



HAL
open science

Insuffisance cardiaque chronique: instantané du suivi ambulatoire en cardiologie de ville

Olivier Ferry

► **To cite this version:**

Olivier Ferry. Insuffisance cardiaque chronique: instantané du suivi ambulatoire en cardiologie de ville. Sciences du Vivant [q-bio]. 2003. hal-01733627

HAL Id: hal-01733627

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733627>

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>

DOUBLE

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ
2003

NANCY I

FACULTE DE MEDECINE DE
NANCY

n° 187.

169758

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre
du troisième cycle de Médecine Générale

par

Olivier FERRY

le 18 Décembre 2003



**INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE
INSTANTANE DU SUIVI AMBULATOIRE
EN CARDIOLOGIE DE VILLE**

JURY :

M. le Professeur Yves JUILLIERE

Président du Jury

M. le Professeur Nicolas SADOUL

Juge

M. le Professeur Christian de CHILLOU

Juge

M. le Docteur Jean Luc WEBER

Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 229173 4

UNIVERSITE HENRI POINCARE NANCY I
2003

FACULTE DE MEDECINE DE
NANCY
n°



THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre
du troisième cycle de Médecine Générale

par

Olivier FERRY

le 18 Décembre 2003

INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE INSTANTANE DU SUIVI AMBULATOIRE EN CARDIOLOGIE DE VILLE

JURY :

M. le Professeur Yves JUILIERE

Président du Jury

M. le Professeur Nicolas SADOUL

Juge

M. le Professeur Christian de CHILLOU

Juge

M. le Docteur Jean Luc WEBER

Juge

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU

Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER – Gérard FIEVE

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIIEWSKI

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Remerciements

A nos juges

M. le Professeur Yves JUILLIERE,

Professeur de cardiologie et maladies vasculaires

Dont nous avons pu apprécier les conseils éclairés lors de la finalisation du travail, ainsi que son esprit d'initiative. Vous nous avez fait l'honneur d'accepter d'être le président du jury. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre respect le plus sincère.

M. le Professeur Nicolas SADOUL,

Professeur de cardiologie et maladies vasculaires

Pour avoir accepté d'être juge de ce travail, et de modifier son emploi du temps lors de la soutenance. Veuillez accepter nos remerciements les plus sincères, et l'expression de notre profond respect.

M. le Professeur Christian de CHILLOU,

Professeur de cardiologie

Pour avoir accepté d'être juge de ce travail. Veuillez accepter l'expression de notre gratitude et de notre respect les plus sincères.

M. le Docteur Jean Luc WEBER,

Praticien hospitalier en cardiologie

Pour nous avoir permis de reprendre confiance et de réinvestir dans la médecine... Pour ses conseils éclairés, sa réflexion et son aide de tous les jours, tant sur la forme que sur le fond.

Enfin, pour son infini patience...

Veuillez accepter l'expression de notre gratitude la plus profonde et la plus sincère et de nos remerciements infinis...

A Christelle,

Pour ton infinie patience et ton soutien de tous les jours. Pour ton amour qui toujours me porte dans les jours difficiles, et rend les jours heureux si légers. Après une aussi longue attente... je te dédie ce travail comme témoignage de mon amour sincère et profond.

A Eva-Caroline

Mon tout petit bébé. Je te dédie également ce travail comme témoignage de mon amour et comme ouverture sur un avenir que l'on peut espérer meilleur...

A mon père, à ma sœur,

Pour avoir toléré mon inconséquence toutes ces années, je vous remercie et tiens ici à vous témoigner le gage de mon amour.

A ma mère

Toi qui nous a quitté trop tôt mais qui nous regarde avec bienveillance, je te dédie ce travail. Regrets éternels...

Aux amis

Qui m'ont accepté, soutenu, aidé...

Au Docteur Zabel

Pour ses encouragements et son exhortation à terminer ce travail... mes respects les plus sincères.

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

**INSUFFISANCE
CARDIAQUE CHRONIQUE**

**INSTANTANE DU SUIVI
AMBULATOIRE EN
CARDIOLOGIE DE VILLE**

1	INTRODUCTION	26
1.1	AVANT-PROPOS SUR L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE	26
1.2	INTRODUCTION	28
2	DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE.....	31
2.1	RAPPELS ANATOMIQUES.....	31
2.1.1	Cœur et circulation	31
2.1.2	Dysfonctionnement	32
2.2	DEFINITION ET CLASSIFICATION DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE	33
2.2.1	Définition et pathogénie	33
2.2.2	Causes et conséquences de l'IC	34
2.2.3	Classifications fonctionnelles de l'insuffisance cardiaque	36
2.3	TERRAIN ET ETIOLOGIES.....	38
2.3.1	Terrain	38
2.3.2	Epidémiologie et étiologies.....	39
2.3.3	Principales étiologies.....	40
2.4	CARDIOPATHIES ET CARDIOMYOPATHIES	42
2.4.1	Cardiopathie ischémique	42
2.4.2	Cardiopathie hypertensive.....	42
2.4.3	Cardiopathies valvulaires	42
2.4.4	Cardiopathie rythmique.....	44
2.4.5	Cardiomyopathie	46
2.5	EPIDEMIOLOGIE	49
2.5.1	Généralités.....	49
2.5.2	Incidence et Prévalence.....	51
2.5.3	L'insuffisance cardiaque en quelques chiffres.....	53
2.5.4	Hospitalisations	53
2.5.5	Pronostic de l'IC.....	54
2.5.6	Incidence économique.....	54
2.5.7	Conclusion.....	55
3	DIAGNOSTIC DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE.....	57
3.1	INTRODUCTION	57
3.2	BASES DU DIAGNOSTIC.....	58
3.3	REDUCTION DE L'APTITUDE A L'EFFORT	59
3.3.1	Introduction	59
3.3.2	Anomalies de fonction pulmonaire	59
3.3.3	Anomalies hémodynamiques centrales	60
3.3.4	Anomalies de circulation périphérique	61
3.3.5	Anomalies musculaires périphériques.....	61
3.4	CLINIQUE	63
3.4.1	Insuffisance ventriculaire gauche.....	63
3.4.2	Insuffisance ventriculaire droite.....	68
3.4.3	Autres formes cliniques.....	70
3.5	EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	76

	14
3.5.1	Coronarographie. Ventriculographie..... 76
3.5.2	Hémodynamique 76
3.5.3	Echocardiographie..... 76
3.5.4	Scintigraphie isotopique..... 78
3.5.5	Tomographie par émission de positrons (PET Scan)..... 79
3.5.6	Résonance magnétique nucléaire et tomodensitométrie ultrarapide..... 79
3.5.7	Biopsie endomyocardique..... 80
3.5.8	Mesure des échanges gazeux respiratoires à l'exercice..... 80
3.5.9	Diagnostic biologique 81
3.5.10	Variabilité sinusale..... 82
4	PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE..... 84
4.1	INTRODUCTION..... 84
4.1.1	Modèle œdémateux ou cardio-rénal..... 84
4.1.2	Schéma hémodynamique..... 84
4.1.3	Schéma du remodelage..... 84
4.1.4	Schéma énergétique..... 84
4.1.5	Schéma neuro-hormonal 84
4.1.6	Théorie de perte cellulaire..... 85
4.1.7	Théorie inflammatoire..... 85
4.1.8	Conclusion..... 85
4.2	ANOMALIES HEMODYNAMIQUES..... 86
4.2.1	Insuffisance cardiaque systolique 86
4.2.2	Insuffisance cardiaque diastolique 86
4.2.3	Interdépendance entre systole et diastole..... 87
4.3	MECANISMES FONCTIONNELS D'ADAPTATION CARDIAQUE ET PERIPHERIQUE..... 88
4.3.1	Définition..... 88
4.3.2	Historique et pathogénie..... 88
4.3.3	Concepts récents..... 89
4.3.4	Remodelage et IC..... 89
4.4	MECANISMES COMPENSATEURS CARDIAQUES..... 91
4.4.1	Stimulation noradrénergique..... 91
4.4.2	Hypertrophie ventriculaire 91
4.4.3	Régulation hétérométrique de Frank-Starling..... 93
4.4.4	Du remodelage VG à l'insuffisance cardiaque terminale..... 93
4.5	MECANISMES COMPENSATEURS PERIPHERIQUES..... 94
4.5.1	Augmentation de la pression veineuse d'amont: rétention hydrosodée 94
4.5.2	Vasoconstriction artériolaire hétérogène 94
4.5.3	Adaptation métabolique périphérique..... 94
4.6	REMODELAGE VENTRICULAIRE..... 95
4.6.1	Remodelage: processus adaptatif..... 95
4.6.2	Bases physiologiques de l'IC systolique..... 95
4.6.3	Bases physiologiques de l'IC diastolique 98
4.6.4	Modifications structurales..... 98

4.7	BASES MOLECULAIRES DU REMODELAGE MYOCARDIQUE.....	100
4.7.1	Myocyte.....	100
4.7.2	Matrice extracellulaire et fibrose	102
4.7.3	Mort cellulaire	103
4.7.4	Effets trophiques d'origine neuro-hormonale	104
4.7.5	Modifications morphologiques et cellulaires.....	105
4.7.6	Conclusion.....	105
4.8	CONSEQUENCES PERIPHERIQUES DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE .	107
4.8.1	Appareil respiratoire.....	107
4.8.2	Rein	108
4.8.3	Foie.....	109
4.8.4	Muscle squelettique.....	109
4.8.5	Appareil digestif.....	109
4.8.6	Circulation coronaire.....	110
4.8.7	Evolution vers l'IC congestive.....	110
4.9	PHYSIOPATHOLOGIE PERIPHERIQUE	111
4.9.1	Rétention hydrosodée	111
4.9.2	Généralités sur les systèmes neuro-hormonaux	112
4.9.3	Systèmes neuro-hormonaux vasoconstricteurs	112
4.9.4	Couplage excitation-contraction et rôle du Ca ⁺⁺	117
4.9.5	Systèmes neuro-hormonaux vasodilatateurs	118
4.9.6	Dysfonction endothéliale et NO	121
4.9.7	Modifications de la paroi vasculaire	121
4.9.8	Dysfonction du baroréflexe.....	122
4.9.9	Conclusion.....	122
4.10	CONCEPTS RECENTS	123
4.10.1	Kinines et Insuffisance cardiaque	123
4.10.2	Cytokines et Insuffisance cardiaque.....	124
4.10.3	Autres systèmes hormono-peptidiques	126
4.10.4	Stress oxydatif.....	128
4.10.5	Facteurs de croissance peptidique.....	128
4.10.6	Hormone de croissance	129
4.10.7	2,3-diphosphoglycerate	129
5	PRONOSTIC DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE	130
5.1	FACTEURS PRONOSTIQUES.....	130
5.2	AGE ET SEXE	131
5.3	SIGNES FONCTIONNELS	132
5.4	ETIOLOGIE DE LA CARDIOPATHIE.....	133
5.5	ELECTROCARDIOGRAMME.....	134
5.5.1	Fibrillation auriculaire.....	134
5.5.2	Arythmies ventriculaires	134
5.5.3	Fréquence cardiaque. Variabilité sinusale. Baroréflexe	134
5.6	ANOMALIES BIOCHIMIQUES.....	136
5.7	STIMULATION NEURO-HORMONALE	137

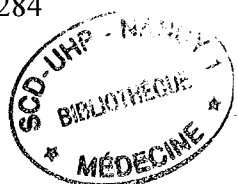
		16
5.7.1	Généralités.....	137
5.7.2	Noradrénaline	137
5.7.3	Peptides natriurétiques	137
5.7.4	Endothéline-1	137
5.7.5	Troponine	137
5.8	CAPACITE FONCTIONNELLE.....	139
5.8.1	Mesure du pic de VO2	139
5.8.2	Test de marche de 6 minutes.....	139
5.8.3	Autres paramètres cardio-respiratoires	139
5.9	BILAN ET PARAMETRES HEMODYNAMIQUES	141
5.10	ECHOCARDIOGRAPHIE.....	142
5.11	ISOTOPES.....	143
5.12	TRAITEMENTS	144
5.12.1	Diurétiques	144
5.12.2	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	144
5.12.3	Bêtabloquants.....	144
5.13	CONCLUSION	145
5.14	ARYTHMIES ET INSUFFISANCE CARDIAQUE	146
5.14.1	Introduction	146
5.14.2	Arythmie ventriculaire	146
5.14.3	Mort subite	147
5.14.4	Fibrillation auriculaire.....	147
5.14.5	Mécanismes physiopathologiques.....	148
5.14.6	Arythmies et insuffisance cardiaque	148
5.14.7	Conclusion.....	149
6	PREVENTION: DE LA DETECTION AU TRAITEMENT.....	150
6.1	INTRODUCTION	150
6.2	PREVENTION ET ETIOLOGIES.....	151
6.2.1	HTA.....	151
6.2.2	Ischémie coronaire	151
6.2.3	Valvulopathies.....	151
6.2.4	Cardiomyopathies rythmiques	151
6.2.5	Cardiotoxicité	151
6.2.6	Facteurs favorisants.....	152
6.3	CONCLUSION	153
6.4	RECIDIVES DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE	154
6.4.1	Arythmies	154
6.4.2	Poussées d'HTA	154
6.4.3	Ischémie myocardique.....	154
6.4.4	Mauvaise observance du traitement.....	155
7	TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE	156
7.1	INTRODUCTION	156
7.2	OBJECTIFS DE TRAITEMENT	157
7.2.1	Traitement du mécanisme causal	157

	17
7.2.2	Traitement des symptômes..... 157
7.2.3	Traitement à visée cardiaque..... 158
7.2.4	Stimulation cardiaque..... 160
7.2.5	Thérapies cellulaire et génique..... 160
7.3	TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE EN FONCTION DE L'ATTEINTE..... 161
7.3.1	Traitement symptomatique..... 161
7.3.2	Traitement étiologique 161
7.3.3	Traitement des conditions pathologiques associées..... 161
7.3.4	Dysfonction systolique asymptomatique 161
7.3.5	Dysfonction systolique symptomatique 162
7.3.6	Insuffisance cardiaque aggravée 162
7.3.7	Insuffisance cardiaque terminale..... 163
7.3.8	Dysfonction diastolique..... 163
7.3.9	Insuffisance cardiaque et personnes âgées..... 163
7.3.10	Arythmie et insuffisance cardiaque..... 163
7.4	DIURETIQUES DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE 165
7.4.1	Introduction 165
7.4.2	Propriétés..... 165
7.4.3	Indications 166
7.4.4	Particularités..... 167
7.4.5	Effets secondaires..... 167
7.4.6	Conclusion..... 168
7.5	ANTAGONISTES DE L'ALDOSTERONE..... 169
7.5.1	Introduction 169
7.5.2	Etudes cliniques et résultats 169
7.6	IEC DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE 171
7.6.1	Introduction 171
7.6.2	Effet hémodynamique 171
7.6.3	Effets neuro-hormonaux..... 171
7.6.4	Effets coronaires et anti-ischémiques..... 172
7.6.5	Effets rénaux..... 172
7.6.6	Effets cliniques dans l'IC 172
7.6.7	Effets sur structure et fonction du VG 173
7.6.8	Morbidité et mortalité..... 173
7.6.9	Utilisation pratique 174
7.6.10	Utilisation selon l'étiologie 175
7.6.11	Risques du traitement IEC..... 175
7.6.12	Echappement aux IEC 176
7.6.13	Sous utilisation des IEC 176
7.6.14	Conclusion..... 177
7.7	ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II..... 178
7.7.1	Introduction 178
7.7.2	Différences entre ARA II et IEC..... 178

7.7.3	Effets neuro-hormonaux.....	179
7.7.4	Effets hémodynamiques.....	179
7.7.5	Clinique et capacité d'effort.....	179
7.7.6	Biologie et effets secondaires.....	180
7.7.7	Mortalité.....	180
7.7.8	Conclusion.....	181
7.8	TRAITEMENT BETABLOQUANT.....	182
7.8.1	Historique.....	182
7.8.2	Bases physiologiques de leur utilisation.....	182
7.8.3	Propriétés des bêtabloquants.....	183
7.8.4	Mécanismes d'action des bêtabloquants.....	184
7.8.5	Effets cliniques et hémodynamiques des bêtabloquants.....	186
7.8.6	Résultats des études cliniques.....	188
7.8.7	Méta-analyses sur les bêtabloquants dans l'IC.....	195
7.8.8	Essais récents.....	196
7.8.9	Utilisation pratique des bêtabloquants.....	198
7.8.10	Effets secondaires et contre-indications d'un bêtabloquant dans l'IC.....	199
7.8.11	Coût du traitement bêtabloquant.....	200
7.8.12	Conclusions.....	200
7.9	NOUVEAUX TRAITEMENTS NEURO-HUMORAUX.....	202
7.9.1	Peptides natriurétiques.....	202
7.9.2	Inhibition de l'endothéline.....	203
7.9.3	Inhibition de la vasopressine.....	204
7.9.4	Inhibition des cytokines.....	204
7.10	DERIVES NITRES.....	205
7.10.1	Introduction.....	205
7.10.2	Mécanismes d'action.....	205
7.10.3	Effets hémodynamiques.....	205
7.10.4	Effets cliniques.....	205
7.10.5	Echappement aux dérivés nitrés.....	206
7.10.6	Conclusion.....	206
7.10.7	Autres vasodilatateurs artérioveineux.....	206
7.11	DIGITALIQUES.....	208
7.11.1	Introduction.....	208
7.11.2	Activité.....	208
7.11.3	Etudes d'efficacité.....	208
7.11.4	Digitaliques et morbi-mortalité.....	209
7.11.5	Clinique et effets secondaires.....	209
7.11.6	Conclusion.....	210
7.12	TRAITEMENTS INOTROPES.....	211
7.12.1	Introduction.....	211
7.12.2	Présentation de la classe.....	211
7.12.3	Résultats cliniques.....	212
7.12.4	Conséquences.....	212

	19
7.12.5	Espoirs 213
7.12.6	Conclusion..... 214
7.13	TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS.....215
7.13.1	Introduction 215
7.13.2	Traitement anticoagulant..... 215
7.13.3	Aspirine et antiagrégants plaquettaires 216
7.13.4	Conclusion..... 217
7.14	DEFIBRILLATEUR IMPLANTABLE218
7.14.1	Introduction 218
7.14.2	Essais randomisés sur les DAI 218
7.14.3	Conclusions 219
7.15	TRAITEMENT ANTIARYTHMIQUE MEDICAL220
7.15.1	Introduction 220
7.15.2	Antiarythmiques 220
7.15.3	Amiodarone 221
7.15.4	Troubles du rythme supra-ventriculaires 222
7.16	TRAITEMENTS MEDICAUX DIVERS223
7.16.1	Traitement par les inhibiteurs calciques..... 223
7.16.2	Antagonistes du tonus sympathique d'origine central 224
7.16.3	Traitements métaboliques 224
7.16.4	Inhibition des collagénases 225
7.16.5	Statines 225
7.17	TRAITEMENTS CHIRURGICAUX.....227
7.17.1	Introduction 227
7.17.2	Transplantation cardiaque 227
7.17.3	Revascularisation coronaire 230
7.17.4	Chirurgie valvulaire..... 231
7.17.5	Reconstruction du VG - Chirurgie plastique spécifique 232
7.17.6	Systèmes d'assistance ventriculaire implantable 233
7.17.7	Cardiomyocytoplastie..... 237
7.17.8	Thérapie génique 239
7.18	STIMULATION CARDIAQUE240
7.18.1	Introduction 240
7.18.2	Effets de la stimulation temporaire 240
7.18.3	Types de stimulateurs..... 240
7.18.4	Etudes récentes de validation 241
7.18.5	Conclusion..... 242
7.19	METHODES ABLATIVES243
7.19.1	Définition..... 243
7.19.2	Indications actuelles 243
7.19.3	Conclusion..... 243
7.20	TRAITEMENT HYGIENODIETETIQUES.....244
7.20.1	Réadaptation cardiaque à l'effort 244
7.20.2	Conseils généraux et hygiéno-diététiques..... 247

		20
7.20.3	Education des Intervenants et de l'entourage	250
7.20.4	Réseaux de soins en cardiologie. Centres spécialisés.....	252
7.21	TRAITEMENTS DIVERS.....	255
7.21.1	Hémodiafiltration et ultrafiltration.....	255
7.21.2	Oxygénothérapie	255
7.22	FUTUR DU TRAITEMENT DE L'IC.....	256
8	ETUDE D'UNE POPULATION D'INSUFFISANTS CARDIAQUES SUIVIE EN CARDIOLOGIE DE VILLE.....	258
8.1	INTRODUCTION.....	258
8.2	BUTS DE L'ETUDE.....	258
8.3	METHODOLOGIE	259
8.3.1	Population étudiée.....	259
8.3.2	Critères de sélection	259
8.3.3	Patients inclus.....	259
8.4	CRITERES D'ANALYSE	259
8.5	RESULTATS.....	261
8.5.1	Résultats globaux	261
8.5.2	Population étudiée: sexe et âge	261
8.5.3	Étiologies.....	263
8.5.4	Facteurs prédisposants.....	264
8.5.5	Fraction d'éjection du ventricule gauche	265
8.5.6	Traitements médicaux	266
8.5.7	Traitement non médical.....	269
9	COMMENTAIRES	270
9.1	POPULATION ETUDIEE	270
9.2	ANCIENNETE DE L'ICC, HOSPITALISATIONS ET CONSULTATIONS.....	270
9.3	ETIOLOGIES ET FACTEURS PREDISPOSANTS	271
9.4	FEVG.....	271
9.4.1	FE initiale	271
9.4.2	FE actuelle.....	272
9.5	TRAITEMENTS	274
9.5.1	IEC.....	274
9.5.2	Diurétiques	274
9.5.3	Digitaliques	275
9.5.4	Bêtabloquants	276
9.5.5	Dérivés nitrés.....	277
9.5.6	Traitement anticoagulant et antiplaquettaire.....	277
9.5.7	Traitement antiarythmique	278
9.5.8	Traitement non médical.....	279
9.5.9	Divers	279
10	CONCLUSION	280
11	BIBLIOGRAPHIE.....	284



LISTE DES ABREVIATIONS



ACFA	Arythmie complète par fibrillation auriculaire
AINS	Anti-inflammatoire non-stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP	Adénosine mono phosphate
ANP	Atrial natriuretic peptid
ARA II	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
AT-I	Angiotensine I
AT-II	Angiotensine II
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVP	Arginine vasopressine
BBD	Bloc de branche droit
BBG	Bloc de branche gauche
BNP	Brain natriuretic peptid
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CPC	Cœur pulmonaire chronique
ECG	Electrocardiogramme
EDRF	Endothelium derived relaxing factor
ET-1	Endothéline-1
FC	Fréquence cardiaque
FEVD	Fraction d'éjection du VD
FEVG	Fraction d'éjection du VG
GMP	Guanine mono phosphate
HTA	Hypertension artérielle
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IC /ICC	Insuffisance cardiaque / IC chronique
ICD	Insuffisance cardiaque diastolique
ICS	Insuffisance cardiaque systolique
IDM	Infarctus du myocarde
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IVD	Insuffisance ventriculaire droite
IVG	Insuffisance ventriculaire gauche
MMP	Métalloprotéinases matricielles
NO	Nitric oxide (monoxyde d'azote)
NYHA	New York Heart Association
OAG	Oblique antérieure gauche
OAP	Œdème aigu du poumon
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PG	Prostaglandines

PVC	Pression veineuse centrale
RAA	Rhumatisme articulaire aigu
RP	Radiographie pulmonaire
SDANN	Ecart-type /5 minutes (variabilité sinusale)
SDNN	Ecart-type moyen /24heures (variabilité sinusale)
SRAA	Système rénine-angiotensine-aldostérone
TA	Tension artérielle
TDM	Tomodensitométrie
TNF	Tumor necrosis factor
TSH	Thyreo-stimuline hormon
TV	Tachycardie ventriculaire
VD	Ventricule droit
VES	Volume d'éjection systolique
VG	Ventricule gauche
VO2	Consommation d'oxygène



Légende des signes représentés dans les différents tableaux des pages 233 à 241:

G = population globale
 F = femmes
 H = hommes
 78 = tranche d'âge > 78 ans
 < 78 = tranche d'âge compris entre 63 et 78 ans
 < 63 = tranche d'âge < 63 ans
 HTA = hypertension artérielle
 IC = coronaropathie
 V = valvulopathie
 R = troubles du rythme
 A = alcool
 I = cardiopathie primitive et CMO
 FA = fibrillation auriculaire
 D = diabète
 IR = insuffisance rénale
 FE i = FEVG initiale
 FE a = FEVG actuelle (pour chaque classe thérapeutique)
 a < 30 = FEVG actuelle < 30%
 a < 50 = FEVG actuelle comprise entre 30% et 50%
 a > 50 = FEVG actuelle > 50%
 i < 30 = FEVG initiale < 30%
 i < 50 = FEVG initiale comprise entre 30% et 50%
 i > 50 = FEVG initiale > 50%
 T = diurétique thiazique
 H = diurétique de l'anse
 AI = antialdostérone
 Di = digitaliques
 IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion
 ARA = antagoniste des récepteurs de angiotensine II
 BB = bêtabloquant
 N = dérivés nitrés
 Def = défibrillateur
 PM = stimulateur cardiaque
 AVK = antivitamine K
 AG = antiagrégant plaquettaire
 AA = antiarythmique

DEFINITIONS



Insuffisance cardiaque

Incapacité du cœur à maintenir dans des conditions normales, un débit suffisant pour répondre aux besoins métaboliques et fonctionnels de l'organisme (OMS).

Cardiopathie

Maladie cardiaque de cause connue (HTA, coronaropathie, pathologie valvulaire...).

Cardiomyopathie

Maladie cardiaque de cause inconnue.

(Une confusion sémantique existe au niveau de la définition. Celle-ci inclut toute maladie du myocarde à coronaires saines, en excluant une origine hypertensive, valvulaire, congénitale, péricardique ou rythmique. Les atteintes idiopathiques sont rares et recouvrent à l'heure actuelle, les causes rares ou génétiques. Cardiopathie ischémique est donc un terme plus juste que cardiomyopathie ischémique).

Remodelage myocardique

Modifications du myocarde consistant en un réarrangement des structures préexistantes. Ce terme a été restreint à des modifications d'origine morbide, et, sont ainsi exclues, les modifications dues au développement, à la gestation, et à l'hypertrophie induite par l'entraînement physique.

Viabilité myocardique

Capacité d'une zone akinétique du myocarde à recouvrir une fonction contractile après revascularisation. Déterminer cette viabilité revient à faire la différence entre séquelles de nécrose et hibernation myocardique.

Précharge

On l'assimile à la pression télédiastolique du VG (PTD VG). Cette précharge est augmentée en cas d'IC. La limite supérieure de la normale est 12 mm Hg, et il n'est pas rare de retrouver une PTD VG > 25-30 mm Hg, dans les formes sévères d'IC.

La mesure directe de la précharge nécessite un cathétérisme artériel rétrograde du VG.

Mais, en l'absence d'atteinte valvulaire mitrale, on peut l'estimer par la mesure de pression artérielle pulmonaire occlusive (pression capillaire). Les techniques non-invasives actuelles d'évaluation de la fonction du VG ont rendu cette mesure caduque.

Postcharge

C'est un terme utilisé fréquemment en remplacement de résistances à l'éjection du VG. Ces résistances dépendent en majeure part du tonus vasomoteur artériel et artériolaire, mais aussi des propriétés physiques de l'aorte thoracique ascendante. La dysfonction du VG peut être aggravée fortement par de petites variations de la postcharge et, inversement, une diminution modeste des résistances peut améliorer grandement la fonction du VG.

Dysfonction systolique

La réduction primaire de la force contractile induit, par mécanismes d'adaptation, une dilatation du VG amenant le myocarde à travailler à des niveaux de pression diastolique élevés, avec apparition de signes congestifs.

Dysfonction diastolique

La diminution de la distensibilité du VG induit un trouble important du remplissage ventriculaire, avec apparition également de signes congestifs.

Dilatation ventriculaire gauche

Un des principaux mécanismes compensateurs de l'IC.

Ses déterminants sont nombreux, des paramètres hémodynamiques (élévation de précharge...), aux facteurs neuro-hormonaux, inflammatoires et immunologiques. La

réduction de la FE du VG est compensée par l'augmentation du volume télédiastolique, pour permettre de maintenir un volume d'éjection systolique normal, malgré la diminution de la contractilité.

De mécanisme compensateur, elle devient délétère quand ses limites sont dépassées. Sa forme elliptique laisse la place à une forme plus sphérique, et moins favorable à l'éjection systolique. Au-delà d'un certain degré de distension, les fibres myocardiques diminuent en performance, et leur structure s'altère. L'augmentation du diamètre de la cavité s'accroît (loi de Laplace), et la tension pariétale et les besoins en oxygène s'élèvent.

Débit cardiaque

L'IC ne se définit pas par la baisse de débit cardiaque sous un certain seuil, mais par l'inadéquation entre les besoins en oxygène des tissus périphériques et la capacité du VG à fournir un débit suffisant pour assurer ces besoins, au repos et à l'effort. Dans l'IC, le débit cardiaque est longtemps maintenu, par des processus divers, hémodynamiques, neuro-hormonaux...

Mais dans les formes sévères, il devient anormal. Cette norme est calculée selon la surface corporelle, et l'on obtient un index cardiaque, dont la limite normale inférieure est de 3,5 l/mn/m².

La mesure directe du débit cardiaque est invasive et imprécise, nécessitant un cathétérisme droit (principes de Fick ou de thermodilution); et à l'effort, elle est techniquement difficile, et peu reproductible.

Contractilité

C'est la vigueur intrinsèque de la contraction du myocarde, son aptitude à se raccourcir rapidement et fortement, en générant une force adéquate.

Dans l'IC, la contractilité est diminuée (sauf si débit élevé), mais la définition précise est difficile, comme l'évaluation in vivo. On peut en avoir une idée indirecte par l'hémodynamique, l'échographie cardiaque ou le cathétérisme. Ces mesures prennent en compte la force contractile intrinsèque de la fibre, mais également l'environnement de travail musculaire (fréquence cardiaque, précharge et postcharge).

La mesure directe de la contractilité n'a plus d'intérêt pronostique, pas plus que la vitesse d'augmentation de la pression intraventriculaire gauche (V_{max}).

Pour une même contractilité et avec la même altération de la fonction VG, on peut obtenir des conditions hémodynamiques différentes, par la vasoconstriction artérielle: si les résistances périphériques sont basses, l'hémodynamique est peu altérée, et si elles sont élevées, le débit cardiaque est abaissé et la pression télédiastolique du VG augmentée.

Epreuve d'effort

L'épreuve d'effort chez l'insuffisant respiratoire peut être envisagée sous différents angles:

- Etablissement du diagnostic, en imputant la dyspnée comme symptôme de la dysfonction ventriculaire gauche.
- Evaluation du pronostic, car la performance maximale à l'effort est un élément fondamental du pronostic, comme le degré de l'altération de la fonction du VG et l'importance de l'activation neuro-hormonale. Ainsi la capacité maximale d'effort est un des éléments pour poser l'indication de transplantation cardiaque.
- Jugement de l'efficacité thérapeutique, pour lequel la capacité maximale d'effort est un élément de l'arsenal.

Deux techniques sont utilisées couramment:

- Le test le plus pragmatique et le plus simple est le test de marche de six minutes, qui mesure la distance maximale parcourue, le plus rapidement possible. Rythme de marche et alternance marche rapide / marche lente sont laissés à la liberté du patient. C'est un test simpliste, mais bien corrélé aux paramètres pronostiques de l'IC, cliniques ou biologiques, et utilisé dans les évaluations thérapeutiques.

- Le second test est plus scientifique, et fait appel à un test d'effort calibré, avec analyse des gaz expiratoires, technique quantitative sur ergocycle ou tapis roulant, avec protocole de modification de charge de travail standardisé (Bruce et Naughton). L'analyse en temps réel du débit ventilatoire et de la teneur en O₂ et CO₂ des gaz expirés permet de mesurer la consommation maximale d'oxygène, élément objectif important.

Consommation d'oxygène

C'est la quantité d'oxygène consommée pour un effort maximal. Elle n'est pas limitée par la performance cardiaque chez le sujet sain, mais par le niveau d'adaptation à l'effort du muscle strié (potentiel du sportif). Dans l'IC, c'est l'incapacité du myocarde qui prime. C'est un excellent indice de pronostic qui est utilisé pour l'indication de transplantation cardiaque. Sous la valeur-seuil de 10 ml/kg/mn, le pronostic vital est engagé, et la transplantation nécessaire. Entre 10 et 14 ml/kg/mn, le pronostic vital est toujours hypothéqué, et l'indication de transplantation est raisonnable à moyen terme, en fonction des autres indices.

Contrainte pariétale

C'est une force appliquée, selon la loi de Laplace, sur la paroi ventriculaire. Elle résulte du produit de la pression par le rayon ventriculaire divisé par l'épaisseur pariétale (multipliée par 2). La contrainte pariétale est donc d'autant plus grande que la taille du ventricule et son rayon sont importants. Ensuite, pour un rayon donné, la contrainte augmente avec la pression développée. Cette augmentation de la contrainte pariétale (par augmentation de taille ou de pression) entraîne une augmentation de la consommation en oxygène. Ceci est dû à l'augmentation de consommation d'ATP, par accroissement de la charge au niveau des myofibrilles.

1 INTRODUCTION

1.1 AVANT-PROPOS SUR L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE

L'insuffisance cardiaque chronique est devenue le problème majeur de la cardiologie actuelle, représentant un enjeu majeur de Santé Publique. En croissance constante depuis plus de 20 ans (tout juste note-t-on une stabilisation des résultats épidémiologiques dans les dernières années), cette pathologie a une prévalence qui atteint jusqu'à 1% de la population globale, et nettement plus dans les classes d'âge les plus élevées.

Pourtant, au-delà des chiffres, il existe un paradoxe qui appelle quelques commentaires.

En effet, on s'aperçoit que les manifestations les plus bruyantes de la pathologie sont devenues moins fréquentes. L'IC congestive sévère diminue, avec son cortège de réhospitalisations, et les poussées de décompensation sont plus rapidement enrayerées. Ceci, grâce à la meilleure éducation des patients, la meilleure prise en charge, mais aussi par une connaissance plus approfondie des mécanismes physiopathologiques, et surtout par une prévention améliorée depuis l'utilisation de certaines classes thérapeutiques (diurétiques, et surtout I.E.C...).

Des progrès constants ont donc été réalisés dans le domaine thérapeutique et l'insuffisant cardiaque traité est devenu paucisymptomatique. Ces progrès permettent actuellement d'envisager un traitement étiologique: correction chirurgicale précoce et efficace d'une valvulopathie, amélioration de la prise en charge de l'hypertension artérielle, limitation du retentissement de l'infarctus du myocarde au niveau de la fonction VG, par des thérapeutiques plus agressives en phase aiguë (reperfusion précoce par angioplastie primaire, thrombolyse) et par le contrôle à moyen et à long terme du remodelage ventriculaire.

Les thérapeutiques non médicamenteuses de l'insuffisance cardiaque chronique sont également en plein essor, avec en premier lieu la rééducation fonctionnelle, jusqu'alors contre-indiquée, et qui permet d'agir sur qualité de vie et symptômes; les techniques chirurgicales ont plus de difficultés à s'imposer (surtout par une évaluation souvent moins rigoureuse que les traitements médicaux); la stimulation cardiaque est très séduisante, ainsi que la technique des défibrillateurs implantables (encore limités par leur coût).

Malgré cela, l'incidence de la pathologie ne diminue pas autant qu'on peut le souhaiter, pour plusieurs raisons:

- Dans la pathologie coronaire, les traitements de l'infarctus du myocarde préservent le pronostic vital immédiat, et améliorent la survie à moyen et à long terme, augmentant par la même les candidats à la récurrence, ce qui aboutit inéluctablement à l'altération de la fonction du VG et à l'IC. Les décès immédiats évités correspondent à autant de candidats tardifs à l'IC.
- Certains traitements de la pathologie cardiovasculaire améliorent le pronostic; à partir du premier épisode, la survie, courte jusqu'alors, s'allonge de plus en plus, et le nombre de patients augmentent.
- Enfin, il existe des patients avec une IC à fonction systolique conservée; la dysfonction diastolique est une part encore négligée de la maladie (faute de diagnostic, et d'intérêts portés à la pathologie du sujet âgé) mais vient s'ajouter récemment aux statistiques, d'autant plus que la population vieillit (la population de cardiologie libérale est plus âgée

que la moyenne des grands essais multicentriques). Mais c'est une pathologie plus difficile à définir et à diagnostiquer, donc mal traitée, alors qu'elle représente probablement 30% à 45% des cas chez le sujet âgé.

Pour conclure, force est de constater dans les pays industrialisés, que l'incidence augmente par l'accroissement de la durée de vie. Cette pathologie est longtemps précédée d'une phase de dysfonction ventriculaire gauche, asymptomatique, avec diminution des performances myocardiques, mais maintien de la capacité d'apport d'oxygène aux organes.

Le dépistage de cette dysfonction, la quantification et l'évaluation du pronostic peuvent permettre une mise en œuvre précoce de moyens thérapeutiques adéquats, pour enrayer ou retarder l'évolution vers l'IC symptomatique; seule cette prévention entraînera à moyen terme une baisse de la prévalence et de l'incidence de la pathologie.

1.2 INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque est une maladie complexe de toute la circulation, véritable maladie d'organe évoluant comme une maladie générale, continue et auto entretenue. C'est l'évolution ultime de l'ensemble des pathologies cardiaques mal traitées ou au-delà des ressources actuelles de la thérapeutique. Malgré les progrès dans le domaine du traitement, cette pathologie reste redoutable, évolutive et meurtrière.

L'insuffisance cardiaque a une prévalence estimée à 5 millions de cas, avec 400 à 700 000 nouveaux cas recensés tous les ans.

La mortalité annuelle liée à l'insuffisance cardiaque chronique est estimée entre 250 et 400 000 cas/an (U.S.A.). Cette mortalité est, et reste importante, quel que soit le stade évolutif: de 10% à un an dans les formes modérées, à plus de 50% à six mois dans les formes les plus sévères.

L'insuffisance cardiaque est une pathologie clinique due à une anomalie de la fonction ventriculaire, dont le diagnostic peut être facile dans un contexte évocateur (HTA, coronaropathie...) ou plus difficile pour les formes frustes ou atypiques.

Longtemps limité au traitement digitalo-diurétique, la thérapeutique s'est vu transformée, il y a trente ans, par l'avènement des vasodilatateurs, et leur action sur les conditions de charge ventriculaire; mais cette action est vite apparue inefficace au long cours, car apparaît une tolérance liée à l'activation réactionnelle des systèmes neuro-hormonaux, dont les deux principaux sont le système sympathique et le système rénine-angiotensine-aldostérone.

L'évolution des connaissances physiopathologiques a montré l'intrication existant entre anomalies cardiaques, circulatoires et neuro-hormonales, créant ainsi une situation auto entretenue, condition de la maladie générale, qui entraîne une dysfonction progressive de tous les organes, jusqu'au décès du patient.

Cette reconnaissance des mécanismes physiopathologiques conduit à ne plus considérer la maladie comme un simple modèle hémodynamique, ou mécanique, mais comme une pathologie complexe, faisant intervenir de nombreux modèles ou systèmes, neuro-hormonaux, inflammatoires, immunitaires...

Depuis l'acceptation du concept de pathologie multifactorielle qui rend compte de la complexité de la maladie, la thérapeutique proposée a permis de faire régresser le nombre des IC réfractaires rapidement létales, même si les chiffres de l'incidence globale et de la prévalence restent élevés.

Mais il ne faut pas perdre de vue que ce concept est générateur d'interactions entre chaque élément de chaque modèle (le vasodilatateur direct a un effet positif sur l'hémodynamique, mais il est délétère sur la stimulation neuro-hormonale, et les inotropes positifs ont un effet reconnu sur l'hémodynamique et un effet néfaste au niveau de la biologie cellulaire...) et générateur d'une escalade thérapeutique et donc d'interactions médicamenteuses potentielles...

L'insuffisance cardiaque est une pathologie liée au vieillissement de la population, par la meilleure prise en charge de certaines pathologies diminuant la mortalité aigue, mais créant une véritable épidémie d'insuffisance cardiaque chronique. De plus, de nombreux patients âgés développent une dysfonction diastolique, avec fonction systolique conservée, par troubles de la relaxation du V.G. Cette dysfonction est liée en premier lieu au vieillissement du muscle cardiaque, mais aussi à des étiologies variées: HTA, ischémie myocardique...

Cette épidémie moderne génère des dépenses évaluées à près de 3% du budget de la Santé, et représente une lourde charge pour les systèmes de soins, par le coût d'une thérapeutique qui s'avère de plus en plus lourde, mais aussi par le nombre et la durée des hospitalisations, lors des poussées de décompensation aigue.

Cependant, c'est un domaine de la cardiologie qui a connu un essor considérable dans les dernières années du siècle précédent, tant au niveau de la compréhension des mécanismes physiopathologiques, qu'au niveau de l'émergence de nouveaux concepts thérapeutiques et de la prise en charge des patients.

L'insuffisance cardiaque est une pathologie chronique, évoluant sur de nombreuses années, entre l'épisode initial, causal, et la survenue des premiers symptômes de décompensation. Pendant ce laps de temps, apparaissent des modifications de géométrie et de fonction ventriculaire. Ce remodelage cardiaque se caractérise, pour l'essentiel, par une dilatation des cavités cardiaques, et une baisse de la contractilité. Il est donc important de retarder ce processus, pour éviter la progression de la maladie. Le diagnostic doit être précoce, afin de freiner le plus tôt possible la stimulation neuro-hormonale délétère, le remodelage et la dysfonction du myocarde.

Aujourd'hui, on peut dépister une dysfonction asymptomatique par des méthodes sensibles et reproductibles, mais la priorité première est la prévention. Celle-ci doit rester un souci constant de l'avenir, par le traitement précoce, et, si possible, définitif d'une ischémie myocardique, la réduction de l'hypertrophie myocardique liée à l'HTA, la correction précoce d'une anomalie valvulaire.

Le traitement médical actuel est fondé sur l'antagonisme des systèmes neuro-hormonaux, qui a montré son efficacité en termes de morbidité et de mortalité dans de grands essais multicentriques: IEC, bêtabloquants, antagonistes de l'aldostérone...

Les bêtabloquants sont exemplaires dans l'évolution scientifique contre les idées reçues: il y a quelque dix ans, ils étaient formellement contre-indiqués dans le cadre du traitement de l'IC chronique, puis en quelques années, ils sont devenus une classe incontournable, pour ce qui est de la morbi-mortalité.

Pourtant, si l'arsenal thérapeutique s'enrichit de nouvelles armes au fil des ans, le traitement est fondé sur une stratégie additive, complexe et onéreuse; elle ne permet actuellement que de freiner l'évolution du dysfonctionnement ventriculaire, de prolonger la survie et de soulager temporairement les patients.

Les antagonistes des systèmes neuro-hormonaux ne semblent pas, pour autant être la panacée, et les derniers essais sur d'autres voies neuro-hormonales, ou sur la modulation de l'inflammation, se sont soldés par des échecs cuisants (anti-endothéline, anti-cytokines, peptides natriurétiques...). L'avenir semble plus intéressant en ce qui concerne les traitements mécaniques, permettant d'espérer des miracles dans le domaine chirurgical (assistance circulatoire à demeure...) et électrophysiologique (défibrillateur implantable, stimulation multi-sites...). En attendant la confirmation de l'intérêt des thérapies cellulaires (greffe de cellules embryonnaires) et géniques.

La prise en charge de la maladie doit être également personnalisée, avec une éducation rigoureuse des patients et de leur entourage, une rééducation fonctionnelle personnalisée, un suivi attentif par une équipe ou un réseau de soins multidisciplinaire, dans le dessein de réduire morbidité et récurrences, avec l'espoir limité mais pragmatique de ralentir ou retarder l'échéance.

C'est pourquoi, à cette époque-charnière, où la science nous propose de multiples perspectives, et où l'insuffisance cardiaque devient une sous-spécialité de la cardiologie, il nous a semblé intéressant à faire un état des lieux de la pathologie et de son traitement, en cardiologie libérale de ville. Tant du point de vue épidémiologique, où l'on constate que la population traitée, plus vieille que celle des grands essais, ne bénéficie pas moins des thérapeutiques actuellement indispensables, que du point de vue thérapeutique, où l'on perçoit l'acceptation et la bonne tolérance, en accord avec les différentes conférences de consensus.

Notre travail se décompose ainsi en trois parties:

- La première partie est une présentation de l'insuffisance cardiaque, dans sa physiopathologie, son étiologie, son diagnostic et son pronostic.

- La seconde partie concerne le traitement actuel de la pathologie, plus particulièrement l'évolution du traitement conventionnel, avec un regard vers les dernières avancées médicochirurgicales.
- Enfin, la troisième partie est un travail personnel, état des lieux de l'épidémiologie et du traitement de l'insuffisance cardiaque en cardiologie de ville, tentant de démonter les idées reçues et les vieux poncifs qui empêchent encore le traitement optimal et moderne de l'IC.

2 DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

2.1 RAPPELS ANATOMIQUES

2.1.1 Cœur et circulation

2.1.1.1 Organisation interne du cœur

Les cavités cardiaques constituent deux pompes séparées, avec chacune deux cavités, une oreillette et un ventricule, séparés par des valvules qui empêchent le sang de refluer du ventricule vers l'oreillette. Ce fonctionnement valvulaire auriculo-ventriculaire est actif, et commandé par le système nerveux cardiaque. Les valvules sont arrimées à la paroi des ventricules par des cordages tendineux, relayés par des piliers musculaires débordant dans la cavité ventriculaire.

2.1.1.2 Cœur droit

Le sang arrive à l'oreillette droite, toujours ouverte, qui se remplit en continu. Son volume est de 150 ml. Le sang passe ensuite au niveau du ventricule, par un orifice possédant une valve à trois feuillets: la valve tricuspide. Le volume du ventricule droit est de 200 ml.

Le sang est expulsé du ventricule droit vers l'artère pulmonaire, en passant par un orifice à trois valvules sigmoïdes, et le sang est emmené dans la circulation pulmonaire, pour y subir l'hématose (échange gazeux entre oxygène alvéolaire et dioxyde de carbone sanguin).

2.1.1.3 Cœur gauche

Le sang arrive dans l'oreillette gauche par les quatre veines pulmonaires, après avoir subi l'hématose pulmonaire, et l'oreillette gauche se remplit elle aussi en continu. Son volume est de 80 ml. Le sang passe ensuite dans le ventricule gauche par un orifice valvulaire à deux feuillets: la valve mitrale. Le volume du ventricule gauche est de 150 ml.

Lors de la systole ventriculaire, le sang est éjecté vers l'aorte et la circulation périphérique, ou systémique, par les sigmoïdes aortiques.

2.1.1.4 Vascularisation cardiaque

Le cœur est vascularisé par la circulation coronaire, dont les gros troncs sont épicaudiques et les vaisseaux distaux sous-endocardiques.

2.1.1.4.1 Artère coronaire droite

Elle naît au niveau de l'aorte, à droite du sinus antérieur de Valsalva. Elle s'enroule autour de l'oreillette droite, en passant dans le sillon auriculo-ventriculaire droit, et suit le bord gauche du cœur. En cas de dominance (75% à 90%), elle dépasse la croix du cœur, en donnant une artère interventriculaire postérieure bien individualisée. Elle donne enfin l'artère rétroventriculaire, qui se ramifie sur la face inférieure du ventricule gauche. De la coronaire droite, naissent l'artère du nœud sinusal et celle du nœud auriculo-ventriculaire. De l'artère interventriculaire postérieure, naissent des artères septales inférieures et ascendantes.

2.1.1.4.2 Artère coronaire gauche

Elle naît du sinus de Valsalva gauche. L'artère initiale est appelée tronc commun, et ne donne pratiquement jamais de branches, avant de se diviser en artère interventriculaire antérieure et artère circonflexe.

L'artère interventriculaire antérieure suit le sillon interventriculaire antérieur, et se dirige vers la pointe du cœur qu'elle contourne. Elle donne des branches diagonales, qui sont des artères collatérales destinées au ventricule gauche. Des branches septales naissent verticalement pour irriguer le septum interventriculaire.

L'artère circonflexe suit le sillon interauriculoventriculaire gauche, jusqu'au bord gauche du cœur (trajet quasiment symétrique à celui de la coronaire droite). Si l'artère circonflexe est dominante (15%), elle atteint la croix du cœur et se prolonge dans le sillon interventriculaire postérieur. Ses branches sont les artères marginales.

2.1.1.4.3 Circulation collatérale

C'est un phénomène physiopathologique qui aboutit aux modifications anatomiques de la circulation coronaire. La circulation collatérale se développe en fonction de l'hypoxie du myocarde, et du degré de sténose présent sur l'artère coronaire incriminée (> 70%). Il se produit alors des anastomoses intercoronaires de gros calibre ou homocoronaires de calibre plus restreint. Ces anastomoses sont variables en fonction de la rapidité d'installation de la lésion coronaire, du nombre de lésions coronaires et de leur situation géographique.

Son rôle est de suppléer les insuffisances du flux sanguin intrac coronaire, et peut donc masquer, pour un temps, la coronaropathie sous-jacente.

2.1.1.5 Circulation

Il existe deux territoires vasculaires distincts, et donc un double mouvement de circulation sanguine: un mouvement pour les vaisseaux pulmonaires et un autre pour le reste du système circulatoire.

La circulation pulmonaire part du ventricule droit vers les vaisseaux pulmonaires, par l'artère pulmonaire. Le sang subit l'hématose au niveau des capillaires pulmonaires et revient vers le cœur gauche par les veines pulmonaires: c'est la petite circulation.

Le sang part dans la circulation systémique depuis le ventricule gauche, par l'aorte et l'ensemble de l'arbre artériel, jusqu'aux capillaires systémiques, où l'oxygène est échangé, puis revient vers le cœur droit par un arbre veineux: c'est la grande circulation.

2.1.2 Dysfonctionnement

Le dysfonctionnement de la pompe cardiaque gauche va donc entraîner une stagnation du sang en amont, c'est-à-dire au niveau de la circulation pulmonaire, et une baisse de la perfusion d'aval, au niveau de la circulation systémique.

La dysfonction de la pompe cardiaque droite apparaît dans un second temps, et aboutit à une stase sanguine dans le réseau veineux systémique, en particulier, au niveau des membres inférieurs.

2.2 DEFINITION ET CLASSIFICATION DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

2.2.1 Définition et pathogénie

C'est la définition donnée par E. Braunwald qui est le plus souvent retenue comme résumant le mieux la pathologie: incapacité du cœur à adapter, dans les conditions de remplissage ventriculaire normales, le débit sanguin nécessaire à la couverture des besoins métaboliques et fonctionnels des tissus, au repos et à l'effort. Cette définition recoupe des mécanismes, des étiologies et des expressions cliniques diverses, mais la traduction correspond de façon simplifiée à une augmentation du remplissage ventriculaire gauche (congestion pulmonaire) et/ou à une réduction du volume systolique (insuffisance circulatoire systémique).

Un cœur défaillant est un cœur dont la fonction pompe est altérée. Cette défaillance myocardique survient souvent lors d'une surcharge hémodynamique sévère, causée par de nombreuses atteintes cardiaques, dont l'IC n'est que la conséquence finale: atteinte endocardique, myocardique, valvulaire ou péricardique (une HTA ancienne non traitée, une pathologie valvulaire, une atteinte ischémique, des anomalies génétiques, une dysfonction myocardique post-infectieuse, ou idiopathique)... ainsi que les atteintes des gros vaisseaux.

Les coronaropathies et l'HTA représentent les étiologies essentielles de l'IC aux USA et dans les pays industrialisés, mais aussi un facteur d'aggravation d'une IC préexistante.

Le syndrome clinique de l'IC congestive n'est que le dernier maillon d'une chaîne d'événements, d'un processus évolutif qui s'aggrave progressivement, initié par une lésion causale cardiovasculaire, qui conduit à des anomalies de structure, anatomiques, biologiques et fonctionnelles myocardiques, mais ce sont les anomalies périphériques (systèmes neuro-hormonaux, circulation périphérique et muscles squelettiques) qui transforment la fonction cardiaque et donnent les manifestations cliniques de la maladie.

Les avancées actuelles de la biologie moléculaire permettent de connaître les mécanismes intimes, de l'hypertrophie compensée à la dysfonction ventriculaire, et cela, au niveau moléculaire, cellulaire et musculaire. Mais les influences génétiques individuelles restent encore à préciser. 80% à 90% des patients avec une insuffisance cardiaque chronique, ont une symptomatologie rapportée à l'altération de la fonction VG (anomalies de contractilité et/ou du remplissage). Le spectre des anomalies du VG est large, allant de la dysfonction diastolique, avec chambre ventriculaire gauche normale et remplissage anormal, à la dysfonction systolique avec chambre ventriculaire dilatée et anomalies pariétales (la dysfonction systolique du VG se définit essentiellement par une altération de sa fraction d'éjection, qui est inférieure à 40%, avec augmentation des volumes télédiastolique et télésystolique)¹.

Cependant, il existe des IC sans dysfonction ventriculaire: obstacles au remplissage intracardiaque (rétrécissement mitral ou tricuspide), pathologie péricardique (tamponnade, péricardite chronique constrictive). Les fuites mitrales et aortiques importantes peuvent également donner des IC sans IVG réelle, par l'importance de la régurgitation.

L'insuffisance cardiaque chronique est une affection fréquente, de pronostic sévère, quel que soit son mode évolutif: progressif et inéluctable, ou par poussées aiguës. C'est une pathologie que l'on peut considérer comme «épidémique», aux vues du nombre de patients atteints, dans le monde, avec une extension paradoxale, due en grande partie à la prise en charge de l'IC aiguë.

La prévalence et le pronostic sont variables, selon les classes symptomatiques définies par la New York Heart Association (NYHA). Les causes peuvent être regroupées selon l'atteinte myocardique:

- Travail excessif pendant une période prolongée (surcharge mécanique), de type barométrique (HTA, rétrécissement aortique), ou de type volumétrique (valvulopathies, fistule artérioveineuse et cardiopathies congénitales).
- Perte musculaire définitive (infarctus du myocarde, cardiomyopathies, infiltration massive par la fibrose, l'amylose ou une autre substance) ou fonctionnelle (hibernation de cellules hypoperfusées).

Mais d'autres affections peuvent toucher le myocarde, dont l'origine est infectieuse, inflammatoire, toxique...

La conséquence de l'atteinte est une altération du remplissage ventriculaire (IC diastolique), et/ou de l'éjection ventriculaire (IC systolique), avec augmentation des pressions en amont du cœur, et/ou réduction du débit sanguin des organes périphériques.

Des mécanismes adaptatifs permettent de corriger les anomalies hémodynamiques de façon prolongée, ce qui peut expliquer l'existence d'une dysfonction ventriculaire gauche longtemps asymptomatique, avant que l'IC ne se manifeste, d'abord à l'effort, puis au repos. On peut ainsi obtenir une classification plus fonctionnelle, basée sur des éléments cliniques: symptômes fonctionnels (asthénie, dyspnée...), intolérance à l'effort, signes congestifs (rétention hydrosodée). Elle peut également être complétée par les apports des évaluations paracliniques (échographie et Doppler cardiovasculaires), ce qui permet d'y inclure la dysfonction asymptomatique du VG.

Les causes et les expressions de cette IC sont variées:

- A gauche, en dehors du rétrécissement mitral, les IC correspondent à des insuffisances ventriculaires gauches.
- A droite, les IC sont autonomes (valvulopathies tricuspidiennes ou pulmonaires, cardiomyopathies droites), mais le plus souvent elles sont secondaires à une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), soit pré-capillaire (maladies pulmonaires), soit post-capillaire (IC gauche), réalisant ainsi une IC globale.

2.2.2 Causes et conséquences de l'IC

2.2.2.1 Causes.

Les causes peuvent être divisées en deux catégories:

- Les perturbations des conditions de charge du VG, qui concernent la précharge et la postcharge.
- Les altérations de la qualité et de la quantité du myocarde.

2.2.2.1.1 Perturbations de la charge

- Augmentation de la précharge

C'est la mobilisation d'un volume trop important par le ventricule, par éjection bidirectionnelle (aorte + oreillette gauche dans l'insuffisance mitrale, aorte + ventricule droit dans la CIV), ou régurgitation à partir d'un volume sanguin déjà éjecté (insuffisance aortique, avec élévation de postcharge), toutes conditions qui aboutissent à la dilatation du ventricule.

- Augmentation de la postcharge

C'est l'augmentation du travail du VG, par éjection contre une résistance (HTA systémique ou pulmonaire, rétrécissement aortique ou pulmonaire, cardiomyopathie obstructive), conditions qui aboutissent à l'hypertrophie du ventricule.

2.2.2.1.2 Altérations de quantité ou qualité du myocarde

Ces altérations sont regroupées dans le cadre des cardiomyopathies. Ce sont des cardiomyopathies non-obstructives, de diverses étiologies, avec troubles de la contractilité.

La plus fréquente d'entre elles est la cardiopathie ischémique de la coronaropathie aiguë, avec destruction d'une partie de la masse myocardique, entraînant une IC diastolique, avec élévation des pressions en diastole, et insuffisance de remplissage ventriculaire.

Troubles de la contractilité et troubles de la relaxation ont les mêmes conséquences, une augmentation des pressions de remplissage et une diminution du débit cardiaque. Les deux mécanismes peuvent être associés pour donner une insuffisance systolo-diastolique.

Les causes peuvent être également virales ou toxiques (alcool, anthracyclines...), ou une diminution primitive de la distensibilité.

2.2.2.2 Conséquences

2.2.2.2.1 Insuffisance ventriculaire gauche.

Elle résulte de toute pathologie cardiaque, qui altère la capacité d'éjection du VG, et/ou qui augmente les pressions de remplissage du VG.

Les manifestations cardinales de cette IC sont la dyspnée et l'asthénie (pouvant diminuer la tolérance à l'effort), et la rétention hydrique (conduisant aux oedèmes pulmonaires et périphériques), tout processus altérant qualité de vie et capacité fonctionnelle des patients.

Le plus souvent, c'est un syndrome qui s'aggrave progressivement, de plus en plus sévère, avec des symptômes qui apparaissent pour un effort minime, ou au repos. Cette progression vient avec la détérioration des structures cardiaques et de la fonction ventriculaire; elle peut être de cause non identifiable.

Une fois initiée, la pathologie progresse, à bas bruit, conduisant à la nécessité d'un traitement quotidien, puis d'hospitalisations itératives, et enfin, inexorablement au décès du patient. Par ailleurs, peuvent survenir à tout moment des troubles du rythme graves et une mort subite.

Quoi qu'il en soit, le recours au traitement est nécessaire à l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie, mais aussi pour diminuer ou faire régresser le caractère inexorable de la progression, à diminuer morbidité et mortalité, ainsi que le coût de la maladie.

La mise en évidence précoce de la dysfonction, et son traitement sont les fers de lance de la prévention de cette pathologie individuelle et sociale.

2.2.2.2.2 Insuffisance ventriculaire droite

L'insuffisance ventriculaire droite (IVD) est due à une élévation des résistances à l'éjection du VD (postcharge), par obstacle valvulaire pulmonaire (rarement), mais surtout par hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Les causes d'IVD sont donc principalement confondues dans les causes d'HTAP:

- Insuffisance cardiaque ou ventriculaire gauche (IC globale).
- Valvulopathies mitrales.
- Atteinte des capillaires pulmonaires, comme la vasoconstriction hypoxémique de la broncho-pneumopathie chronique obstructive.
- Séquelles d'embolies pulmonaires (cœur pulmonaire chronique post-embolique).
- Atteinte valvulaire pulmonaire (rétrécissement valvulaire pulmonaire, ou rétrécissement infundibulaire).

Les signes d'IVD sont extracardiaques :oedèmes des membres inférieurs, prise de poids, foie cardiaque...

2.2.2.2.3 Insuffisance cardiaque globale

C'est l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque droite, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque gauche, avec diminution, voire disparition des signes d'IVG.

2.2.3 Classifications fonctionnelles de l'insuffisance cardiaque

2.2.3.1 Introduction

De nombreux systèmes ont proposé une évaluation du degré d'incapacité fonctionnelle dans l'insuffisance cardiaque chronique, afin de comparer les patients entre eux, et de suivre l'évolution de la maladie chez un même patient:

- La classification de la New York Heart Association (NYHA) est subjective, peu reproductible, avec également une mauvaise valeur prédictive de la tolérance à l'effort.
- La classification canadienne apporte peu en ce qui concerne la validité.
- La classification de Feinstein est une classification complexe, peu maniable, qui n'a jamais été validée.

2.2.3.2 Classification de la NYHA

C'est donc la classification fonctionnelle du handicap occasionné par l'insuffisance cardiaque rapporté par les patients, et déclinée en quatre classes². C'est une classification effectivement très sommaire et subjective, mais représentant une unité de mesure commune permettant d'obtenir une homogénéité acceptable lors de l'inclusion des patients, dans les grandes études multicentriques d'évaluation thérapeutique. Les autres échelles sont plus précises, mais utilisées pour l'essentiel, dans l'évaluation de la tolérance à l'effort, plutôt que pour la pratique clinique.

Les quatre classes de la NYHA sont ainsi définies:

- Classe I: aucune gêne fonctionnelle lors d'une activité physique ordinaire; patients porteurs d'une dysfonction du VG détectable par techniques quantitatives (angiographie, échocardiographie), sans IC proprement dite.
- Classe II: discrète limitation à l'accomplissement d'exercices physiques habituellement perçus comme des efforts (montée rapide des escaliers, port d'une charge lourde, activités sportives...), se traduisant par une fatigue, une dyspnée, des palpitations ou un angor.
- Classe III: limitation par la fatigabilité musculaire ou la dyspnée, des gestes usuels de la vie quotidienne (marche à pas normal, port d'une charge légère...), sans symptômes au repos.
- Classe IV: gêne au moindre effort (déshabillage, conversation...), et dyspnée de repos. Symptômes se majorant à l'effort.

2.2.3.3 Classification canadienne

C'est un complément de la classification de la NYHA, avec prise en compte d'autres symptômes comme les palpitations ou l'angor fonctionnel, ainsi que du mode d'apparition de ces symptômes. Cette classification a une bonne reproductibilité (73%) et une bonne corrélation avec la durée du test d'effort (59%), mais les performances sont peu différentes, statistiquement, de la précédente, et n'est employé que dans le cadre de la pathologie coronarienne.

2.2.3.4 Echelles d'activité spécifique

Elles sont nées du vide engendré par les précédentes en ce qui concerne la prise en compte de la capacité d'effort appréciée par des tests calibrés.

2.2.3.4.1 Echelle de Goldman

Cette échelle est basée sur le coût énergétique de certaines activités physiques quotidiennes, pour des patients en IC légère à modérée, et le coût métabolique estimé à partir de données publiées³. C'est une échelle moins subjective que les classifications précédentes, avec un interrogatoire stéréotypé qui permet de faire ressortir des niveaux d'effort variés et donc de regrouper les patients en fonction de la quantité d'énergie dépensée. La reproductibilité est bonne (73%) et le niveau de corrélation avec la durée du test d'effort meilleur que précédemment (68%)⁴, et utilisable par du personnel paramédical. Lui est reprochée sa forte typicité anglosaxonne, avec une utilisation plus difficile et discrète en Europe⁵, malgré certaines approches favorables⁶.

2.2.3.4.2 Echelle d'activité spécifique française

C'est l'adaptation de l'échelle de Goldman à l'Europe, par Gibelin, avec une progressivité plus importante affinant le classement des patients, et une reproductibilité variant en fonction des intervenants de 71% à 84%, mais une concordance avec le test d'effort excellente (61%)⁷. Sa diffusion reste pourtant faible, même en France, malgré des qualités indéniables, peut-être à cause de l'absence d'évaluation de son intérêt pronostique.

2.2.3.5 Moyens d'évaluation de la qualité de vie et de la gêne fonctionnelle

En dehors de la classification fonctionnelle de la NYHA, on a cherché d'autres moyens d'évaluation de la qualité de vie et de l'incapacité fonctionnelle, et comme on l'a dit plus haut, ces instruments sont essentiellement utilisés pour la physiologie de l'exercice⁸, et ont été validés uniquement pour distinguer les différentes classes de la NYHA, et pour mesurer l'amélioration fonctionnelle par le traitement.

Ainsi existent deux auto-questionnaires de qualité de vie:

- Profil de santé de Duke.
- Questionnaire de qualité de vie dans l'insuffisance ventriculaire gauche du Minnesota.

L'évaluation de la gêne fonctionnelle, difficile à apprécier par un interrogatoire sur la qualité de vie du patient, doit prendre en compte plusieurs aspects de l'individu, comme l'âge, le niveau d'activités physiques et la condition physique, le poids et l'appréciation personnelle de la dyspnée. Les questionnaires prennent en compte également les aspects psychologiques et financiers de la pathologie. Ils permettent effectivement de déceler l'amélioration de la qualité de vie des patients sous traitement, comme avec les IEC⁹.

2.3 TERRAIN ET ETIOLOGIES

2.3.1 Terrain

2.3.1.1 Age

L'IC est une pathologie du sujet âgé, pour l'essentiel. En effet, le syndrome IC est l'aboutissement d'un certain nombre de maladies que l'on rencontre chez le sujet âgé.

C'est une donnée épidémiologique qui a des incidences importantes sur le développement de la pathologie, car le cœur sénescence, sans atteinte cardiovasculaire, est l'objet de remaniements liés au processus même du vieillissement, processus qui concerne le système endocrinien (SRAA), comme l'arbre artériel périphérique.

Le vieillissement de la population est donc une raison pour l'augmentation de la fréquence de l'IC chronique.

2.3.1.2 Tabac

Le tabagisme est un facteur de risque cardiovasculaire important est lié aux cardiopathies ischémiques. Sa prise en compte comme facteur de co-morbidité chez des patients avec une dysfonction du VG est essentielle dans la prévention de l'IC. L'existence d'un tabagisme actif est un puissant facteur prédictif, indépendant de la mortalité globale ($p < 0,001$). L'arrêt du tabac a un effet substantiel et précoce sur la diminution de la mortalité et de la morbidité (à 2 ans).

2.3.1.3 Diabète

Chez le diabétique, l'IC est fréquente, et elle est plus fréquente au cours d'un infarctus du myocarde, chez un patient diabétique, que chez un non diabétique. L'association diabète+cardiopathie ischémique accroît la mortalité globale, en accélérant la dysfonction myocardique.

Cette incidence est multifactorielle:

- Le diabète est athérogène, et les lésions vasculaires sont favorisées par ce terrain, plus diffuses que les autres formes d'athérosclérose; les infarctus sont souvent plus étendus, et moins accessibles à un geste de revascularisation.
- Le diabète entraîne l'apparition d'une neuropathie autonome, touchant les deux branches du système nerveux autonome, et limitant les capacités d'adaptation du myocarde.
- La cardiopathie diabétique spécifique existe cliniquement, et au niveau expérimental. Elle se développe indépendamment des atteintes coronaires, et concerne d'abord un dysfonctionnement diastolique, avec anomalies de remplissage précoce, et dysfonction systolique secondaire. La rigidité myocardique est due à une fibrose interstitielle et périvasculaire, dont le responsable est la microangiopathie diabétique.

Le diabète est en constante progression épidémiologique, ce qui joue également sur l'incidence de l'IC: 20% à 25% des patients avec une IC ont un diabète.

2.3.1.4 Obésité

Facteur de risque connu, et pathologie également en plein essor dans les pays industrialisés, la surcharge pondérale est corrélée à la pression artérielle et à la cholestérolémie de façon linéaire.

L'obésité majeure s'accompagne d'une augmentation de la volémie et du débit cardiaque, à fréquence cardiaque normale, par augmentation du volume éjectionnel. L'augmentation de la précharge entraîne une hypertrophie cardiaque excentrique, en dehors de tout autre facteur associé (insuffisance coronaire, HTA, hypoventilation...).

En présence d'une HTA, ce qui fréquemment le cas, le tableau s'aggrave, et l'hypertrophie devient concentrique. Cette cardiopathie de surcharge pondérale peut régresser avec l'amaigrissement, mais l'intervention des facteurs génétiques est maintenant bien connue, avec l'existence de mutations à des niveaux divers (récepteurs bêta-3 adrénergiques, leptine...).

2.3.1.5 Génétique

Le remodelage myocardique, faisant suite à une HTA ou un infarctus du myocarde, est un phénomène biologique complexe, qui fait intervenir des composants divers.

Au processus général d'adaptation à une surcharge mécanique, on associe les effets trophiques des réactions neuro-hormonales, la fibrose, et la mort cellulaire par nécrose ou apoptose. La traduction clinique de ce phénomène est l'IC chronique, processus peu spécifique, secondaire à de nombreuses pathologies, dont certaines sont génétiques, ou avec un facteur favorisant pour lequel la génétique intervient.

Il existe en effet une composante génétique dans l'HTA, l'obésité, le diabète, et les dyslipidémies; il en est de même pour les cardiomyopathies hypertrophiques. Mais en dehors de ces cadres bien définis, il est clair que la capacité de développer ce processus de remodelage est variable en fonction de l'individu, et donc, que le terrain est génétique. Ainsi, le confirment les travaux sur les cardiomyopathies dilatées et leur origine pluri-allélique.

D'autres travaux ont été réalisés sur le polymorphisme génétique et l'IDM, ou l'HTA, suggérant un terrain génétique pour les facteurs de risque ou les facteurs neuro-hormonaux. Quelques travaux ont porté sur les mutations géniques des récepteurs bêta-2 adrénergiques. S'il n'existe aucune différence significative de fréquence de ces mutations entre témoin et patient, il semble exister un pronostic plus mauvais pour les patients porteurs de la mutation 164, alors que les deux autres mutations (16 et 27) n'interviennent qu'au niveau de la «down regulation» des récepteurs bêta-1. La mutation 164 a une action péjorative sur le mécanisme compensateur.

Un autre travail conforte les résultats précédents, et concerne l'AMP désaminase et l'existence d'une mutation non-sens, qui protège les individus qui en sont dotés. Cette enzyme est ainsi inactivée au profit de l'augmentation de production d'adénosine, molécule ayant une action anti-ischémiant, vasodilatatrice et cardioprotectrice.

2.3.2 Epidémiologie et étiologies

L'insuffisance cardiaque est l'aboutissement de différents processus agressant le myocarde.

Actuellement, dans les pays industrialisés, l'ischémie myocardique et l'hypertension artérielle systémique sont les causes les plus fréquentes d'insuffisance cardiaque, séparément, ou en tant que co-facteurs, et pour des patients âgés. Comme en 1950 en France, le rhumatisme articulaire aigu est encore un gros pourvoyeur de valvulopathies, dans les pays en voie de développement, et touche des sujets plus jeunes. Mais on note que tous les dix ans, entre 1950 et 1987, les valvulopathies ont baissé de 45% et l'HTA de 10%, au «profit» des coronaropathies et du diabète (respectivement +41% et +21%).

Dans l'étude de Framingham, HTA et coronaropathies sont les deux pathologies principales liées au développement d'une IC (652 patients), l'insuffisance coronaire isolée représentait 19% des causes d'IC chez l'homme et seulement 7% chez la femme, et l'HTA, isolée 30% chez l'homme et 37% chez la femme (des antécédents d'HTA sont retrouvés chez 70% des hommes et 78% des femmes). L'association HTA-coronaropathie est retrouvée dans 40% des cas.

L'étude Lorraine EPICAL retrouve 47% de cardiopathies ischémiques, 43% de cardiomyopathies dilatées (HTA 62%, et alcool 38%), et seulement 9% de cardiopathies valvulaires.

Une méta-analyse de Teerlink (31 études) donne les étiologies suivantes:

- 50,3% de cardiopathies ischémiques.
- 49,7% de cardiopathies non ischémiques, dont:
 - 18,2% de cardiopathies idiopathiques.
 - 4% de cardiopathies valvulaires.
 - 3,8% de cardiopathies post-hypertensives.
 - 10,3% de causes diverses (virose, alcool, amylose...).
 - 13,3% de causes indéterminées (cardiomyopathie dilatée primitive).

A noter que les antécédents d'HTA sont plus rares que dans l'étude de Framingham (20% à 50%).

Globalement en Europe, on peut dire que l'IC est une affection la plus souvent gériatrique, d'origine coronarienne, ou hypertensive, associée au diabète (90% des IC).

Les autres causes sont plus rares, et n'ont pas subi de variations dans le temps (troubles du rythme, éthylisme, cardiopathies congénitales et idiopathiques...).

2.3.3 Principales étiologies

2.3.3.1 Insuffisance cardiaque gauche

- Insuffisance coronaire isolée, suite à un IDM.
- Insuffisance coronaire chronique (19% homme, 7% femme).
- HTA systémique, essentielle ou secondaire (30% homme, 37% femme).
- Insuffisance coronaire associée à HTA (40% homme et femme).
- Cardiopathies valvulaires: IAo ou RAo et IM, d'origine infectieuse ou rhumatismale.
- Cardiopathies congénitales: coarctation de l'aorte (les cardiopathies congénitales non opérées sont rarement cause d'IC à l'âge adulte).

2.3.3.2 Insuffisance cardiaque droite

- Cœur pulmonaire chronique dû à:
 - Maladies pulmonaires chroniques obstructives: emphysème, BPCO...
 - Maladie kystique.
 - Maladie de la paroi artérielle primitive: HTAP primitive, granulomatose...
 - Embolie pulmonaire.
 - Maladies «neuromusculaires»: cyphoscoliose, syndrome d'apnée du sommeil...
- Cardiopathies valvulaires: RM, IT rhumatismale, infectieuse ou traumatique (stimulation endocavitaire).
- Cardiopathies congénitales: sténose pulmonaire.

2.3.3.3 Insuffisance cardiaque globale

- IC gauche évoluée.
- Cardiopathies «rythmiques» (tachycardie et fibrillation auriculaire).

- Cardiomyopathies.
- Cardiopathies congénitales: shunt gauche-droit.

2.3.3.4 Cardiomyopathies

- Cardiomyopathie hypertrophique d'origine génétique:
 - Dans le cadre d'une maladie génétique (comme ataxie de Friedreich, maladie d'Hurler, neurofibromatose...).
 - Dans le cadre d'une mutation sur une protéine du sarcomère (myosine, protéine C, troponine T, alpha-tropomyosine...).
- Cardiomyopathies dilatées:
 - Maladie génétique (syndrome de Najjar...).
 - Mutation (anomalie du cytosquelette).
 - Origine toxique (cocaïne, alcool, chimiothérapie...).
 - Diabète.
 - Hyper- et hypothyroïdie, acromégalie.
 - Origine infectieuse virale (SIDA), bactérienne, trypanosomiase (Chagas), maladie de Lyme, maladie de Kawasaki.
 - Hémochromatose, bériberi, déficience en L-carnitine ou en sélénium...
 - Maladies systémiques: lupus érythémateux, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Churg-Strauss...

2.3.3.5 Insuffisance cardiaque à débit élevé

- Fistule aorto-cave systémique, acquise ou congénitale.
- Cœur pulmonaire chronique.
- Anémie, myélome multiple, maladie de Paget.
- Hyperthyroïdie, bériberi.
- Anévrisme aorto-cave.

2.3.3.6 Insuffisance cardiaque diastolique

C'est une véritable entité physiopathologique, et l'intérêt pour cette forme particulière d'IC s'est accru ces dernières années, car c'est une forme fréquente chez les sujets âgés.

La prévalence de la dysfonction diastolique est forte dans la population générale, bien supérieure à la prévalence de la dysfonction systolique (2,3%). La prévalence de la dysfonction diastolique du VG, dans la population générale, nous est donnée par les registres MONICA, fondée sur le diagnostic échographique: prévalence globale de 11%, avec prépondérance masculine (13,8% vs-8,6%, $p < 0,01$), la variation selon l'âge étant de 2,8% avant 35 ans à 15,1% après 65 ans. On observe une dysfonction diastolique chez 22,4% des sujets avec HVG, 16,5% avec HTA, 13,8% avec obésité, contre 3,9% s'il n'y a aucun facteur favorisant. Il existe également une bonne corrélation avec l'insuffisance coronaire chronique. L'association avec la fibrillation auriculaire est forte: une étude réalisée sur 162 patients avec une dysfonction diastolique, a retrouvé 65% d'ACFA (30% à l'état basal et 35% dans le suivi).

2.4 CARDIOPATHIES ET CARDIOMYOPATHIES

2.4.1 Cardiopathie ischémique

C'est la forme la plus commune des cardiopathies conduisant à une IC, et qui sert souvent de modèle de description.

Les changements morphologiques qui surviennent après un infarctus du myocarde sont qualifiés de remodelage. Ce remodelage du ventricule gauche commence dès le début de l'occlusion de l'artère coronaire, et il est dominé par le phénomène d'expansion, dilatation aigue de la zone infarctée, pouvant aller jusqu'à la rupture. Cette dilatation est due au glissement des myocytes les uns par rapport aux autres, et à leur mort.

Au stade chronique, le remodelage est dû à l'expansion des segments akinétiques ou dyskinétiques, et à la surcharge de volume en zone saine. Cette dilatation est accompagnée d'une augmentation des index de sphéricité, et d'une altération de la courbure apexienne.

L'aspect final du myocarde va dépendre de l'asymétrie créée par l'accident ischémique, de l'hypertrophie compensatrice des zones saines, de la cicatrice et de la fibrose du tissu sain péri-cicatriciel.

Le remodelage est un phénomène réversible, en partie grâce au traitement par les IEC et les bêtabloquants, et c'est devenu un critère majeur d'efficacité thérapeutique.

Le pronostic va dépendre de l'étendue de la nécrose, de l'existence de troubles du rythme ventriculaire, et également de l'importance de l'ischémie résiduelle et de la viabilité myocardique, visualisées à la scintigraphie isotopique.

L'IC peut se développer progressivement, après une nécrose étendue. Les épisodes de décompensation aigue traduisent alors, le plus souvent, un épisode ischémique.

2.4.2 Cardiopathie hypertensive

C'est encore une cause très fréquente d'IC, mais son incidence décroît grâce à la prévention de l'HTA. Le retentissement sur le cœur gauche se fait par deux mécanismes: un mécanisme direct lié aux modifications des conditions de charge du VG, induites par l'élévation de TA, entraînant l'apparition d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG); cette hypertrophie de VG est un mécanisme adaptatif, mais délétère sur la fonction diastolique; le second mécanisme est indirect, c'est l'induction de l'athérosclérose coronaire. Les conséquences liées au premier mécanisme sont en régression, les conséquences liées à l'athérosclérose sont moins accessibles à la baisse de la TA.

Le vieillissement de la population augmente la prévalence de l'HTA, qui reste un élément déterminant du cœur sénile.

L'hypertrophie ventriculaire gauche, au départ, est concentrique avec une contrainte pariétale normale. A ce stade, il existe des anomalies de remplissage précoce du VG dues à la diminution de la compliance tissulaire, corrélée à la fibrose myocardique et à la réduction de la réserve coronaire (angiopathie hypertensive), ainsi qu'aux troubles rythmiques.

Tardivement, l'hypertrophie devient excentrique, et le cœur se dilate, avec une FE qui diminue. L'hypertrophie, la dilatation, le dysfonctionnement diastolique et les arythmies peuvent être réversibles sous traitement.

2.4.3 Cardiopathies valvulaires

Elles sont devenues une cause peu fréquente d'IC, non par la rareté des valvulopathies, mais par la prise en charge chirurgicale précoce, avant le stade de défaillance cardiaque.

Si le rhumatisme articulaire aigu (RAA) a presque totalement disparu dans les pays occidentaux, l'incidence des cardiopathies valvulaires d'origine dystrophique ou dégénérative est croissante, et représente une cause de mortalité importante (8,4 p.mille habitants aux USA en 1987).

L'insuffisance mitrale est d'abord d'origine dégénérative ou dystrophique, mais également ischémique (rupture de pilier).

Le rétrécissement aortique est essentiellement dégénératif, chez un sujet âgé, avec des calcifications.

Il existe des étiologies infectieuses (endocardite, syphilis...), ou associées à des maladies systémiques inflammatoires.

Il existe des facteurs qui conditionnent l'apparition de l'IC, dans une cardiopathie valvulaire, et qui doivent être pris en compte dans la décision opératoire:

- L'obstacle mécanique dont la levée peut, s'il est seul en cause, normaliser les conditions hémodynamiques.
- La qualité du myocarde.
- Les troubles du rythme, la qualité de la systole auriculaire étant essentielle.
- La circulation coronaire et son rapport étroit avec la sténose aortique calcifiée.
- L'hypertension artérielle pulmonaire dans les sténoses mitrales, donnant des lésions artériolaires capillaires, en général réversibles.

2.4.3.1 Rétrécissement aortique

Il augmente les résistances à l'éjection du VG, par obstacle mécanique.

Dans un premier temps, le débit cardiaque se maintient grâce à des phénomènes adaptatifs, dont l'hypertrophie ventriculaire gauche est le processus principal. C'est une hypertrophie concentrique, qui va augmenter les besoins en oxygène du myocarde et altérer la fonction du remplissage diastolique. Dans les formes plus évoluées, l'altération de la fonction VG va se traduire par deux symptômes différents:

- La syncope à l'effort, par insuffisance d'augmentation du débit cardiaque d'effort, quand les besoins musculaires augmentent.
- La dyspnée d'effort et l'œdème aigu du poumon, conséquences de l'augmentation de la pression télédiastolique du VG, mais aussi de l'hypertrophie du VG et de la dysfonction diastolique.

Ces deux symptômes expriment la sévérité de l'atteinte valvulaire, avec un pronostic vital engagé à court terme (6 mois à 1 an). Ainsi, l'existence d'un de ces deux symptômes représente l'indication formelle du remplacement valvulaire aortique.

2.4.3.2 Insuffisance mitrale

Dans l'insuffisance mitrale, une partie du volume d'éjection systolique du VG régurgite dans l'OG, et revient dans la cavité ventriculaire à la diastole suivante. Cette régurgitation systolique auriculaire entraîne une augmentation des pressions qui se répercute en amont, dans la circulation pulmonaire (onde V de la courbe de pression capillaire pulmonaire). Ce phénomène est responsable de signes congestifs, de la dyspnée d'effort et de l'œdème pulmonaire, parfois très sévère dans les formes graves.

Le retour du flux sanguin régurgitant au niveau du VG pendant la diastole suivante va entraîner une surcharge volumétrique, qui, en se pérennisant, aboutit à une dilatation du VG, avec altération de la contractilité. Au-delà d'un certain degré de dilatation et d'hypokinésie du VG, l'altération de la fonction du VG devient irréversible, et ce, malgré la correction chirurgicale. Tout repose donc sur la surveillance d'un patient asymptomatique porteur d'une

IM, en général avec une échocardiographie bisannuelle. L'opération devient nécessaire au-delà d'un certain degré de dilatation, et dès l'apparition des signes de dysfonction systolique.

2.4.3.3 Insuffisance aortique

Elle se traduit par la régurgitation dans le VG, d'une partie du volume sanguin éjecté lors de la systole précédente. C'est un gaspillage du travail d'éjection qui aboutit, lors d'une fuite volumineuse, à une surcharge de type volumétrique, quand cette fuite est prolongée, et responsable de la dysfonction du VG, puis de l'IC. Cette dysfonction du VG est secondaire à la fuite aortique, s'accompagne d'une volumineuse dilatation cavitaire.

L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être posée dès le retentissement sur le VG, et avant que les dégâts myocardiques ne soient irréversibles, et que la fonction du VG ne soit altérée définitivement, malgré la cure chirurgicale.

Dans une insuffisance aortique asymptomatique, la surveillance soigneuse, bisannuelle par échocardiographie, est de mise, afin d'éviter la dilatation du VG.

2.4.4 Cardiopathie rythmique

2.4.4.1 Définition. Généralités

L'intérêt accru des dysfonctions ventriculaires réversibles induites par les tachycardies prolongées ou chroniques nécessite quelques remarques. D'abord, il faut pouvoir différencier ces cardiomyopathies rythmiques dues à une altération de la fonction ventriculaire, partiellement ou totalement réversibles après normalisation du rythme cardiaque¹⁰, des cardiomyopathies primitives compliquées d'arythmie. Ces tachycardiomyopathies¹¹ se classent en deux groupes:

- Formes pures avec arythmie survenant sur cœur sain.
- Formes impures où l'arythmie survient sur cœur lésé.

La réversibilité est donc le critère majeur de diagnostic, car elle permet de distinguer une cardiopathie rythmique sur cœur sain, et des troubles du rythme sur une cardiopathie préexistante. La réversibilité peut être totale ou partielle, et dépend essentiellement de la durée de l'arythmie et de l'état antérieur du myocarde. Un trouble du rythme persistant peut créer, à la longue, des modifications de structure du myocarde.

La base du diagnostic est la surveillance de la fonction cardiaque avant, pendant, et après la réduction du trouble rythmique. Le diagnostic peut être difficile en l'absence de connaissance sur la fonction du VG avant l'arythmie, d'autant plus que le caractère régressif est souvent différé.

Différents tableaux cliniques peuvent être rencontrés:

- Insuffisance cardiaque globale avec syndrome congestif et dilatation ventriculaire, comme pour une cardiomyopathie dilatée.
- Formes circulatoires avec collapsus, œdème pulmonaire, état de choc, surtout en présence d'une tachycardie ventriculaire, ou sur un myocarde préalablement lésé.

Les troubles du rythme les plus fréquemment en cause sont la fibrillation auriculaire avec tachycardie sur cœur sain, les tachycardies ventriculaires, les tachycardies atriales et focales.

2.4.4.2 Physiopathologie

Les différentes études réalisées montrent que, très vite, la tachycardie a un rôle délétère sur les réserves énergétiques du myocarde, le débit coronaire et la fonction du VG, et induit un remodelage ventriculaire. Expérimentalement obtenus par «pacing» (stimulation ventriculaire sur des sites différents, pendant quelques jours à quelques mois), les modèles objectivent rapidement l'apparition de signes cliniques, d'une hypertrophie régressant à l'arrêt de la tachycardie, d'une dilatation ventriculaire avec élévation des pressions de remplissage,

réduction de la contractilité et de la F.E. du V.G.¹² A l'anatomopathologie, il existe des foyers de fibrose myocardique, avec changements d'expression génétique de type adaptatif. Les travaux montrent qu'une tachycardie excessive et prolongée permet de maintenir un volume d'éjection systolique adapté, grâce au phénomène de Starling. Il existe un amincissement de la paroi ventriculaire, sans réduction de masse, mais augmentation de la contrainte pariétale. La contractilité peut être réduite de 50%, avec réduction de la vitesse circonférentielle de raccourcissement, et la courbe pression-volume est déplacée vers la droite. Il existe une activation neuro-hormonale identique à celle qui est décrite dans les autres cardiomyopathies. Le remodelage ventriculaire et les lésions anatomiques induites par le pacing ont été étudiés: on retrouve une augmentation disproportionnée du rayon de la chambre ventriculaire et de la contrainte pariétale, réduisant la fonction du V.G. La fonction contractile est altérée sans la genèse d'une hypertrophie compensatrice. Il existe des lésions cellulaires, avec réduction de la section et de la longueur des myocytes, et des altérations de la taille et de l'organisation des myofibrilles et de l'alignement des sarcomères. L'alignement et la distribution des protéines contractiles sont altérés, avec des altérations des mitochondries qui réduisent la réserve énergétique. La dilatation du ventricule est associée à des anomalies de la matrice collagène et de l'interstitium, ainsi que des zones de fibrose, qui altèrent la fonction contractile. On décrit également une réduction de l'activité Na-K-ATPase et des anomalies de l'homéostasie calcique. Enfin, on note une réduction de 50% du débit coronaire, avec diminution du débit endocarde-épicarde pendant la tachycardie. Il existe une réduction de la réserve coronaire sous-endocardique.

L'altération de la régulation adrénergique débute précocement lors de la stimulation ventriculaire prolongée. Des altérations de la voie de transduction du signal bêta-adrénergique sont mises en évidence. La diminution de production d'AMP cyclique est associée à la diminution de densité des récepteurs bêta-1 adrénergiques et de leur ARNm. Ceci résulte du découplage des récepteurs de leur effecteur avec diminution de l'expression du gène du récepteur bêta-1. La désensibilisation des récepteurs est accrue par augmentation de l'expression de kinases spécifiques des récepteurs couplés aux protéines G.

2.4.4.3 Mécanismes des IC

La réversibilité de la dysfonction ventriculaire est clairement établie après traitement radical (méthodes ablatives) ou contrôle de la fréquence ventriculaire, mais les mécanismes en cause restent controversés.

La perte de contraction auriculaire est le premier mécanisme. C'est une IC essentiellement diastolique, par disparition de la systole auriculaire efficace, et par gêne au remplissage à cause de la tachycardie. La perte de systole auriculaire, ou la désynchronisation de la contraction auriculo-ventriculaire sont défavorables au remplissage. La contribution atriale est très importante pour les cœurs dilatés ou hypertrophiés, avec une réduction de débit cardiaque de 15% à 20%, par rapport au cœur normal, est la baisse peut être plus importante sur les hypertrophies myocardiques.

L'accélération et l'irrégularité de la fréquence cardiaque sont le deuxième mécanisme, qui vont raccourcir la phase de remplissage passif lent, et la compensation assurée par la systole auriculaire, ce qui contribue à la baisse de débit cardiaque. Cette aggravation hémodynamique est accentuée par l'irrégularité des intervalles RR et des cycles ventriculaires et cela favorise les régurgitations de la valve mitrale. La désynchronisation interventriculaire contribue à la réduction du débit cardiaque et de la qualité de l'éjection ventriculaire.

2.4.4.4 Clinique

La tachycardie chronique peut entraîner une cardiopathie congestive et une insuffisance cardiaque à bas débit. On observe alors une augmentation des volumes télédiastolique et

télesystolique et des pressions de remplissage, une HTAP. La réduction de FE est la conséquence de l'augmentation de diamètre télédiastolique.

Tachycardie ou tachyarythmie déterminent deux types d'IC:

- La forme congestive avec aspect de cardiomyopathie dilatée, réduction d'aptitude à l'effort, dyspnée d'effort, syndrome congestif avec hépatomégalie, augmentation de pression veineuse et oedèmes périphériques la congestion pulmonaire est constante mais variable.
- La forme circulatoire avec état de choc et signes d'œdème pulmonaire. L'hypotension artérielle, voire le collapsus, l'altération de la perfusion rénale et l'œdème pulmonaire individualisent le tableau, plus rare que le précédent (souvent par arythmie rapide sur cœur lésé).

2.4.4.5 Troubles du rythme en cause

- Tachycardie atriale par réentrée.

Souvent chronique, c'est la durée plus que la rapidité qui est dangereuse pour la fonction du V.G. Si le cœur est sain, la dysfonction reste rare et modérée, mais si le cœur est hypertrophié ou lésé, la dysfonction est fréquente, et l'ablation par radiofréquence est le traitement radical.

- Tachycardie atriale focale.

Elle est plus rare dans les causes de dysfonction, mais des tachycardies réciproques incessantes peuvent y conduire.

- Flutter auriculaire idiopathique.

Il peut être une cause de dysfonction sur cœur sain, et la réduction entraîne la récupération.

- Fibrillation auriculaire.

C'est la cause la plus fréquente, surtout en cas de réponse ventriculaire rapide. Pour relier la dysfonction à la seule fibrillation, il faut éliminer les autres étiologies possibles (ischémiques, hypertensives, toxiques et idiopathiques). Il faut donc connaître l'état antérieur du myocarde, et seule la réversibilité plus ou moins rapide peut orienter vers une cause arythmique plutôt qu'idiopathique, dans un diagnostic rétrospectif.

- Tachycardie ventriculaire.

Elle est en général mal tolérée, et induit rapidement, si le cœur est lésé, une baisse de la FE du VG et un œdème pulmonaire. La dysfonction pure liée à un trouble du rythme ventriculaire est rare, mais peut être évoquée dans la TV prolongée sans cardiopathie ischémique, et, là aussi, c'est la réversibilité qui fait le diagnostic rétrospectif, en sachant que l'on peut toujours discuter une forme fruste de cardiomyopathie ou de myocardite. Les accès de tachycardie idiopathique incessants sont rarement en cause.

2.4.5 Cardiomyopathie

La cardiomyopathie peut apparaître dans un contexte évocateur : maladie virale, contact avec un toxique, médicament... Autrement elle est dite idiopathique, due à une mutation d'origine génétique.

On peut décrire trois tableaux cliniques, ou plutôt syndromes, car à chacun appartiennent plusieurs étiologies.

2.4.5.1 Cardiomyopathies dilatées

Ces dysfonctions systoliques avec $FE < 45\%$, et dilatation ventriculaire gauche, et souvent droite, ont une hypokinésie globale avec augmentation des pressions télédiastoliques. La fréquence des thrombus intracardiaques est importante, de 10% à 40%, selon les études, tout comme la fréquence des insuffisances mitrales fonctionnelles (dans 30% à 35%). L'évolution se fait vers une IC globale, avec mort d'origine rythmique fréquente.

2.4.5.2 Cardiomyopathie alcoolique

C'est une cardiomyopathie associée à l'éthylisme, dont les zones d'ombre ne sont pas toutes estompées. L'alcool et/ou ses métabolites ont un effet inotrope négatif, ils altèrent les membranes cellulaires et provoquent œdème vasculaire et mitochondrial. L'affection n'est pas liée à la malnutrition. La dilatation porte sur les quatre cavités cardiaques et le dysfonctionnement est essentiellement systolique, avec fréquemment une fibrillation auriculaire associée. Le sevrage permet une réversibilité des formes peu évoluées. Un traitement suppléatif en vitamine B1 est associé pour pallier une éventuelle carence.

2.4.5.3 Cardiomyopathies dilatées infectieuses

On dénombre actuellement une vingtaine de virus différents pouvant entraîner l'apparition d'une myocardite, avec un tableau d'IC et de troubles rythmiques pouvant passer à la chronicité. L'origine virale est affirmée par le tableau infectieux initial, mais peut être certifiée par biopsie myocardique.

Actuellement, l'agent causal le plus fréquent est le virus du SIDA (complication estimée de l'ordre de 2 à 10%). L'IC apparaît au décours d'un épisode aigu de myocardite, ou s'installe à bas bruit (prévalence de 14% de F.E du V.G. < 45%, sur suivi échographique systématique de patients atteints du SIDA). Le mécanisme actuellement est encore obscur, et l'atteinte myocardique serait due à un effet auto-immunitaire, plutôt qu'à un effet direct du virus. Le pronostic est grave et la survie le plus souvent inférieur à un an.

La diphtérie, la légionellose, la maladie de Lyme, et de nombreuses infections bactériennes peuvent causer une cardiomyopathie dilatée avec IC.

La forme la plus fréquente est parasitaire: la maladie de Chagas, trypanosomiase entraînant une IC le plus souvent droite, est arythmogène, thrombo embolique et cause de mort subite.

2.4.5.4 Cardiomyopathies toxiques et médicamenteuses

Certaines drogues ont une toxicité médicamenteuse, ainsi que certaines substances. Une attention particulière doit être apportée à deux d'entre elles:

- Les traitements anticancéreux, comme l'adriamycine, peuvent poser des problèmes de choix en pratique oncologique.
- La cocaïne, puissant vasoconstricteur coronarien, à dose élevée, peut induire une hypertrophie et une ischémie myocardique avec IC.

2.4.5.5 Cardiomyopathies dilatées génétiques

L'origine génétique des cardiomyopathies dilatées est moins bien connue que dans les cardiomyopathies hypertrophiques. Elle touche 25% de ce type de cardiomyopathie.

La cardiomyopathie dilatée familiale est autosomale dominante, monogénique à faible pénétrance. La mutation n'est pas encore identifiée (chromosomes 1 et 9 incriminés).

Une forme liée au chromosome X est due à une mutation au niveau du promoteur de la dystrophine, composé du cytosquelette (d'autres mutations ont été également rapportées sur ce gène pour des patients atteints de dystrophie musculaire de Becker).

De nombreuses cardiomyopathies dilatées ont montré l'existence de mutations sur des gènes mitochondriaux ou du cytosquelette.

2.4.5.6 Cardiomyopathies hypertrophiques

C'est une hypertrophie du VG, asymétrique, à prédominance septale. Le dysfonctionnement diastolique est généralement prédominant. L'hypertrophie prédomine et les cavités sont petites. S'y associent des troubles du rythme fréquents, avec même des formes arythmogènes pures, syncopales. La mort subite est une issue fréquente, mais 25% évolue vers la dilatation.

La survenue de l'IC se traduit par un amincissement pariétal, et il existe une relation inverse entre l'âge et l'épaisseur de la paroi.

La moitié au moins de ces cardiomyopathies est d'origine génétique (conseil génétique pour les patientes), et le reste est d'étiologie inconnue.

Le diagnostic repose sur l'existence d'un rapport épaisseur de paroi septale/épaisseur de paroi latérale $> 1,3$ en mode TM.

Le septum est épais, hypocontractile, souvent akinétique, et il existe un obstacle à l'éjection du VG: mouvement systolique antérieur de la valve mitrale (SAM), fermeture mésosystolique des sigmoïdes aortiques et des signes d'obstruction du flux aortique au Doppler. On peut mesurer un gradient intraventriculaire gauche. Il existe fréquemment une hypertrophie ventriculaire droite symétrique, et corrélée à l'hypertrophie gauche. Les signes ECG sont ceux d'une hypertrophie avec ondes Q fines et profondes (différentes des ondes Q de nécrose).

Il existe une forme familiale autosomale dominante (incidence de 2,5/100 000 habitants/an), avec pénétrance incomplète. Cette forme est arythmogène (cause de mortalité de l'athlète jeune), et le dysfonctionnement diastolique est majeur.

De nombreuses mutations géniques ont été identifiées, au niveau sarcomère, myosine, tropomyosine, protéine C, troponine T

Il semble que l'hypertrophie compensatrice est due au dysfonctionnement des sarcomères, lié à ces mutations.

Les critères diagnostiques, échographiques, et électrocardiographiques sont à reconsidérer à la lumière de ces mutations.

2.4.5.7 Cardiomyopathies restrictives

Elles sont caractérisées par une rigidité excessive de la paroi, avec des anomalies majeures du remplissage et de la fonction diastolique.

Les étiologies les plus fréquentes sont l'amylose, la sclérodermie, l'hémochromatose et la sarcoïdose. A noter une forme africaine fréquente, la fibrose endomyocardique qui peut toucher les valves droites et gauches. En France, l'amylose est la plus fréquente.

La paroi ventriculaire est modérément épaissie, avec un aspect scintillant, avec une petite cavité et une dilatation des oreillettes.

Il existe des anomalies majeures de la fonction diastolique, au niveau de la relaxation active et de la compliance du ventricule. l'IC congestive évolue rapidement et le pronostic est péjoratif.

2.5 EPIDEMIOLOGIE

2.5.1 Généralités

Malgré une amélioration de la prise en charge de la pathologie coronaire et de l'HTA, dans les pays industrialisés, les maladies cardiovasculaires restent une des causes principales de morbidité et de mortalité, avec une prévalence qui reste quasi identique. Pourtant, les facteurs de risque de ces pathologies sont mieux pris en charge, et, les progrès thérapeutiques sont constants et notables.

Cet état de fait est dû au cercle vicieux qui s'est installé dans les pays à haut niveau de soins: les pathologies aiguës (comme l'infarctus du myocarde), frappent à un âge plus avancé, et sont mieux prises en charge à la phase aiguë. Cela permet à un plus grand nombre de passer le cap des complications initiales. Mais souvent la survie se fait au prix de séquelles qui peuvent conduire à l'installation de l'IC. De plus, cette maladie chronique est mieux prise en charge, depuis l'avènement des traitements antagonistes neuro-hormonaux (IEC, bêtabloquant...), et la durée de vie des patients s'allonge, mais souvent au prix de nombreuses décompensations.

S'y ajoute l'élévation de l'espérance de vie, ce qui fait que le vieillissement de la population amplifie le processus de survenue à un âge avancé (surtout par le biais de la dysfonction diastolique)...

Cependant, malgré un intérêt certain, l'épidémiologie de la maladie reste assez mal connue et approximative, spécialement en France, où, bien peu d'études spécifiques ont été menées, et ce pour diverses raisons:

- Le diagnostic de la maladie se fait essentiellement à un stade clinique. S'il est facile pour les formes sévères, il reste plus aléatoire pour les formes moins sévères, frustes, pauci symptomatiques. Les signes pauvres peuvent être peu spécifiques de la pathologie et le diagnostic s'égare vers d'autres directions... pour ces patients, le recours aux examens complémentaires de débrouillage (en particulier l'échocardiographie) n'est pas systématique. Et ne parlons pas de l'IC asymptomatique et de l'IC à fonction systolique conservée, très fréquente chez le sujet âgé...
- Les examens complémentaires, permettant d'accéder au diagnostic d'IC systolique et diastolique, ne sont pas (encore !) des examens de routine, et, ce, d'autant qu'on envisage un éventuel dépistage systématique...

Si l'échographie semble le seul moyen épidémiologique abordable, elle a ses limites:

- Le dépistage des dysfonctions diastoliques est difficile.
- La présence d'une anomalie de fonction ne signifie pas obligatoirement insuffisance cardiaque.

Si l'approche épidémiologique paraît difficile, elle n'en est pas moins essentielle. La pathologie liée à la dysfonction diastolique est fréquente dans la population âgée, et, avec l'augmentation de l'espérance de vie, son incidence augmente.

De plus, le dépistage des troubles apparaissant uniquement à l'effort est difficile. La place des tests d'efforts non invasifs simples, ou accompagnés de la mesure de la consommation d'oxygène n'est pas bien codifiée, tant pour le dépistage que pour le diagnostic.

L'avenir, au niveau du diagnostic précoce et du dépistage systématique semble plus proche des dosages biologiques, en particulier des hormones et des peptides plasmatiques mis en jeu dans l'IC, ou la dysfonction systolique asymptomatique, comme la norépinéphrine, ou, plus récemment, les peptides natriurétiques, dont le BNP (Brain Natriuretic Peptide).

Il n'existe pas actuellement d'examen standard pour le diagnostic de l'IC. Les études épidémiologiques vont donc avoir recours à des techniques d'approche basées sur des systèmes de score-diagnostic, incluant signes cliniques et symptômes, et aussi données radiologiques, mais sans données réelles sur l'état de la fonction du VG: scores de Framingham ou de Boston (cf. tableaux). Quand on compare les résultats de ces scores aux données de la fonction du VG (mesure de fraction d'éjection du VG, mesure des pressions de remplissage), on s'aperçoit que la corrélation reste médiocre.

Score de Framingham

Critères majeurs	Dyspnée nocturne Turgescence jugulaire Râles crépitants Cardiomégalie à la R.P Œdème aigu du poumon Reflux hépatojugulaire B3	Le diag nost ic est posi tif si 2 crit ères maj eurs sont prés ents , ou 1
Critères mineurs	Œdème des chevilles Dyspnée d'effort Hépatomégalie Epanchement pleural Tachycardie (> 120/ mn)	
Selon IC ou non	Perte de poids > 4,5 kgs en 5 jours	

critère majeur et 2 critères mineurs.

Score de Boston

Symptômes	Dyspnée de repos	4
	Orthopnée	4
	Dyspnée paroxystique nocturne	3
	Dyspnée à la marche	2
	Dyspnée aux escaliers	1
Signes cliniques	91 < Fc < 110 b/mn	1
	Fc > 110 b/ mn	2
	PVC > 6 cm H2O	2
	PVC > 6 cm H2O +OMI ou hépatomégalie	3
	Râles crépitants dans les bases	1
	Râles au-delà des bases	2
	Wheezing	3
	B3	3
Signes radiologiques	Œdème alvéolaire	4
	Œdème interstitiel	3
	Epanchement pleural	3
	Cardiomégalie	3
Total :		

De 0 à 4 points: pas d'IC

De 5 à 7 points: IC probable

De 8 à 12 points: IC certaine

2.5.2 Incidence et Prévalence

Les données des principales études épidémiologiques sont essentiellement anglo-saxonnes et d'Europe du Nord.

En France, la seule grande étude épidémiologique récente concerne le registre lorrain EPICAL, sur l'IC grave.

La prévalence générale varie de 1,5% à 2%, et de 6% à 10% pour les patients de plus de 65 ans (études de Framingham, Göteborg, Londres...). La différence est due aux variations de méthodologie dans le recueil des données diagnostiques, et à l'âge des populations étudiées. On considère, selon l'âge, que la prévalence varie de moins de 1% avant 50 ans à plus de 10% après 75 ans. La prévalence en ce qui concerne les fonctions VG limites (40% < FE < 50%) est évaluée à 2,3% de la population générale, avec une IC certaine, ou probable dans 3,1%.

Les études d'incidence sont basées sur des études de cohortes, examinées à intervalles réguliers, ou sur des études de prévalence, recensant les patients développant un premier épisode d'IC.

2.5.2.1 EPICAL

L'étude française a répertorié tous les nouveaux patients hospitalisés pour IC sévère (stades III et IV de la classification de la NYHA), en région Lorraine. L'incidence est de 0,225 p. mille habitants /an.

2.5.2.2 Framingham

Le suivi d'une population de 9045 sujets, pendant 40 ans (de 1948 à 1988) a permis de retrouver le diagnostic d'IC dans 652 cas, uniquement sur des critères cliniques, ce qui exclut les dysfonctions asymptomatiques du VG. L'âge moyen du diagnostic est de 70 ans (pathologie du sujet âgé).

La prévalence augmente avec l'âge: 8 p.mille dans la tranche d'âge 50-59 ans à 91 p.mille chez les 80-89 ans. La prévalence ajustée en fonction du sexe, pour des sujets de plus de 45 ans, est de 2,4% chez l'homme et 2,5% chez la femme.

L'incidence augmente également avec l'âge : 3 p.mille habitants/an pour les 50-59 ans et 27 p.mille habitants/an pour les 80-89 ans.

L'évolution de l'incidence sur 40 ans montre une diminution de 11% par tranche de 10 ans chez l'homme, et de 17% chez la femme, sans que l'amélioration de la prise en charge des facteurs de risque soit le facteur principal de cette évolution.

HTA et pathologie coronaire sont les étiologies le plus souvent retrouvées, isolément ou en association, alors que les autres étiologies sont plutôt du domaine des causes rares (11% à 17%).

On note ainsi, au cours des décades:

- Un accroissement de la fréquence de l'étiologie ischémique (22% en 1950, 67% en 1980, mais le diagnostic était sans doute plus difficile dans les années 50...).
- Une nette diminution de l'étiologie valvulaire, et à un degré moindre de l'HTA.
- Une stabilité des autres étiologies (troubles du rythme, cardiopathies congénitales, alcool, cardiomyopathies idiopathiques).

Les facteurs favorisants de l'IC, rapportés dans Framingham, correspondent à ceux des maladies cardiovasculaires:

- Diabète pour 20% à 25% des patients, avec une prépondérance chez la femme.
- Tabagisme et alcoolisme chronique.
- Obésité et dyslipidémie.
- HTA avec signes ECG d'hypertrophie ventriculaire gauche (risque multiplié par 15).

2.5.3 L'insuffisance cardiaque en quelques chiffres

- Problème de Santé Publique:
 - Prévalence de 1% de la population générale.
 - 400 000 à 700 000 nouveaux cas /an.
 - 722 000 hospitalisations /an.
 - 238 000 décès /an.
 - Coût estimé de 8,9 milliards de dollars.
- Pathologie de l'homme et du sujet âgé:
 - Incidence de 3 p.mille habitant /an dans la classe d'âge 35-64 ans.
 - Incidence de 10 p.mille habitants /an dans la classe d'âge 65-94 ans.
 - Incidence de 1 p.mille habitants /an chez la femme.
 - Incidence de 4 p.mille habitants /an chez l'homme.
 - Incidence de 1,5 p.mille habitants /an chez les 50-54 ans.
 - Incidence de 10,2 p.mille habitants /an chez les 60-67 ans.
- Maladie de plus en plus fréquente:
 - 82 hospitalisations / 100 000 habitants en 1970.
 - 281 hospitalisations / 100 000 habitants en 1990.
- Maladie grave:
 - Mortalité ajustée: en 1970, 3,8 / 100 000 habitants,
 en 1988, 7,7 / 100 000 habitants.
 - Mortalité après diagnostic: à 2 ans, 37% chez l'homme, 38%
chez la femme
 - Mortalité apres diagnostic: à 6 ans, 82% chez l'homme, 67%
chez la femme

2.5.4 Hospitalisations

Les hospitalisations sont fréquentes dans l'IC chronique, comme les réhospitalisations, surtout pour les sujets âgés.

La morbidité doit être prise en compte avec prudence, car, outre la prévalence et l'incidence, interviennent également des modifications de la prise en charge thérapeutique, avec des attitudes différentes selon le degré de décompensation.

En 1993, les U.S.A. comptaient 800 000 hospitalisations pour IC (chiffre stable avec une variation allant de 720 000 en 1990 et 1994 à 790 000 en 1991). Mais ce chiffre est en accroissement important depuis les années 1970 ; le chiffre de 1991 est deux fois plus important que celui de 1978, et trois fois plus important que celui de 1970.

A noter également un chiffre de 11 millions de consultation pour IC.

C'est le premier diagnostic associé lors d'une hospitalisation pour un patient de plus de 65 ans (chiffre multiplié par 5 en 20 ans).

En Ecosse, le nombre d'hospitalisations pour IC a augmenté de 60% entre 1980 et 1990.

En France, les chiffres sont rares: l'IC est responsable de 112 000 hospitalisations entre 1985 et 1987, et 148 000 entre 1992 et 1993.

Une étude française de 1998, portant sur 665 patients hospitalisés dans des services de court séjour, montre que cette population est différente de celle des grands essais thérapeutiques:

- L'âge moyen est très élevé, supérieure à 75 ans, âge d'exclusion des principaux essais.
- 32% des patients ont déjà été hospitalisés pour le même diagnostic.
- 58% des sujets sont suivis uniquement par leur médecin généraliste.
- 55% ont une F.E. du V.G. inférieure à 40%.
- 10% de ces patients décèdent dans le mois qui suit l'hospitalisation.

2.5.5 Pronostic de l'IC

Le pronostic de l'IC chronique reste grave malgré les progrès de la thérapeutique médicale des 25 dernières années.

Aux USA, la mortalité représente 250 000 décès par an.

Une enquête de l'INSERM de 1994, retrouve 26 805 décès par IC, et 21 331 décès de cause cardiovasculaire et 5 372 décès pour cause respiratoire, avec l'IC comme diagnostic secondaire, soit un total de 50 000 décès en rapport avec l'IC (à noter pour information que la cardiopathie ischémique n'entraîne que 43 000 décès).

Dans l'étude de Framingham, la survie moyenne est de 1,66 an chez l'homme, et 3,2 ans chez la femme. Soit une survie à un an de 57% chez l'homme et 64% chez la femme, et une survie à cinq ans de 25% chez l'homme et de 38% chez la femme (6 à 7 fois plus importante que la mortalité générale).

Pour les patients ayant survécu 90 jours, après le diagnostic initial de la maladie, la moyenne de survie est de 3,2 ans chez l'homme, et 5,4 ans chez la femme. Soit une survie à un an de 79% chez l'homme et 88% chez la femme, et une survie à cinq ans de 35% chez l'homme et 53% chez la femme.

La mortalité augmente de façon considérable avec l'âge.

Dans l'étude EPICAL, pour des patients de stade III et IV de la NYHA, la mortalité rapportée à 1 an est de 35%.

On s'aperçoit également que le pronostic vital, jusqu'à récemment, ne s'est pas amélioré. Ainsi, on ne note pas d'amélioration entre les IC diagnostiquées entre 1948 et 1974 et celles qui ont été diagnostiquées entre 1975 et 1988, même en les rapportant à un âge correspondant. Ce résultat montre que jusqu'à récemment, les progrès thérapeutiques n'ont pas d'influence sur le pronostic de la maladie.

Pour ce qui est des thérapeutiques antagonistes des systèmes neuro-hormonaux, activés dans l'IC, les études ont montré une amélioration significative du pronostic dans les stades graves, pré-transplantation: mortalité diminuée de 33% à 16%, entre 1989 et 1990. mais les données recueillies dans ces études ne reflètent pas la population générale ¹³.

La mortalité dépend évidemment de la gravité de l'IC et de l'âge des patients: pour une IC modérée (stades II et III de la NYHA), la mortalité annuelle est comprise entre 10% et 15% (CONSENSUS) ¹⁴, et inférieure à 10% dans les études sur les bêtabloquants (CIBIS II) ¹⁵. Dans les IC sévères (stade IV de la NYHA), et chez les patients de 70 ans d'âge moyen, la mortalité est de 50% sous placebo, et 36 % sous IEC.

Dans l'étude de Rotterdam, la mortalité pour IC est élevée: 11% à 1 an et 41% à 5 ans, chiffres deux fois supérieurs aux sujets sans IC, avec risque de mort subite cinq fois supérieure.

2.5.6 Incidence économique

L'insuffisance cardiaque chronique est une pathologie coûteuse pour la collectivité, par les nouveaux cas, donc les hospitalisations, mais également, et malheureusement, par la survie

des patients, qui induit le plus souvent des réhospitalisations, faute de rémission ou d'amélioration.

Mais l'IC est une pathologie coûteuse, par son traitement, médical instrumental ou chirurgical. L'introduction des IEC, dans le milieu des années 1980, a entraîné un surcoût par diminution de la mortalité (estimé à 2 milliards de francs /an), et l'on arrive au paradoxe qui veut que soigner la maladie augmente le coût pour la collectivité.

Afin de contrebalancer ce surcoût, il existe deux axes d'orientation dans la politique de Santé:

- La prévention de la maladie, qui passe par l'éducation des patients et des soignants.
- Les traitements qui permettront une rémission, voire une régression de la maladie, ce qui permettra, peut-être, de diminuer de façon importante la morbidité, malgré la prolongation de la survie.

On estime ainsi que l'insuffisance cardiaque coûte à un pays industrialisé environ 1% du budget de Santé.

2.5.6.1 Prise en charge ambulatoire

A partir des données de l'étude de Framingham et de celles du CREDES: on estime le nombre des IC chroniques entre 500 000 et 1 million. Le coût du traitement ambulatoire est estimé à 187 millions d'euros (1 milliard 120 millions de francs), décomposé comme suit:

- 2,9 millions de consultations de généralistes: 53 millions d'euros (320 millions de francs).
- 438 000 consultations de spécialistes: 23 millions d'euros (140 millions de francs).
- Médicaments: 110 millions d'euros (657 millions de francs).

2.5.6.2 Coût hospitalier

En 1992-1993, les séjours hospitaliers, en France, représentaient 148 000 /an, pour une durée moyenne de séjour de 10,7 jours /hospitalisation, soit un coût moyen de séjour établi à 5085 euros (30510 francs). (d'après le coût moyen par pathologie des groupes homogènes de malades)

L'estimation du coût total est d'environ 750 millions d'euros (4,5 milliards de francs).

2.5.6.3 Données générales

Aux USA, le coût de la pathologie est estimé à 9 milliards de dollars par an.

Coût hospitalier et soins ambulatoires aboutissent donc à une dépense annuelle de 830 millions à 1 milliard d'euros (5 à 6 milliards de francs), soit environ 1% de la consommation médicale.

Le coût estimé par patient en IC revient à 2 000 euros (12 000 francs) annuels.

2.5.7 Conclusion

L'insuffisance cardiaque est, comme le témoignent ces données épidémiologiques, un problème majeur de Santé Publique, en France. L'IC devient la maladie cardiovasculaire la plus fréquente, avec ses 150 000 hospitalisations annuelles, ses 120 000 nouveaux cas diagnostiqués annuels, ses 32 000 décès, et une population totale d'insuffisants cardiaques estimée entre 500 000 et 1 million de patients.

L'impact économique s'accroît encore, en considérant le vieillissement de la population, et l'amélioration de la survie des patients porteurs d'une cardiomyopathie sévère, hypertensive ou ischémique.

Anglo-saxons et Scandinaves confirment l'intérêt de la prise en charge des patients porteurs d'une IC par des structures spécialisées (alors que la France peine à mettre en place des

réseaux de soins en cardiologie...), de l'accès téléphonique à un personnel spécialisé dans l'IC, de l'éducation du patient et de son entourage afin d'optimiser le traitement médical. La mise en place de ces moyens permet un gain en survie, mais aussi au niveau des coûts globaux.

Il est donc important, dans les années à venir, de mieux rationaliser la prise en charge des patients, à travers les différents acteurs de la Santé (médecins généralistes, spécialistes, médecins hospitaliers). L'objectif est la prolongation et l'amélioration de la survie de tout patient, mais aussi la diminution de la morbidité, donc des hospitalisations, en passant par un effort de formation des patients et de leur entourage, et des intervenants de santé.

Enfin, on doit prendre en compte deux grandes études anglo-saxonnes récentes dont les conclusions permettent de casser certaines idées reçues (la première prend en compte 700 000 patients traités par des médecins généralistes, et la seconde a passé en revue 15 000 patients hospitalisés). D'une part, la clientèle du médecin de ville est composée de patients plus âgés que ceux des grands essais cliniques, et les résultats de ces essais sont donc difficilement applicables stricto sensu; d'autre part, on doit distinguer, pour les patients hospitalisés, la première hospitalisation qui diminue (moins de nouveaux cas), avec les réhospitalisations itératives qui augmentent (25% des hospitalisations de 1996). Pareillement, si le pic de progression des hospitalisations stagne en 1993-1994, les hospitalisations avec IC comme diagnostic secondaire ont fortement augmenté.

3 DIAGNOSTIC DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

3.1 INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque chronique est un syndrome clinique causé par une anomalie de la fonction ventriculaire, dont le diagnostic peut être facile, dans un contexte évocateur, ou plus délicat pour un patient présentant une forme fruste ou atypique.

Les progrès réalisés dans la connaissance de la physiopathologie de la maladie ont montré que l'insuffisance cardiaque résulte d'interactions complexes entre les anomalies cardiaques, circulatoires, neuro-hormonales, qui créent une situation autoentretenu.

C'est une véritable maladie générale, qui aboutit à la déchéance myocardique progressive, et au décès.

Le diagnostic de l'IC doit être fait précocement, pour la mise en œuvre d'une thérapeutique frénatrice de l'activité neuro-hormonale, et pour diminuer le remodelage ventriculaire et la progression de la dysfonction associée.

Actuellement, nous avons la possibilité de détecter les dysfonctions ventriculaires à un stade infraclinique, grâce à des examens sensibles et reproductibles.

Par ailleurs, la prévention doit s'imposer pour cette pathologie fréquente chez les sujets à risque.

3.2 BASES DU DIAGNOSTIC

Le diagnostic est fondé sur l'étude des antécédents du patient, son examen clinique complet ainsi que sur la prise en compte des signes fonctionnels. Ainsi, les patients à risque, aux antécédents d'IDM, de BPCO, d'HTA, ou de cardiopathie valvulaire, doivent justifier d'une surveillance particulière, afin de dépister d'éventuels signes précurseurs d'IC.

Les signes fonctionnels sont peu spécifiques, et leur corrélation au degré d'altération de la fonction du VG est médiocre.

Les patients atteints d'une réduction importante de la fonction systolique sont fréquemment asymptomatiques, alors que ceux qui présentent des troubles diastoliques, de la fonction de remplissage, ont souvent une gêne fonctionnelle d'effort évocatrice. La réduction de tolérance à l'effort se traduit par une dyspnée rapide et une fatigabilité anormale, signes d'appel majeurs.

Pourtant, l'évaluation de la gêne fonctionnelle est difficile, car subjective, avec minimisation des symptômes, ou parce que le patient n'accomplit que peu d'effort, ou au contraire, parce que des facteurs extracardiaques interviennent et égarent le diagnostic.

Les patients ayant une limitation importante de l'exercice, sans atteinte cardiaque clinique évidente, doivent bénéficier d'un examen scrupuleux, afin d'identifier d'autres étiologies à la dyspnée ou à l'asthénie, comme une anémie ou une BPCO. L'interrogatoire doit être orienté vers les symptômes qui perturbent les activités quotidiennes et ceux-ci doivent être évalués en fonction de la classification de la NYHA.

3.3 REDUCTION DE L'APTITUDE A L'EFFORT

3.3.1 Introduction

La réduction de l'aptitude à l'effort est le signe cardinal de l'IC, si la dyspnée et la fatigue musculaire en sont les plaintes courantes¹⁶.

L'IC est caractérisée par des atteintes hémodynamiques centrales, réduction du débit cardiaque et élévation des pressions de remplissage, mais ces anomalies ont des relations médiocres avec l'aptitude à l'effort.

Plusieurs processus interviennent dans la réduction de la capacité d'effort, comme l'altération de la fonction pulmonaire et du contrôle ventilatoire, les troubles hémodynamiques centraux, et les anomalies de la circulation périphérique¹⁷.

Il y a souvent discordance entre atteinte de la fonction du VG au repos et l'aptitude physique à l'effort. Et ainsi, de nombreux patients asymptomatiques au repos sont en fait très déficitaires à l'effort, avec altération franche de la fonction du VG.

La classification subjective de la NYHA est peu reproductible et mal corrélée aux évaluations liées à l'effort.

La quantification de la gêne par les échelles d'activités spécifiques, se basant sur des efforts de la vie quotidienne, est plus reproductible et mieux corrélée aux données objectives de la mesure des échanges gazeux respiratoires ; ces échelles sont construites sur des questionnaires détaillés, pré-établis, précisant le degré de gêne fonctionnelle à partir de questions axées sur les efforts courants. Ainsi, les échelles de Goldman et de Gibelin sont validées en fonction des tests d'effort et du pic de VO₂¹⁸ Mais ces échelles ont des limites, surtout par rapport au pic de VO₂, et, ainsi, des patients à l'hémodynamique perturbée peuvent avoir un pic de VO₂ quasi normal et inversement, par la sous-estimation des facteurs pulmonaires et périphériques dans la réduction d'aptitude physique.

3.3.2 Anomalies de fonction pulmonaire

De nombreux index de la fonction respiratoire sont altérés, au repos et à l'effort, chez l'insuffisant cardiaque chronique¹⁹.

Il y a d'abord l'hyperventilation d'effort, avec augmentation associée de la fréquence respiratoire et du volume courant.

La réponse ventilatoire est excessive pour chaque palier d'effort (pente de ventilation / minute sur production de CO₂ augmentée). Il existe un gaspillage de ventilation pour capter une quantité d'oxygène équivalente pour un sujet normal. L'augmentation de la ventilation est disproportionnée par rapport à l'augmentation de la charge.

L'augmentation de l'espace mort physiologique peut expliquer cette anomalie, mais un facteur hémodynamique peut également intervenir, l'élévation des pressions capillaires, voire une acidose métabolique immédiate.

En fait l'augmentation rapide du lactate plasmatique, et du CO₂, ainsi que l'hypoperfusion tissulaire et la fatigue des muscles respiratoires interviennent dans les troubles ventilatoires. L'hyperventilation est bien corrélée au rapport espace mort / volume courant. Il existe une acidose métabolique qui entraîne une hyperventilation pour éliminer un excès d'acide lactique.

Plus l'IC est sévère, plus le seuil anaérobie et le seuil ventilatoire surviennent rapidement. Il existe, par ailleurs, un handicap ventilatoire restrictif (diminution de capacité vitale et du VEMS), lié à des modifications anatomiques comme l'œdème interstitiel et la fibrose. La congestion pulmonaire modifie les propriétés mécanique et fonctionnelle de l'organe, avec réduction de la compliance pulmonaire et augmentation de la résistance des voies aériennes. Il y a une hyperréactivité bronchique (avec réponse obstructive anormale à l'inhalation

d'acétylcholine), qui s'associe aux anomalies du rapport ventilation / perfusion. Les anomalies de perfusion pulmonaire sont hétérogènes et responsables du caractère inhomogène des rapports ventilation / perfusion à l'effort, et au repos.

L'obstruction bronchique par les mucosités, l'œdème pariétal, la bronchoconstriction et la fibrose péri-bronchique, est un facteur de baisse de performance ventilatoire et du VEMS.

Il existe une véritable myopathie fonctionnelle, secondaire à l'hypoperfusion, à l'hypoxie, avec élévation de la contrainte diaphragmatique.

En résumé, l'augmentation de l'espace mort, la diminution de la capacité de diffusion, la réduction de compliance pulmonaire, l'obstruction des voies respiratoires, sont responsables de la limitation fonctionnelle dans l'IC. La dyspnée, facteur limitant, est encore sujette à controverse, car d'origine complexe: libération précoce de lactates par le muscle squelettique, stimulation de métabo-récepteurs musculaires, mise en jeu de chémorécepteurs y jouent un rôle.

3.3.3 Anomalies hémodynamiques centrales

La réponse hémodynamique à l'effort, chez les patients ayant une dysfonction systolique, est caractéristique, et dépend de la lésion causale²⁰. A chaque niveau de charge, le débit cardiaque et la différence artério-veineuse peuvent être comparables au sujet normal. Mais la fréquence cardiaque, le volume systolique, et le débit ne s'élèvent pas de façon appropriée à l'effort, ce qui implique une réduction du débit cardiaque maximal et de la capacité maximale d'effort.

L'altération de la fonction du VG entraîne l'augmentation des pressions de remplissage, droite et gauche (> 20 mm Hg à gauche). L'élévation inappropriée du débit cardiaque à l'effort est associée à une augmentation de la différence artério-veineuse, mais de façon insuffisante pour compenser les troubles de perfusion périphérique.

Au début de l'IC, la réduction de réserve inotrope est compensée en partie, par la réduction des résistances périphériques et par l'augmentation du retour veineux et de la précharge.

L'augmentation des résistances vasculaires périphériques est associée à une dilatation du VG importante, avec épuisement de sa réserve de précharge.

Pour l'analyse de la réponse à l'effort et l'évaluation de la dysfonction du VG, on peut corrélérer le volume systolique et les pressions capillaires pulmonaires: les patients les plus atteints ont un déplacement de la courbe pression-volume vers la droite avec aplatissement.

Une des autres causes de l'inadaptation à l'effort est la réduction de la sensibilité aux catécholamines. Ce mécanisme, protecteur des effets délétères de ces hormones, réduit la réponse chronotrope et inotrope au stress. La densité des récepteurs bêta-1 est corrélée à l'aptitude à l'effort.

Les résistances vasculaires systémiques sont élevées, et leur valeur absolue reste élevée à l'effort, malgré un certain degré de réduction. La vasoconstriction réduit le volume systolique à l'effort. L'élévation des résistances pulmonaires au repos contribue à la limitation fonctionnelle.

Pour ce qui est des IC diastoliques, il existe, à l'effort, des élévations des pressions capillaires pulmonaires importantes, sans modifications du volume télédiastolique. Le mécanisme de Frank-Starling n'intervient pas à l'effort, mais la réponse hémodynamique au stress est voisine de celle d'une dysfonction systolique: réduction du volume éjectionnel, et débit cardiaque qui n'augmente que devant l'élévation majeure des pressions de remplissage du VG et du VD. La différence essentielle est que la FE est normale dans les dysfonctions diastoliques, comme le volume télédiastolique, sans utilisation du phénomène de Frank-Starling²¹.

Les indices de fonction VG sont mal corrélés aux mesures de capacité fonctionnelle, comme la durée maximale d'effort et le pic de VO₂.

La pente de ventilation / mn / production de CO₂ est corrélée de façon significative aux pressions pulmonaires moyennes, aux pressions capillaires et aux résistances pulmonaires.

3.3.4 Anomalies de circulation périphérique

Ce sont des troubles progressifs, qui augmentent avec l'évolution de la pathologie²². Ces anomalies concernent les muscles squelettiques et les vaisseaux résistifs et conductifs. C'est un syndrome périphérique, vasculaire et musculaire qui joue un rôle aussi prépondérant que les anomalies hémodynamiques centrales²³.

Il existe donc des anomalies de réactivité vasculaire au niveau des muscles.

La fatigue est due à une perfusion insuffisante à l'effort. Cette hypoperfusion provient de la réduction du débit systémique, mais également d'un déficit de la vasodilatation d'effort. Sont aussi réduits la consommation d'oxygène, le débit musculaire maximal, ainsi que l'accroissement du débit musculaire à chaque niveau de charge²⁴.

La réduction de l'irrigation musculaire à l'effort est liée à une réduction de la pression moyenne de perfusion, ou à la limitation de baisse des résistances vasculaires locales. L'insuffisance de vasodilatation est responsable avec des résistances vasculaires qui restent élevées à l'effort (plafonnement de 75% du niveau maximal d'effort). Cette insuffisance de vasodilatation dépend d'anomalies intrinsèques chez les patients les plus sévèrement atteints.

Avec l'augmentation du débit systémique d'effort, on obtient une faible augmentation de la VO₂ max, car la différence artério-veineuse en oxygène diminue. L'extraction d'oxygène par les muscles actifs diminue, par redistribution du débit systémique au détriment des muscles, ou au détriment des fibres oxydatives dans les muscles. Cette insuffisance de vasodilatation est due, soit à une vasoconstriction excessive dépendant de l'endothélium vasculaire, soit à des anomalies de structure (mais la prépondérance de la première est réelle).

L'hyperstimulation alpha-adrénergique, l'expression accrue et anormale d'angiotensine II, d'endothéline, et des cytokines jouent un rôle essentiel à ce niveau. Outre cette activation neuro-hormonale, il existe des anomalies de relaxation endothélium-dépendante: c'est la dysfonction endothéliale de l'IC. La libération de NO générée par la NO-synthase est altérée. La dysfonction endothéliale est vraisemblablement impliquée dans les anomalies de l'hyperhémie réactive, de l'inadaptation du débit sanguin d'effort.

Outre ces modifications fonctionnelles, il existe des anomalies de structure vasculaire. Hypertrophie musculaire et fibrose favorisent l'anomalie de réponse vasodilatatrice. L'origine de ces anomalies est, là encore, complexe, résultant de l'activité de systèmes vasoconstricteurs, mais aussi de la dysfonction endothéliale.

Le traitement prolongé par les IEC permet d'augmenter les concentrations de bradykinine et la production de NO, et avec l'entraînement physique prolongé, il a un effet bénéfique sur ces anomalies périphériques.

3.3.5 Anomalies musculaires périphériques

La sédentarité et le repos prolongé vont créer un cercle vicieux, dont le résultat est le déconditionnement physique, qui se majore avec l'évolution de la pathologie.

Les altérations des muscles périphériques sont importantes, créant une véritable myopathie qui rend compte de la fatigue à l'exercice et de l'épuisement musculaire. Celle-ci est liée à la fonte musculaire, à la fibrose qui s'installe, à la baisse du débit musculaire, au repos et à l'effort, aux modifications structurales des fibres (passage du type I au type II), aux troubles métaboliques liés à la diminution des mitochondries, et aux modifications du métabolisme oxydatif.

L'apparition rapide, à l'exercice, d'une acidose lactique, réduit rapidement la force musculaire et fait apparaître la sensation d'épuisement et les crampes musculaires.

La résonance magnétique nucléaire a mis en évidence des anomalies métaboliques indépendantes des troubles circulatoires, altérations enzymatiques complexes aboutissant à l'apparition de lésions anatomiques.

Le cercle vicieux est ainsi constitué:

- Diminution de débit musculaire et d'aptitude à l'effort.
- Réduction de l'exercice, sédentarité, déconditionnement, qui favorisent l'atrophie musculaire et la réduction de l'équipement enzymatique.
- Malnutrition, amaigrissement, qui augmentent les altérations musculaires.

Le traitement de ces anomalies périphériques devra associer les vasodilatateurs artérioveineux à la réadaptation, afin de restaurer une bonne structure musculaire sur une bonne irrigation du tissu musculaire squelettique.

3.4 CLINIQUE

L'examen clinique doit être répété à chaque visite, et l'on doit noter la durée et la fréquence des symptômes, ainsi que la capacité d'effort (charge portée et distance parcourue).

Les efforts de la vie quotidienne, s'ils sont pénibles, rendent compte de la sévérité de l'IC. La dysfonction ventriculaire évolue avec les signes fonctionnels, ce qui rend cohérente la classification fonctionnelle de la NYHA.

L'examen physique du patient reste fondamental, bien que pauvre en dehors des poussées aiguës.

3.4.1 Insuffisance ventriculaire gauche

3.4.1.1 Symptomatologie pulmonaire

3.4.1.1.1 Dyspnée

L'orthopnée, et/ou son équivalent, la toux à l'effort, ou en décubitus, est le symptôme le plus caractéristique de l'IVG, et rend compte de l'élévation des pressions de remplissage. Elle peut être accompagnée de troubles du sommeil de plus en plus sévères. Un tiers des patients décrit une respiration de type Cheyne-Stokes, avec des épisodes d'apnée du sommeil.

Ce n'est pas un signe pathognomonique, car on le trouve dans d'autres pathologies cardiaques (myxome, thrombus de l'OG...), mais c'est un signe évocateur.

C'est un essoufflement au repos, en position couchée, avec une sensation d'apaisement en position assise ou debout (le nombre d'oreillers pour dormir est l'élément quantitatif le plus suggestif). La dyspnée est un signe fonctionnel, non mesurable, une sensation désagréable. C'est la base de la classification de la NYHA, universellement utilisée dans les études cliniques et pharmacologiques. Mais la différence est grande entre ce symptôme et l'état du myocarde sous-jacent, apprécié par les examens complémentaires. Ainsi, une FE très basse peut aller avec des signes fonctionnels très pauvres et une vie quotidienne normale (limites de la classification NYHA).

3.4.1.1.2 Dyspnée aigue paroxystique

L'œdème aigu du poumon est une entité clinique, avec polypnée paroxystique pénible et angoissante, oppression respiratoire en chape de plomb, avec grésillement laryngé, toux et expectoration mousseuse. Le malade s'assoit, il est couvert de sueurs et cyanosé. Il existe des quintes de toux douloureuses, avec expectoration abondante, mousseuse comme du blanc d'œuf battu (riche en albumine), ou rosé, par hémoptysie associée. L'OAP survient pour des pressions dans l'OG supérieures à 25 mm Hg.

Le diagnostic est auscultatoire, avec râles crépitants fins et secs, inspiratoires, persistants après la toux et prédominants à la fin d'une inspiration profonde, aux bases des deux poumons, niveau dorsal et des gouttières latéro-vertébrales.

Les signes pulmonaires de stase sont importants à noter ainsi que la redistribution vasculaire de la base vers le sommet des poumons, qui signe une élévation de la pression veineuse pulmonaire. On note également l'œdème péri bronchique, l'œdème interstitiel, avec flou des gros vaisseaux, images nuageuses hilaires et péri-hilaires, et images réticulo-nodulaires des bases.

La RP montre une accumulation de la trame vasculaire, avec accroissement des opacités péri-hilaires et dilatation des artères pulmonaires, mais surtout, opacités bilatérales floconneuses en ailes de papillon, au contour flou, signant l'œdème alvéolaire. Elle montre aussi des épanchements pleuraux, uni ou bilatéraux.

L'OAP est une urgence médicale et son traitement peut avoir des résultats spectaculaires, avec une polypnée qui peut cesser en quelques minutes, associée à une crise polyurique, mais avec une RP et des troubles gazeux respiratoires qui ne s'améliorent qu'en plusieurs jours.

La survenue d'un OAP est, à priori, un facteur pronostique péjoratif, en dehors de toute cause intercurrente. Les accès nocturnes de dyspnée paroxystique, autre manifestation de l'orthopnée, sont favorisés par le décubitus nocturne, et sont de pronostic sévère.

L'asthme cardiaque est une variante de l'OAP, mais la dyspnée est essentiellement expiratoire, avec plutôt une bradypnée, des râles sibilants, et une respiration bruyante et sifflante.

Les épanchements pleuraux sont également la traduction d'une élévation importante de la pression de l'OG, transsudats, pauvres en cellules et en albumine.

3.4.1.1.3 Examens fonctionnels respiratoires

Ils ne sont intéressants qu'en cas de doute sur l'origine de la dyspnée, et devrait être supplantés dans un proche avenir par les dosages biologiques (BNP). On les pratique à distance d'un épisode aigu.

L'IC gauche se caractérise par une diminution de la capacité vitale de 20% environ, au repos, ainsi que du VEMS, et par une hyperréactivité bronchique.

3.4.1.1.4 Réponse ventilatoire à l'exercice

La réduction de la tolérance à l'effort, signe cardinal de l'IC, se quantifie par des épreuves standardisées (sur bicyclette ergométrique ou tapis roulant) qui permettent de mesurer avec précision la consommation maximale d'oxygène, VO₂ max (produit du débit cardiaque par la différence artério-veineuse en oxygène maximale, id est la consommation restant en plateau lors d'un effort maximal). Pour une IC, on mesure plus simplement le pic de VO₂ au maximum de l'effort. Cette mesure permet une classification des IC.

Le test de marche de six minutes donne des renseignements assez similaires à la récupération de la consommation d'oxygène au repos, avec une bonne reproductibilité et une indépendance vis-à-vis du niveau d'exercice.

Dans l'IC, la réponse ventilatoire est excessive, avec un seuil de dyspnée anormalement élevé et précoce. Le patient ventile plus d'air que normalement pour éliminer un litre de CO₂. Le seuil anaérobie, seuil d'apparition de l'augmentation d'acide lactique, est également modifié et prématuré.

Enfin, élément qui donne le diagnostic différentiel avec une origine respiratoire, les réserves ventilatoires (VEMT de repos) sont maintenues, voire augmentées.

A noter que l'effet de l'entraînement est bénéfique sur ces anomalies respiratoires.

3.4.1.2 Symptomatologie digestive

La symptomatologie digestive est représentée par une anorexie, des nausées, un inconfort abdominal, témoins de la stase et de l'œdème péri-intestinal (et ces signes peuvent égarer le diagnostic vers une pathologie digestive). On retrouve également des hépatalgies d'effort, même en l'absence d'œdèmes périphériques.

3.4.1.3 Signes myocardiques

3.4.1.3.1 Clinique

Le choc de pointe est dévié en bas, dans le 5^e, 6^e, voire 7^e espace intercostal gauche, sans être déjeté en dehors de la ligne mamelonnaire (meilleure perception en décubitus latéral gauche).

La tachycardie sinusale est permanente. La pression artérielle est longtemps normale, et une baisse traduit la diminution importante du débit cardiaque.

Le bruit de galop à l'auscultation est un 3^e bruit surajouté (et rappelant le bruit d'un cheval au galop):

- Le galop protodiastolique, physiologique chez l'enfant, est caractéristique de l'IC, chez l'adulte, mais non pathognomonique. Ce bruit de galop gauche n'est pas majoré à l'inspiration, et provient du myocarde et des structures supportant la valve mitrale.
- Le galop présystolique est un bruit anormal qui traduit l'augmentation de contraction de l'OG, augmentation compensant la diminution du remplissage ventriculaire précoce.
- Le galop de sommation, fusion des deux précédents, survient sur un cœur tachycardie.

Il peut également exister un souffle apexien, systolique, de régurgitation proto-ou holosystolique, d'IM fonctionnelle, traduisant la dilatation cardiaque importante.

On recherchera également des lipothymies, des syncopes, des accès de palpitations (arythmie auriculaire, voire ventriculaire), souvent mal tolérées.

3.4.1.3.2 Radiologie

C'est un examen ayant perdu de son intérêt, depuis la démocratisation de l'échocardiographie. Mais il reste encore aujourd'hui, une étape du diagnostic de la dysfonction ventriculaire. La radiographie du cœur et des poumons permet, d'une manière simple et peu coûteuse, d'apprécier le volume cardiaque et le retentissement de la dysfonction du VG sur la circulation pulmonaire.

La silhouette cardiaque est analysée; on note les anomalies du bord gauche du cœur (saillie de l'arc inférieur gauche évoquant une dilatation du VG...). On mesure le rapport cardiothoracique, dont on peut suivre les variations. La détermination du rapport cardiothoracique et du volume cardiaque est spécifique mais peu sensible, et la limite de l'examen est que l'absence de cardiomégalie ne peut faire éliminer formellement une IC.

Les renseignements fournis par la RP peuvent être étiologiques: on recherche des calcifications valvulaires, vasculaires et péricardiques.

3.4.1.3.3 Electrocardiogramme

L'ECG peut apporter des renseignements sur l'étiologie et la sévérité de la dysfonction du VG. Des images d'IDM peuvent être évidentes, avec ondes Q profondes, ou un aspect QS, témoignant d'une séquelle d'IDM. L'existence d'une hypertrophie ventriculaire gauche électrique, ou d'un bas voltage de l'onde R, fréquemment rencontrés dans les cardiomyopathies dilatées, sont des signes d'orientation²⁵. Egalement retrouvés dans les dysfonctions du VG, un bloc de branche gauche (BBG), ou un retard de conduction intraventriculaire, moins spécifique.

Les anomalies du rythme cardiaque sont fréquentes, de la tachycardie sinusale à la fibrillation auriculaire, des extrasystoles auriculaires ou ventriculaires aux labeaux de tachycardie ventriculaire...

L'ECG ne fournit aucune indication sur le diagnostic de l'IC (les arguments étant fonctionnels). Mais il permet d'affirmer une hypertrophie, et de détecter une étiologie, ou une complication rythmique, de conduction...

Il n'y aurait pas d'IC à ECG normal, surtout aux vues des étiologies principales (coronaropathie, HTA).

L'hypertrophie se traduit par un déplacement de l'axe ventriculaire et une augmentation de l'amplitude et de la durée des complexes ECG.

De nombreux critères sont décrits pour caractériser une HVG, comme l'indice de Sokolow-Lyon ($SV1 + RV6 > 35$ mm), l'indice de Lewis ($RDI + SDIII - SDI - RDIII > 17$ mm, quand

l'axe de QRS est à droite de 0° , et > 20 mm, quand l'axe est à gauche de 0°), l'indice de Cornell ($RaVL + SV3 > 28$ mm).

Le diagnostic ECG de l'hypertrophie est peu sensible comparé aux résultats de l'échocardiographie.

L'hypertrophie de l'OG se traduit par une augmentation de durée de l'onde P ($> 0,12$ s), sans modifications de l'amplitude, mais avec une morphologie modifiée, en double bosse.

3.4.1.3.4 Echocardiographie

(chapitre traité ultérieurement)

Principale source de renseignements dans le diagnostic de l'IC, dans le domaine de l'hypertrophie, des volumes et vitesses, des pressions et du débit cardiaque, de la cinétique segmentaire et de l'évaluation de la fonction diastolique.

3.4.1.4 **Autres signes**

Divers autres signes peuvent être retrouvés, comme des troubles cérébraux, des douleurs aiguës des membres (embolie périphérique), tout signe pouvant évoquer une possibilité de thrombose, surtout chez un patient en arythmie complète.

3.4.1.5 **Examen physique**

L'examen physique du patient reste fondamental, bien que pauvre en dehors des poussées aiguës.

La prise de pouls peut déceler une tachycardie, régulière ou non, persistante au repos prolongé.

La tension artérielle peut permettre de noter un pincement de différentielle, une baisse de pression systolique, courante au cours de l'évolution de l'IC.

Dans une IC évoluée, on recherche, à l'auscultation, un bruit de galop protodiastolique, présystolique, signe de dysfonction du VG (ne pas omettre de le rechercher en décubitus latéral gauche après un léger effort).

L'auscultation recherche également les signes d'une lésion valvulaire causale, ou une insuffisance mitrale fonctionnelle. En cas d'HTAP, on peut aussi retrouver un souffle d'insuffisance pulmonaire fonctionnelle, ou un souffle d'insuffisance tricuspidiennne.

Au plan pulmonaire, on recherche des râles, des ronchus, des sibilances, ou un épanchement pleural. A noter que la présence de râles a une corrélation médiocre avec l'élévation des pressions de remplissage. Orthopnée et distension veineuse sont des signes plus fiables. Souvent les râles sont absents, ou peu bruyants, pour une IC évoluant à bas bruit, avec des pressions de remplissage élevées. Ce phénomène est dû à l'adaptation du système lymphatique pulmonaire.

Les oedèmes périphériques sont recherchés systématiquement, prédominant dans les parties déclives, y compris fesses et lombes des sujets alités. la pesée est systématique, notée, et toute augmentation de poids fait évoquer une rétention hydrique. C'est un élément fondamental de surveillance de l'IC. La relation entre la symptomatologie et les oedèmes peut être médiocre (ainsi, des IC de classe IV peuvent ne pas être oedémateuses). Ce phénomène, individuel, est dû à la différence entre la distensibilité ventriculaire, les résistances pulmonaires et vasculaires, la fonction VD, la perméabilité capillaire et les débits régionaux.

La recherche d'une turgescence jugulaire est mieux corrélée à l'augmentation anormale des pressions de remplissage. La palpation de l'hypochondre droit est également systématique, à la recherche d'une hépatomégalie douloureuse signant un foie cardiaque.

L'inadaptation du débit cardiaque aux besoins périphériques peut passer inaperçue à l'examen clinique. Certains signes sont cependant évocateurs comme le refroidissement des extrémités, la lenteur d'idéation.

3.4.1.6 Facteurs favorisants

Enfin, on recherche des facteurs déclenchants réversibles, infection broncho-pulmonaire, apparition d'une arythmie. L'interrogatoire fait préciser un éventuel écart de régime, avec apports hydrosodés excessifs, ou l'arrêt intempestif d'un traitement (surtout diurétique). Il faut rechercher également une HTA, une ischémie myocardique, une dysthyroïdie (surtout si traitement par amiodarone), une anémie aiguë ou chronique, la prise d'un médicament ayant des effets délétères (antiarythmique, antidépresseur...).

3.4.1.7 Aspects cliniques

Il existe quatre aspects cliniques, habituellement rencontrés dans l'IC chronique:

- Pas de congestion et un débit cardiaque de repos adéquat.
- Congestion pulmonaire ou périphérique, avec débit cardiaque de repos adapté.
- Congestion pulmonaire et débit cardiaque inadéquat.
- Pas de congestion pulmonaire, et débit cardiaque inadéquat, abaissé au repos.

Après avoir dépisté la dysfonction ventriculaire gauche, il faut en évaluer la sévérité, et son retentissement hémodynamique.

En fonction de l'histoire clinique, des données de l'examen physique, les patients sont classés selon la présence ou non d'une congestion et d'une réduction de la perfusion systémique.

Les pressions de remplissage peuvent être normales ou élevées, indépendamment du débit cardiaque (et vice-versa).

Beaucoup de patients, avec dysfonction du VG et réduction importante de la FE, peuvent avoir une dilatation ventriculaire majeure et un volume systolique normal, ou subnormal.

	- suggestifs	Orthopnée Dyspnée nocturne paroxystique
Symptômes	- peu spécifiques	Réduction d'aptitude à l'effort Toux nocturne Tachycardie Gêne à l'auto flexion
Signes	- suggestifs	Distension veineuse jugulaire B3, galop, choc de pointe dévié à gauche Râles Pouls léger Hépatomégalie douloureuse
	- peu spécifiques	Hypotension Ascite Œdème périphérique
Signes radiologiques		Cardiomégalie (suggestif) Disparition de l'orthopnée
Réponse aux diurétiques		Amélioration de la tolérance à l'effort Perte de poids rapide > 1,5%, sans asthénie

Signes cliniques de l'insuffisance cardiaque

3.4.2 Insuffisance ventriculaire droite

La dysfonction ventriculaire droite est le plus souvent liée à une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), avec une PAP moyenne supérieure à 25 mmHg au repos, ou à 30 mmHg à l'effort.

On définit une HTAP postcapillaire, secondaire à une pathologie du cœur gauche, par un gradient PAP moyenne-PCP (pression capillaire pulmonaire) inférieur à 9 mmHg, et une HTAP précapillaire, secondaire à une pathologie vasculaire pulmonaire, par un gradient PAP moyenne-PCP supérieur à 9 mmHg.

3.4.2.1 Signes périphériques

3.4.2.1.1 Turgescence jugulaire et pression veineuse

La turgescence jugulaire indique une augmentation de pression auriculaire droite. Elle persiste en décubitus dans l'IC droite, et reste non dépressible en inspiration. La pression veineuse centrale est augmentée à 8-10 mm Hg. La cyanose traduit une IC évoluée; elle est périphérique et provient de la conjonction de la baisse de débit et de la vasoconstriction.

3.4.2.1.2 Oedèmes périphériques

L'apparition des oedèmes, précédée d'une prise de poids, donne des oedèmes périphériques déclives, aux membres inférieurs, bilatéraux et symétriques. Ils s'étendent de la région

périmalléolaire jusqu'aux lombes et dans l'abdomen sous forme d'ascite. Il n'y a pas d'œdèmes des paupières et des mains. L'œdème cardiaque est blanc, mou, indolore, et prend le godet.

3.4.2.1.3 Foie cardiaque

La première manifestation du foie cardiaque est une pesanteur de l'hypochondre droit. Puis apparaît progressivement une hépatalgie d'effort, qui persiste ensuite au repos, et peut ressembler à un angor d'effort.

Le foie est hypertrophié, comparé au foie cirrhotique, lisse et mou, au bord inférieur arrondi, sensible ou douloureux. Le reflux hépato-jugulaire est très spécifique des origines cardiaques. La turgescence des veines jugulaires apparaît à la compression et persiste à l'arrêt de celle-ci. Le degré d'altération est apprécié par les tests hépatiques. La cytolyse se traduit par une élévation des transaminases et des autres enzymes hépatiques. S'y associent, à divers degrés, une élévation de la bilirubinémie, et parfois un ictère. Ces signes régressent après le traitement de l'IC. L'évolution vers la cirrhose cardiaque perturbe les fonctions hépatiques et l'albuminémie. Le foie devient dur à la palpation.

3.4.2.1.4 Asthénie musculaire

La fatigue musculaire est un élément du pronostic.

Fatigue et intolérance à l'effort ne sont pas corrélées à l'hémodynamique et, inversement, une amélioration rapide du débit cardiaque n'améliore pas immédiatement les capacités musculaires.

Dans l'IC, il existe une véritable myopathie périphérique qui se traduit à l'extrême par une cachexie, avec une atrophie musculaire. Elle est détectable précocement par résonance magnétique nucléaire. La force musculaire est également altérée, avec diminution du seuil de fatigue à l'effort répété. Cet effet n'est pas dû à des altérations de transmission neuromusculaire. Il y a augmentation des fibres à métabolisme anaérobie (type IIb), avec réduction du diamètre des fibres et du nombre de mitochondries. Il y a réduction du métabolisme oxydatif, et la glycolyse est plus active. Ces anomalies, retrouvées essentiellement au niveau des muscles respiratoires, ne dépendent pas uniquement de la réduction du débit cardiaque, mais aussi de l'inactivité, de la dénutrition, et de l'activation du tonus sympathique. L'entraînement progressif améliore ces anomalies métaboliques.

3.4.2.1.5 Diurèse

L'oligurie est un signe d'IC à un stade avancé. La diurèse nocturne est caractéristique de l'IC, car le jour, la redistribution des flux régionaux va dans le sens de l'activité physique et diminue au niveau rénal. La nuit, la vasoconstriction rénale diminue, et la diurèse reprend, pouvant devenir gênante.

3.4.2.2 **Signes myocardiques**

3.4.2.2.1 Clinique

Il existe une tachycardie permanente (90-100 b/mn). La pression artérielle peut être abaissée. On retrouve un bruit de galop droit, présystolique à protodiastolique, voire un souffle holosystolique de régurgitation tricuspiddienne fonctionnelle, augmentant à l'inspiration, comme le galop protodiastolique.

3.4.2.2.2 Radiologie

L'hypertrophie-dilatation du VD entraîne un débord de l'arc inférieur droit. L'espace rétrosternal est comblé, de profil. La convexité du bord antérieur est augmentée, en OAG, avec pointe surélevée, se détachant au-dessus du diaphragme.

3.4.2.2.3 E.C.G.

L'hypertrophie ventriculaire droite est plus difficile à mettre en évidence car la masse du VD est moindre de celle du VG.

On note des ondes R amples en DIII et aVF, supérieures à 5 mm en V1 et des ondes S amples et supérieures à 5 mm en V6, avec zone de transition décalée vers la gauche (V4, V5), déviation de l'axe électrique à droite (> 90%), des ondes S supérieures à R en D1, un bloc de branche, complet ou incomplet en V1. La repolarisation est altérée, avec des ondes T < 0 et asymétriques en précordiales droites, ainsi qu'en D2, D3 et aVF.

L'hypertrophie de l'OD ne modifie pas la durée de P, car sa dépolarisation est terminée avant celle de l'OG, mais il existe une augmentation de son amplitude, en précordiales droites et en D3.

3.4.2.2.4 Echocardiographie Doppler

Elle permet d'obtenir la confirmation du diagnostic, en retrouvant une hypertrophie-dilatation du VD, une inversion de la courbure septale, une dilatation de l'artère pulmonaire, de la veine cave inférieure avec peu ou pas de modulation inspiratoire, une dilatation des veines sus-hépatiques.

Il existe par ailleurs des signes de dysfonction systolique avec une FE inférieure à 40%, des signes de dysfonction diastolique avec un temps de décélération de l'insuffisance pulmonaire raccourci (<150 ms).

La mesure des pressions artérielles pulmonaires permet de calculer la PAP systolique à partir du gradient de l'IT, et la PAP diastolique à partir de l'IP.

Enfin, on étudie la fonction VG, et on peut trouver une étiologie évidente (valvulopathie mitrale, anomalie congénitale...).

3.4.3 **Autres formes cliniques**

3.4.3.1 **Insuffisance cardiaque diastolique**

Elle se définit comme une IC résultant d'une augmentation des résistances au remplissage ventriculaire et conduisant à des signes congestifs pulmonaires²⁶.

La prévalence de l'IC diastolique est mal connue, mais le recours systématique à l'échocardiographie et au Doppler pour toute insuffisance cardiaque sans atteinte de la fraction d'éjection a permis de préciser cette entité, encore trop souvent sous-estimée²⁷. La prévalence est actuellement estimée entre 10% et 35% des IC, selon l'âge des patients. Le dépistage le plus fréquent est la survenue d'un œdème pulmonaire brutal chez une femme de plus de 70 ans²⁸.

3.4.3.1.1 Signes cliniques

Il n'existe pas de signes spécifiques de dysfonction diastolique, mais on doit y penser dans un contexte étiologique, qui va orienter le diagnostic. Le motif de consultation est une gêne respiratoire, ou une oppression à l'effort. Les épisodes de décompensation sont souvent brutaux, sous forme d'œdème pulmonaire ou de subœdème. Ce sont des épisodes paroxystiques soudains, dans un contexte d'hypertension, dans l'évolution d'une

cardiomyopathie hypertrophique, et le plus souvent favorisés par des facteurs déclenchants majeurs : arythmie, tachycardie paroxystique, poussée d'HTA, ischémie aiguë, ou infection broncho-pulmonaire ²⁹.

Les signes cliniques sont essentiellement pulmonaires, avec stase dans les deux bases.

3.4.3.1.2 Examens complémentaires

L'ECG retrouve souvent des signes d'hypertrophie auriculaire et ventriculaire gauche prononcés. La RP retrouve une silhouette cardiaque normale, ou modérément dilatée, avec une HVG concentrique. L'échocardiographie est la plus riche en enseignements ³⁰:

- Aspect évocateur de troubles de relaxation du VG, avec un pic de vitesse de l'onde E inférieur à celui de l'onde A ($E/A < 1$, $n : 1,3-1,5$). Le temps de décélération de l'onde E est prolongé, et il existe un allongement du temps de relaxation isovolumique.
- Aspect de restriction quand il existe des anomalies majeures de la compliance ventriculaire. La vitesse de l'onde E est alors supérieure à celle de l'onde A ($E/A > 1,5$) et le temps de relaxation isovolumique est augmenté.
- Aspect normal, ou pseudo-normal, avec E/A proche de la normale, et une pression télédiastolique qui s'élève. Le temps de décélération de l'onde E est raccourci ($< 150\text{ms}$).

Le plus difficile pour l'opérateur est de déterminer le type d'altération de remplissage ³¹.

3.4.3.1.3 Etiologies

Les étiologies sont nombreuses, créées par l'altération de deux propriétés myocardiques distinctes, mais étroitement liées: la relaxation et l'élasticité passive. La perte des propriétés élastiques du cœur implique une diminution de la compliance du VG, et l'altération de la relaxation entraîne une augmentation de la tension pariétale du myocarde pendant la diastole. La résultante est l'augmentation des pressions veineuses pulmonaires. Hypertrophie et fibrose myocardiques altèrent à la fois relaxation et compliance. Cela se retrouve dans des pathologies diverses, et au cours du vieillissement. Ces pathogénies sont souvent intriquées dans l'IC diastolique. Ischémie, constriction péricardique, restriction myocardique, mais aussi désynchronisation de la contraction interviennent dans le processus pathologique.

- **Vieillissement**

Il intervient peu sur la fonction systolique, mais altère relaxation et remplissage, donc l'ensemble de la fonction diastolique. L'hypertrophie et la fibrose augmentent avec l'âge, mais il est difficile de faire la part entre modifications physiologiques et pathologiques, liées à une pathologie associée, comme HTA et ischémie. L'âge retarde et ralentit la relaxation, probablement par surcharge calcique au niveau du myocyte. Le cœur du sujet âgé est dépendant de la contribution auriculaire et de la fréquence cardiaque. L'ischémie myocardique, fréquente chez le sujet âgé favorise la fibrose et la dysfonction diastolique.

- **Cardiopathie hypertensive**

L'HTA est fréquemment accompagnée de son substratum anatomique, l'hypertrophie ventriculaire. Les altérations de remplissage sont précoces et précèdent les anomalies de fonction systolique. Chez le sujet jeune, les études échographiques et isotopiques ont permis de détecter des anomalies de relaxation et des modifications du profil de remplissage. En absence d'hypertrophie pariétale, le sujet hypertendu est très sensible à l'ischémie myocardique, favorisée par l'athérosclérose coronaire, mais aussi l'ischémie fonctionnelle liée au remodelage vasculaire et créée par l'HTA.

Ces deux premiers facteurs étiologiques sont fréquemment retrouvés chez la femme âgée, ce qui explique le profil de la dysfonction diastolique.

- **Cardiomyopathies hypertrophiques**

Les cardiomyopathies hypertrophiques sont le prototype de la dysfonction diastolique isolée, avec fonction systolique supra-normale. Les études échographiques ont montré des altérations de la relaxation, des anomalies rapides de la compliance et une importante contribution de la systole auriculaire au remplissage. Mais cette IC diastolique est assez tardive dans ce type de cardiomyopathie.

- **Cardiopathie ischémique**

L'ischémie myocardique altère précocement la relaxation et la compliance. L'inadéquation entre apports et consommation d'énergie détermine une modification de concentration calcique et modifie le relargage du calcium. Les études hémodynamiques ont révélé l'existence, dans les crises d'angor, d'une élévation des pressions de remplissage et le déplacement vers le haut de la courbe pression-volume. Les séquelles d'IDM déterminent un remodelage ventriculaire qui altère profondément la fonction diastolique.

- **Cardiomyopathie restrictive**

Toutes les infiltrations myocardiques (amylose, hémochromatose, toute fibrose provenant de maladies générales...) aboutissent à une insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée. C'est l'augmentation de la rigidité myocardique qui altère la distensibilité du VG.

3.4.3.1.4 Conclusion

Le pronostic de l'IC diastolique est difficile à étudier, du fait de l'hétérogénéité des populations intéressées. Il n'existe pas d'études faisant état d'un taux de mortalité ajusté à l'âge. La mortalité est ainsi estimée entre 10% et 27%, et très influencée par son intrication avec HTA et cardiopathie ischémique.

3.4.3.2 **Dysfonction asymptomatique du VG**

En premier lieu, il faut tenir compte du contexte étiologique, et y penser devant un ensemble d'arguments favorisant, pour la dépister précocement, avant l'apparition des anomalies morphologiques. Les points d'appel sont les antécédents de cardiopathie ischémique, l'HTA, l'intoxication alcoolique...

Même si le dépistage et le traitement précoces représentent un coût élevé, ils doivent être mis en œuvre avant d'atteindre des processus irréversibles.

Les examens cliniques et paracliniques donnent les signes suivants:

- Clinique: HTA sévère, bruit de galop, souffle systolique apexien.
- Radiologie : cardiomégalie, index cardiothoracique augmenté, anomalies de circulation pulmonaire.
- ECG: hypertrophie de l'OG, du VG, BBG, séquelles d'IDM, troubles de repolarisation.
- Echocardiographie-Doppler: augmentation des diamètres télédiastoliques et télésystoliques, cinétique du VG modifiée, perturbation de l'harmonie contraction-relaxation, dépistage de l'hypertrophie, de lésions valvulaires, calcul de la FE du VG (30% à 40%). Au Doppler, anomalies de remplissage, lésions des valvules inaudibles, mesure des vitesses de flux, régurgitation.
- Scintigraphie myocardique.

Le poids économique du traitement implique une grande rigueur dans le diagnostic, et la justification de traitement se limite aux FE < 40%.

Le traitement doit tenir compte de l'étiologie. Les nombreuses études réalisées sur les cardiopathies ischémiques permettent d'estimer leur part à 70% des dysfonctions asymptomatiques, et les IEC représentent une thérapeutique de premier choix, suivant ainsi les résultats obtenus dans les essais de prévention et de traitement des coronaropathies, avec notamment un effet bénéfique sur l'aggravation et les hospitalisations pour IC, les récidives

d'IDM, et la mortalité coronarienne. Aucune autre classe thérapeutique n'a obtenu de résultats aussi favorables, aux doses maximales tolérées, en monothérapie, et pour un délai minimum de 2 à 3 ans, voire en continu. L'intérêt des bêtabloquants et de l'aspirine est également démontré dans le post-infarctus.

Dans les cardiopathies secondaires à l'HTA, avec hypertrophie du VG, les données sont moins précises sur l'influence du traitement sur la morbi-mortalité; il faut réduire l'hypertrophie du VG, prévenir les anomalies de la diastole, diminuer ou prévenir l'ischémie sous-endocardique et l'athérosclérose coronaire. Les IEC réduisent l'HVG de 20% à 30%, limitant le remodelage ventriculaire et vasculaire; avec donc un effet cardioprotecteur. Les bêtabloquants réduisent la morbi-mortalité liée à l'HTA, les diurétiques limitent l'apparition de l'IC, et les inhibiteurs calciques sont utiles grâce à leur effet vasodilatateur périphérique, leur effet anti-athérosclérose, et l'amélioration du remplissage et de la relaxation diastolique.

Dans les cardiomyopathies dilatées primitives, le dépistage semble plus difficile, pour des sujets souvent jeunes au moment des premiers symptômes. Il n'y a pas d'études significatives et le traitement comporte des IEC et des bêtabloquants, contre stimulation neuro-hormonale et dilatation du VG.

De nombreux arguments plaident en faveur d'un traitement de l'IC asymptomatique. Il semble rationnel de traiter la pathologie avant l'apparition de lésions irréversibles du VG, et, le traitement au long cours de l'HTA, ainsi que la prévention de l'ischémie, sont plus rentables à long terme que le traitement de l'IC sur des lésions constituées.

3.4.3.3 Insuffisance cardiaque réfractaire

L'évolution, avec le temps et les événements et pathologies intercurrents, aboutit à une IC évoluée, associant syndrome congestif, rebelle au traitement diurétique, chute de débit cardiaque au repos et de la FE du VG (< 25%).

Cette IC avancée, réfractaire, entraîne un traitement complexe associant plusieurs classes thérapeutiques (IEC, diurétique, antagoniste de l'aldostérone, bêtabloquant, digitalique...). Les symptômes sont permanents, avec gêne respiratoire de repos, rendant les activités quotidiennes pénibles, voire impossibles. L'examen clinique retrouve une cachexie, avec fonte musculaire prononcée, dénutrition et oedèmes périphériques.

La pression veineuse est élevée, avec des râles de stase dans les champs pulmonaires, des épanchements pleuraux, voire une ascite. Il existe également, plus ou moins constamment des signes d'hypoperfusion périphérique, avec lenteur d'idéation, troubles du comportement, troubles digestifs, et froideur des téguments au niveau des extrémités.

Dans l'IC évoluée, les conséquences du remodelage sont médiocres. La dilatation du VG augmente le stress pariétal, requérant des besoins métaboliques accrus; l'angiogenèse est insuffisante à combler ces besoins, et une ischémie apparaît, surtout au niveau sous-endocardique; l'excès de fibrose altère la contractilité et réduit la densité capillaire, faisant ainsi le lit de l'arythmogénicité. La dilatation ventriculaire ne restaure pas de façon adéquate l'éjection du VG, et l'hypertrophie ne réduit pas le stress pariétal, ce qui auto entretient la dégradation. Le stress pariétal est incomplètement compensé par l'épaississement de la paroi, et le myocarde se retrouve sur la portion plane de la courbe de Frank-Starling: le débit cardiaque et la performance myocardique sont normaux au repos, mais, à l'effort, les pressions pulmonaires s'élèvent, sans augmentation du débit cardiaque. Le VG devient plus sphérique, ce qui est corrélé au stress pariétal et à l'anomalie du raccourcissement fibrillaire, avec diminution de la contractilité, réduction de la capacité d'effort, et réduction de la survie. L'IM fonctionnelle est également un des éléments entrant dans l'IC avancée.

L'index cardiaque mesuré est souvent inférieur à 2l / mn / m². A l'auscultation, on note souvent une insuffisance tricuspide et une insuffisance mitrale fonctionnelles, avec une arythmie complète par fibrillation auriculaire, ou un bruit de galop.

Les anomalies métaboliques associent hyponatrémie, élévation de la créatininémie, hyper-ou hypokaliémie, alcalose et souvent hyperuricémie.

L'activation des cytokines, en particulier du TNF-alpha, est fonction de la sévérité de l'atteinte. Il existe par ailleurs, une élévation des taux plasmatiques d'endothéline, de facteurs natriurétiques (ANP et BNP), d'angiotensine II et d'aldostérone.

Cet état d'IC avancée relève de soins appropriés et spécialisés de cardiologie, et peuvent bénéficier d'une transplantation, d'une assistance circulatoire, en fonction de l'intensité de l'atteinte (certifiée par la VO2 max).

3.4.3.4 Insuffisance cardiaque à débit élevé

Il existe deux groupes de pathologie donnant des IC à débit élevé, les primaires et celles qui se surimposent à une cardiopathie préexistante.

Le bérubéri (carence en vitamine B1), les fistules aorto-caves, ou la maladie de Paget sont des causes primaires.

Les anémies se surimposent, et l'IC est alors le reflet de l'existence probable d'une cardiopathie sous-jacente. La traduction clinique est l'existence d'un pouls fémoral vigoureux (signe de Duroziez), ainsi qu'au niveau sous-inguéal (pouls de Quincke), avec bruit de galop et signes périphériques (oedèmes), qui évoquent tout autant une IC qu'une hypoprotidémie.

L'hyperthyroïdie donne une tachycardie, une hyperkinésie avec hyperpulsatilité et souffle éjectionnel mésosystolique (par élévation de débit cardiaque). L'IC, si elle survient, traduit l'existence d'une cardiopathie surajoutée, mais peut aussi n'être le résultat que de la tachycardie qui découle de l'hyperthyroïdie, ou d'une fibrillation auriculaire.

3.4.3.5 Cœur pulmonaire chronique

Le cœur pulmonaire chronique (CPC), d'origine emphysémateuse ou bronchitique, est la cause principale d'une IC droite (sous nos contrées), les autres étiologies étant plus rares (embolie pulmonaire), voire exceptionnelles.

L'hypertrophie-dilatation du VD est une conséquence de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) qui émane elle-même de deux mécanismes:

- Les effets vasoconstricteurs (pour une PO2 < 60mm Hg) et trophiques (vasoconstriction chronique entraînant des altérations de structure des vaisseaux pulmonaires) de l'hypoxie alvéolaire et de l'acidose, secondaires à l'hypoventilation.
- Les altérations vasculaires causées par une maladie emphysémateuse.

Dans le cœur pulmonaire chronique on retrouve une dissociation entre débit cardiaque et signes périphériques. Les oedèmes des membres inférieurs apparaissent avant la diminution du débit du VD, et peuvent exister alors même que le VD n'est pas hypertrophié.

La rétention hydrosodée et la réaction neuro-hormonale associée (mimant celle de l'IC à bas débit) ne dépendent pas du facteur hémodynamique, mais de l'hypercapnie qui gêne l'excrétion sodée.

Du fait de la vasodilatation périphérique induite par l'hypercapnie, le débit cardiaque est longtemps normal, voire augmenté, même à l'exercice. Il diminue tardivement.

Dans certaines HTAP évoluées, l'hypertrophie-dilatation de VD peut comprimer le VG, au point de gêner le remplissage gauche, en donnant des signes de congestion gauche secondaires.

3.4.3.6 Grossesse

Physiologiquement, le volume sanguin et le débit cardiaque augmentent au cours du 3^e trimestre de la grossesse d'environ 50%. L'augmentation du débit cardiaque est due à l'augmentation du volume d'éjection en début de grossesse, ainsi qu'à l'augmentation de la fréquence cardiaque en fin de grossesse.

L'existence d'une cardiopathie, et particulièrement d'une IC, fait courir un risque au fœtus et à la mère. Il faut donc l'évaluer en tenant compte du désir de la patiente, et de la sévérité de la

cardiopathie. Si cette cardiopathie peut être corrigée, comme dans le RM, cette possibilité reste rare car elle s'adresse à des sujets jeunes. Il existe des recommandations dans le traitement d'une HTA préexistante. La prééclampsie peut la compliquer, mais elle peut être primitive, survenant autour de la 20^e semaine de gestation chez la primipare, ou à terme chez les multipares, et associe une HTA (augmentation des chiffres systolique de 30 mm Hg et diastolique de 15 mm Hg), une protéinurie (> 3 g / 24 h) et des oedèmes périphériques. C'est un risque vital.

L'éclampsie proprement dite, traduit un œdème cérébral et représente une phase convulsive de pronostic péjoratif.

Enfin, il existe des cardiomyopathies dilatées du post-partum, d'étiologies indéterminées.

3.4.3.7 Dysthyroïdies

Les dysthyroïdies provoquent des manifestations cardiovasculaires importantes.

3.4.3.7.1 Hyperthyroïdie

Elle donne des signes cardiaques dont le médiateur est le système sympathique, et souvent révélateurs de la maladie thyroïdienne: troubles du rythme et insuffisance cardiaque.

Si l'hyperthyroïdie s'accompagne d'une élévation du débit cardiaque et d'une diminution des résistances vasculaires, la cardiomyopathie entraîne une IC chez 6% des patients de moins de 50 ans, fréquence qui s'accroît avec l'âge et l'existence d'une cardiopathie sous-jacente. C'est une insuffisance globale, avec diminution de la FE du VG, à l'effort, alors qu'elle est conservée au repos, ou une IC à prédominance droite, avec augmentation du débit cardiaque, arythmie complète par fibrillation auriculaire, hépatomégalie et oedèmes des membres inférieurs. Il existe une résistance classique au traitement, mais inconstante, et cette IC ne peut régresser qu'avec le traitement de la maladie thyroïdienne (à noter l'importance des bêtabloquants dans le traitement).

3.4.3.7.2 Hypothyroïdie

Elle donne une diminution de débit cardiaque, mais l'IC est rare, alors même que le tableau clinique est parlant : dyspnée, cardiomégalie, œdème des membres inférieurs, péricardite, pleurésies. En effet, les pressions sont normales au niveau des cavités droites, de l'artère pulmonaire, et des veines périphériques, et le débit cardiaque et la FE du VG augmentent normalement à l'effort.

3.5 EXAMENS COMPLEMENTAIRES

3.5.1 Coronarographie. Ventriculographie

L'angiographie est une technique invasive de référence pour l'évaluation de l'état des artères coronaires, de la contractilité segmentaire, et de la fraction d'éjection, surtout avec les améliorations apportées par la numérisation.

La coronarographie met en évidence des lésions athéromateuses et permet d'apprécier le degré de sténose (significatif si > 50%). Cet examen est utile en cas de revascularisation, et permet de visualiser de façon subjective le réseau collatéral et le réseau d'aval.

La ventriculographie permet d'évaluer la pression télédiastolique.

3.5.2 Hémodynamique

L'hémodynamique n'est plus un examen de première intention dans le diagnostic de l'IC, mais elle peut être utile pour préciser une étiologie ou une indication thérapeutique, surtout en cas de décision chirurgicale.

Pour le cathétérisme gauche, on peut noter l'élément le plus caractéristique qui est l'élévation de la pression télédiastolique du VG, traduisant le décalage de la boucle pression-volume. Les paramètres mesurés pendant la phase de contraction isovolumétrique sont caractéristiques de l'état contractile, car indépendants des conditions de charge, mais en pratique, l'intérêt est limité et la fiabilité moindre.

Dans le cathétérisme droit, la mesure de la pression capillaire pulmonaire, définissant les conditions de charge, est une donnée essentielle au pronostic, situant le niveau pré-ou post-capillaire d'une HTAP.

La mesure de débit cardiaque (principe de Fick) utilise les concentrations en oxygène artérioveineuses, ou une méthode de dilution (colorants ou thermodilution), mais n'est pas d'un usage courant.

3.5.3 Echocardiographie

L'échocardiographie représente actuellement l'examen essentiel dans l'évaluation de la fonction VG³².

Cette technique ultrasonographique permet le dépistage d'une atteinte de la fonction ventriculaire, en l'absence de tout symptôme.

C'est une exploration primordiale, après un IDM, ou chez l'hypertendu. Elle est facile à réaliser, non invasive, renouvelable, et relativement peu onéreuse.

Elle représente donc l'examen de base dans l'évaluation de l'insuffisance cardiaque. Les limites de cet examen tiennent essentiellement à l'échogénéicité des patients, et aux compétences de l'opérateur.

Elle peut être couplée à une perfusion de dobutamine, dans le dépistage de la viabilité myocardique: échographie de stress^{33 34}.

3.5.3.1 Mode TM

L'échographie TM permet d'apprécier l'augmentation des diamètres ventriculaires gauches, et de l'épaisseur de la paroi du VG. C'est un examen très sensible, dix fois plus performant que l'ECG pour dépister une hypertrophie du VG.

On étudie aussi la fraction de raccourcissement, paramètre très utile, quand la contraction est homogène, mais indice imparfait de la contractilité myocardique globale. Les conditions de mesure sont importantes et requièrent un opérateur expérimenté.

3.5.3.2 Mode bidimensionnel

Cette technique permet le diagnostic, mais également la quantification de la dysfonction du VG systolique, par la mesure de la dilatation ventriculaire et l'appréciation de la fraction d'éjection du VG.

Les calculs de FE; peuvent être rendus difficiles par de nombreuses sources d'erreur: présence d'une dilatation anormale du VG, mouvements de translation et de rotation cardiaques, akinésie segmentaire...

La mesure des surfaces ventriculaires gauches, en temps réel, est une aide précieuse à la mesure de la performance ventriculaire.

Cette technique permet d'accéder à la notion de vitesse de raccourcissement, mais, c'est une méthode dépendante de la qualité de l'image et de la fiabilité opérateur-dépendante.

Le mode bidimensionnel permet de visualiser le VG dans son ensemble, sous plusieurs incidences. De plus, les appareils sont munis actuellement de logiciels de calculs qui permettent, de façon fiable, d'évaluer les volumes ventriculaires et de calculer la FE du VG.

Cette fraction d'éjection est égale au volume d'éjection systolique (différence entre les volumes télédiastolique et télésystolique) exprimé en pourcentage du volume télédiastolique. Sa valeur normale doit être supérieure à 60%: on considère ainsi une altération modérée pour une FE comprise entre 40% et 60%, une altération franche avec une FE entre 30% et 40%, et une altération sévère en dessous de 30%.

L'analyse quantitative de la cinétique segmentaire est également riche en enseignements, mais difficile en pratique, pour évaluer la contractilité segmentaire.

3.5.3.3 Mode Doppler

Le doppler cardiaque est un apport essentiel dans l'analyse des régurgitations valvulaires, le calcul des surfaces et du débit cardiaque.

Son développement a permis une analyse précise du remplissage, ainsi que le dépistage des anomalies de la fonction diastolique.

Le remplissage est un phénomène complexe, comprenant quatre phases:

- La relaxation ventriculaire.
- Le remplissage ventriculaire.
- Le diastasis.
- La contraction auriculaire.

L'analyse du flux mitral en Doppler pulsé permet de dépister des altérations de la relaxation et de la compliance ventriculaires, en étudiant les pics de vitesse de l'onde E, de l'onde A, et le temps de décélération des 2 ondes et du temps de relaxation isovolumique.

Les courbes de vitesse du flux transmitral sont le reflet du gradient de pression entre OG et VG. Le pic de vitesse de l'onde E est déterminé par le gradient de pression auriculo-ventriculaire, la pression diastolique du VG, la compliance de l'oreillette et la vitesse de la relaxation. Le temps de décélération de l'onde E (# 190 ms) dépend de la vitesse d'égalisation des pressions entre oreillette et ventricule gauches, lors de la phase de remplissage rapide. Il est allongé dans les troubles de la relaxation, qui ralentissent la chute de la pression ventriculaire. Le raccourcissement traduit, quant à lui, un trouble de la compliance et de la distensibilité ventriculaires.

Le pic de vitesse de l'onde A reflète la contribution de l'oreillette au remplissage ventriculaire. Il dépend donc de la compliance du VG, de la précharge auriculaire, et de la fonction contractile de l'OG (60 ms +/- 15).

Le rapport E/A a une valeur normale, variant entre 1,3 et 1,5, selon l'âge.

Le temps de relaxation isovolumétrique est le temps qui sépare la fermeture de la valve aortique, de l'ouverture de la valve mitrale (70 ms +/-10).

Les courbes de vitesse du flux transmitral sont sensibles aux altérations de la fonction diastolique et de la précharge. Une réduction de précharge, avec baisse de pressions auriculaires gauches, entraîne un ralentissement de l'onde E, et le ralentissement de la pression VG prolonge le temps de décélération. Cette réduction de précharge peut être induite de manière aigue avec une manœuvre de Valsalva et peut être utile pour l'évaluation de la fonction diastolique et des pressions de remplissage. Une relaxation plus lente et moins complète du VG réduit le gradient de pression auriculo-ventriculaire gauche, la vitesse de l'onde E et le taux d'égalisation de pression, conduisant à la prolongation du temps de décélération.

Le Doppler permet également d'étudier le flux veineux pulmonaire, utile dans l'étude du remplissage et de la fonction diastolique. On enregistre une onde S générée par la relaxation de l'OG et le déplacement vers le bas du plancher mitral, pendant la systole du VG. On mesure sa vitesse et l'intégrale temps-vitesse. On mesure également l'onde D en diastole, à l'ouverture de la valve mitrale, quand l'OG se vide dans le VG: son amplitude varie parallèlement à celle de l'onde E. En temps normal, l'onde S est supérieure à l'onde D. Si les pressions de remplissage s'élèvent, S diminue et D augmente. On enregistre l'onde A, qui traduit, pendant la systole auriculaire, le reflux de sang vers les veines pulmonaires; son amplitude et sa durée sont liées au niveau de pression télédiastolique du VG, au moment de la systole auriculaire (onde A plus haute si PTD VG élevée).

3.5.3.4 Doppler tissulaire

Le «Doppler Tissue Imaging» est le dernier progrès dans l'analyse de la fonction systolique du VG de l'insuffisant cardiaque. Il permet d'analyser des gradients de vélocité entre endocarde et épicarde, gradients modifiés dans les formes avancées de la pathologie. Il permet une analyse en finesse de la contraction segmentaire ventriculaire et de la relaxation ventriculaire ³⁵.

3.5.4 Scintigraphie isotopique

3.5.4.1 Définitions

C'est un examen simple, non invasif, fiable et reproductible. L'inconvénient est son coût, ce qui en limite l'utilisation, comme les problèmes pratiques de disponibilité et de financement.

La ventriculographie isotopique utilise les hématies marquées au Technétium 99m, et permet de mesurer une fraction d'éjection et une cinétique régionale. La scintigraphie myocardique au Thallium, au repos et à l'effort, permet une étude de la redistribution et de la viabilité myocardique ³⁶.

3.5.4.2 Angiographie isotopique au Technétium 99m

Elle permet de mesurer une fraction d'éjection. C'est un examen qui ne fait pas d'hypothèse sur la géométrie de la cavité ventriculaire. Après le marquage des hématies, les images sont synchronisées par un enregistrement simultané de l'ECG. La normale est de plus de 65% pour le VG, et de plus de 50% pour le VD. La mesure a un intérêt pronostique majeur, et permet également de distinguer les IC systoliques et diastoliques. La cinétique pariétale est analysée sur écran d'après dessin ou en utilisant les images fonctionnelles d'amplitude et de phase.

A l'effort, la FE doit augmenter d'au moins 10%; si l'augmentation est inférieure à 4%, ou si elle s'abaisse, cette variation indique une altération sévère de la fonction systolique myocardique.

3.5.4.3 Scintigraphie au Thallium 201

L'appréciation de la viabilité myocardique a pour but d'envisager une revascularisation par pontage aorto-coronaire ou angioplastie. Cet examen est coûteux surtout s'il est couplé à une épreuve d'effort.

L'examen peut mettre en évidence un défaut de perfusion, et sa reperfusion éventuelle. Le résultat est meilleur quand on la couple à une épreuve d'effort, sur ergocycle ou tapis roulant, voire à une épreuve au dipyridamole, si c'est possible. Cela permet une augmentation du débit coronaire, accroissant donc la sensibilité de l'examen.

La tomoscintigraphie comporte deux enregistrements, l'un au pic de l'effort et l'autre au repos, après un délai suffisant pour supprimer les effets de stress et permettant le retour à un état de perfusion basale. Le thallium a la propriété de ressortir de la cellule, de recirculer, et en phase de repos, il permet d'apprécier le degré de redistribution. Mais la scintigraphie ne permet que d'étudier la captation cellulaire du traceur, et non la perméabilité des vaisseaux. L'ischémie simple, réversible, se traduit par un défaut de perfusion sur un territoire myocardique déterminé, avec redistribution au repos. La persistance du défaut de perfusion au repos traduit une ischémie permanente, et peut correspondre à une nécrose. La redistribution correspond à une ischémie transitoire réversible.

Cette méthode permet d'apprécier la viabilité d'un secteur tissulaire dans un défaut permanent, en étudiant la redistribution tardive, avec possibilité de réinjection.

3.5.4.4 Autre marqueur

On peut également utiliser la métaiodobenzylguanidine (MIBG). Le marquage avec cette molécule permet de quantifier la capacité des extrémités neuronales sympathiques à fixer les catécholamines. C'est un index plus sensible que le dosage des catécholamines circulantes. L'étude du rapport MIBG cardiaque / MIBG médiastinal a une bonne valeur pronostique³⁷.

3.5.5 Tomographie par émission de positrons (PET Scan)

La tomographie par émission de positrons est une technique qui consiste à suivre des traceurs tissulaires radioactifs à concentration picomolaire. C'est un examen de référence pour la mise en évidence de la viabilité myocardique.

Certains traceurs mesurent le flux, d'autres, des éléments métaboliques comme la consommation d'oxygène, l'utilisation des acides gras ou du glucose, la concentration des récepteurs adrénergiques. On peut également mesurer indirectement la fibrose ventriculaire.

La tomographie d'émission de positrons peut coupler la scintigraphie de flux avec la scintigraphie métabolique. Ainsi une zone peut capter le traceur métabolique, alors que le traceur de flux n'est pas fixé: cette zone est viable et peut récupérer une fonction contractile après revascularisation.

Une étude a comparé plusieurs groupes de sujets, en fonction d'une revascularisation éventuelle, combinée avec la présence ou non d'une viabilité isotopique: 35% des revascularisations étaient en désaccord avec le résultat isotopique. Le risque de mortalité est accru dans les groupes non revascularisés, et d'autant plus qu'il existe des signes de viabilité. C'est une technique validée pour la reconnaissance de la viabilité myocardique, mais encore très confidentielle et réservée à quelques centres d'imagerie.

3.5.6 Résonance magnétique nucléaire et tomodynamométrie ultrarapide

L'IRM permet une étude anatomique et fonctionnelle des cavités cardiaques, et plus particulièrement du VG.

Les coupes «petit axe» de ciné-IRM permettent d'évaluer la fonction systolique du VG, ainsi que de calculer les volumes au cours du cycle cardiaque. On utilise des algorithmes identiques à ceux de l'échocardiographie ou de l'hémodynamique³⁸.

C'est une technique validée, mais onéreuse, et réservée actuellement à quelques centres spécialisés.

La scannographie est une méthode de référence pour l'étude des hypertrophies du VG, dans les cardiomyopathies primitives. On l'utilise pour l'analyse des volumes ventriculaires et de la fonction du VG.

Une bonne corrélation a été trouvée entre les mesures de volume d'éjection systolique, par thermodilution, et la tomodynamométrie. Ces techniques vont connaître un essor, dans un avenir proche, avec le perfectionnement apporté par les scanners rapides.

3.5.7 Biopsie endomyocardique

Les biopsies endomyocardiques (par cathéter-biotome de Kono) se réalisent au niveau du ventricule droit ou de la pointe du ventricule gauche, et peuvent permettre la recherche d'une étiologie à une cardiomyopathie dilatée étiquetée idiopathique: maladie de système, maladie de surcharge, myocardite virale. Mais l'incidence est très aléatoire (1% à 77%), et le plus souvent, on ne retrouve qu'une fibrose interstitielle diffuse et une hypertrophie cellulaire non spécifiques. Elles peuvent également servir au pronostic, bien que les données morphologiques ne semblent pas avoir de caractère prédictif sûr.

Enfin, les complications de cet examen ne sont pas négligeables en regard de son intérêt.

Les indications de cet examen sont donc rares: rejet après transplantation, myocardite, recherche d'une cardiotoxicité, diagnostic virologique rare.

3.5.8 Mesure des échanges gazeux respiratoires à l'exercice

La mesure des échanges gazeux respiratoires à l'effort, est un moyen non invasif d'évaluation de la performance globale à l'effort qui prend une place importante dans le diagnostic et la surveillance des IC³⁹.

Il faut réaliser une telle épreuve dans divers cas de figure:

- Evaluer la réserve d'adaptation de la pompe cardiaque, la réserve de précharge, la réserve de contractilité et la réserve chronotrope.
- Evaluer les adaptations extracardiaques aux déficits de la pompe cardiaque qui participent à la dyspnée et à l'asthénie d'effort.
- Evaluer l'adaptation périphérique, les modifications du métabolisme des muscles squelettiques, et de la vasomotricité artérielle.
- Apprécier l'adaptation pulmonaire; en dehors de l'augmentation des pressions capillaires et artérielles pulmonaires, il existe une augmentation de l'espace mort physiologique, une hyperréactivité bronchique, une asthénie respiratoire et diaphragmatique.

La performance et la tolérance à l'effort, dans une cardiopathie, sont la résultante du niveau de réserve de l'adaptation cardiaque et de l'adaptation extracardiaque.

L'épreuve d'effort cardiorespiratoire permet le recueil simultané de paramètres dont l'interprétation physiopathologique aide à la compréhension de la réponse des adaptations cardio-circulatoires, respiratoires et métaboliques.

3.5.8.1 Consommation maximale d'oxygène (VO₂ max)⁴⁰

Elle correspond au pic de VO₂ limité par les symptômes. C'est un paramètre qui mesure l'aptitude anaérobie maximale, reflet de l'efficacité globale de la chaîne de transport de l'O₂. La valeur normale est de 40 ml /kg /mn pour un homme de 40 ans, et s'abaisse physiologiquement (30 ml /kg /mn à 70 ans). Il est donc pertinent d'indexer la VO₂ max à

l'âge, et de l'exprimer en valeur relative d'une valeur théorique, calculée sur des échantillons de sujets normaux, non entraînés. Ce paramètre a une excellente reproductibilité chez les patients en IC ⁴¹.

3.5.8.2 Seuil anaérobie

De signification complexe et encore mal cernée, c'est le point à partir duquel l'acide lactique sanguin augmente de façon non linéaire, au cours d'un exercice.

Il témoigne donc de la transition, au niveau musculaire, entre métabolisme aérobie et métabolisme anaérobie. Il se situe habituellement à 65%-70% de la VO₂ max, d'autant plus élevé que le patient est plus endurant.

Son repérage se fait à la lecture des courbes d'échanges gazeux à l'effort. On utilise alors le point de rupture du parallélisme entre les courbes de VO₂ et de VCO₂, l'augmentation non linéaire de la VE, l'augmentation de l'équivalent respiratoire en O₂, après une phase descendante, alors que l'équivalent respiratoire en CO₂ reste constant.

3.5.8.3 Conclusion

La mesure des échanges gazeux respiratoires à l'effort permet de faire coïncider les plaintes subjectives d'un patient avec son profil métabolique et ventilatoire. Cette méthode permet ainsi de compléter les données de la classification de la NYHA, qui font intervenir la subjectivité du patient et du médecin.

Une classification des patients, et de leur capacité fonctionnelle, en fonction de ces paramètres a été proposée, devant le caractère objectif de l'examen, sa reproductibilité, et sa mesurabilité.

En dehors du suivi objectif du retentissement fonctionnel, ces méthodes permettent, dans l'IC, d'évaluer le pronostic et le retentissement de la thérapeutique.

Cette investigation non invasive, sensible et reproductible, permet une meilleure compréhension de la gêne fonctionnelle caractéristique de l'IC ⁴².

3.5.9 Diagnostic biologique

Les examens biologiques courants sont peu contributifs au diagnostic de l'IC, mais recommandés pour un diagnostic de routine des patients en IC chronique : NFS, électrolytes plasmatiques, créatininémie, enzymes hépatiques, glycémie, PCR, TSH, azotémie ⁴³.

Certains examens peuvent apporter des informations sur l'état viscéral et métabolique du patient, ou permettre de conduire correctement un traitement par le dosage du médicament.

Parmi les examens de routine, on peut citer:

- Le bilan électrolytique, en début et en cours de traitement, permet de surveiller la natrémie. Une hyponatrémie peut se rencontrer dans les formes avancées de l'IC, constituant un facteur de pronostic défavorable. Kaliémie et magnésémie sont également à surveiller, devant leur potentiel arythmogène.
- La mesure de la créatinine plasmatique est importante (premier dosage), surtout chez le sujet âgé, pour avoir une valeur de référence permettant ultérieurement de surveiller la tolérance des traitements, essentiellement par IEC et diurétiques. Une augmentation de 10% à 20% de la créatininémie est tolérée, dans la mise en route des IEC et de la spironolactone, mais une élévation plus importante peut faire réaliser un bilan néphrologique plus poussé, avec échographie rénale et doppler des artères rénales.
- Les facteurs de risque métaboliques classiques sont à contrôler : glycémie, fractions lipidiques athérogènes, uricémie. TSH et index

thyroïdiens peuvent permettre le dépistage d'une dysthyroïdie, origine de l'IC, et de contrôler le traitement par amiodarone.

Le dosage des peptides natriurétiques semble être devenu un élément majeur dans le diagnostic, car leur élévation plasmatique est précoce, et un critère de la dysfonction ventriculaire. ANP N-terminal et surtout BNP sont des marqueurs fiables, dès le début de l'IC, et les derniers travaux vont dans le sens d'une bonne valeur prédictive pour le dosage de BNP dans l'IC débutante, systolique et diastolique, et son dosage se fait maintenant au lit du malade, y compris pour le diagnostic différentiel d'une dyspnée⁴⁴. C'est le dosage numéro un pour les formes atypiques et trompeuses, fréquentes chez le sujet âgé (43% des cas après la seule analyse clinique), avec une valeur prédictive négative de 98% et une spécificité supérieure à 95% pour une valeur-seuil de 80 pg / ml, ainsi qu'une valeur pronostic, la baisse reflétant l'optimisation du traitement. Le dosage permet de passer de 43% d'indécision à seulement 11% en combinant avec l'analyse clinique.

3.5.10 Variabilité sinusale

3.5.10.1 Définition. Présentation

La variabilité de la fréquence cardiaque permet d'évaluer les dysfonctions du système nerveux autonome⁴⁵, et le pronostic de différentes pathologies. Son étude est réalisée à partir d'un enregistrement Holter, avec intégration dans un logiciel particulier, qui permet une analyse spectrale et non-spectrale de l'enregistrement.

L'analyse non-spectrale se fait par l'étude des histogrammes des intervalles R-R, de l'écart-type des intervalles sinusaux sur 24 heures, et de l'écart-type des intervalles normaux moyens, calculés sur 5 minutes.

L'analyse spectrale permet d'individualiser hautes, moyennes et basses fréquences, en sachant que les hautes fréquences vont renseigner sur le tonus parasympathique.

Dans l'IC, la variabilité sinusale est altérée de façon constante, aussi bien au niveau des index spectraux qu'au niveau des index non spectraux⁴⁶. La diminution de variabilité sinusale est liée à la réduction du tonus vagal, au profit du maintien du tonus sympathique. Plus l'IC est sévère, et plus la variabilité sinusale est altérée, surtout dans une cardiomyopathie dilatée idiopathique.

Si de nombreuses situations physiologiques et physiopathologiques ont été étudiées sous l'angle de la variabilité sinusale, en pathologie cardiaque c'est l'infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque qui ont bénéficié de l'essentiel des études⁴⁷. Il en ressort que:

- Dans l'infarctus, à la phase aigüe, il y a diminution de variabilité sinusale, par altération transitoire du système nerveux autonome. La restauration de cette variabilité sinusale est progressive, mais pas ad integrum. C'est un facteur pronostic indépendant en analyse spectrale et non-spectrale.
- Dans l'IC, il y a une altération de cette variabilité sinusale, facteur constant de la pathologie, reproductible, et donnant d'excellents résultats (surtout sur des Holvers de 48 heures)^{48 49}.

3.5.10.2 Variabilité sinusale dans l'IC

La variabilité sinusale a un lien avec la gravité de la pathologie, et la diminution de cette variabilité est proportionnelle à la classe fonctionnelle⁵⁰.

- Analyse non-spectrale

L'histogramme des R-R est monopic et étroit, avec des largeurs de base à 10% et 50% de la hauteur totale, donc nettement diminuées.

Il existe une diminution de l'écart-type moyen / 24 h: SDNN (98 ms vs 233 ms, $p < 0,001$). Ce SDNN varie donc en fonction de la classe fonctionnelle : 98 ms en NYHA II, 63 ms en NYHA III et 54 ms en NYHA IV.

Yi retrouve une survie de 23% à 1 an pour un SDNN < 50 ms, et de 82% pour un SDNN > 50 ms (8% et 73% à 2 ans) ⁵¹.

Il y a une diminution de l'écart-type R-R /5 mn: SDANN (87 ms vs 149 ms, $p < 0,001$).

- Analyse spectrale

Le spectre de l'IC est très différent de celui du sujet normal, avec un large pic dans les basses fréquences, peu d'activités dans les fréquences moyennes, et une franche réduction du pic de hautes fréquences.

L'évolution de ces bandes de fréquences peut aller jusqu'à leur disparition, signant ainsi une IC très évoluée.

Cette analyse spectrale permet donc de différencier un sujet normal d'un patient en IC sévère (classes de la NYHA III et IV), avec une sensibilité de 96%, et une spécificité de 57% pour la bande de 0,01 à 0,04 Hz, mais une spécificité qui grimpe à 76% pour la bande 0,04 à 0,07 Hz.

3.5.10.3 Conclusion

La diminution de variabilité sinusale n'est pas due à la tachycardie fréquemment associée à l'IC, mais à la réduction du tonus vagal. C'est un marqueur de l'activité sympathique, avec une corrélation négative entre SDNN et puissance spectrale totale d'une part, et l'activité sympathique mesurée d'autre part ⁵².

La valeur pronostique dans l'IC est moins claire que dans l'IDM ⁵³. Il semble que la puissance spectrale absolue doit être limitée à la bande de fréquences 0,04 à 0,07 Hz, pour une bonne corrélation à l'index cardiaque ($p < 0,05$), et à la pression capillaire pulmonaire ($p < 0,001$). SDNN et puissance spectrale de hautes et moyennes fréquences semblent bien corrélés au débit cardiaque.

Un lien existe entre la sévérité de l'atteinte et les analyses non spectrales de SDNN et SDANN, ainsi que la puissance spectrale totale, avec une bonne reproductibilité de la méthode, une bonne corrélation négative au taux de noradrénaline plasmatique, et une corrélation positive avec la FE du VG ⁵⁴.

Il semble, par ailleurs, que la corrélation soit meilleure dans les cardiomyopathies idiopathiques que dans les cardiopathies ischémiques ^{55 56}.

Enfin, il est à noter que les traitements vasodilatateurs améliorent les indices de variabilité sinusale, en parallèle de l'amélioration clinique (l'association digoxine-diurétique les aggrave).

4 PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

4.1 INTRODUCTION

Si pendant longtemps, on a considéré l'IC comme une pathologie simple, fondée sur un modèle unique (œdémateux, hémodynamique), depuis l'avènement du modèle neuro-hormonal, le concept de maladie multifactorielle a vu le jour, ce qui explique la complexité de la physiopathologie actuelle de l'IC, qui ne permet toujours pas de comprendre l'évolution toujours préoccupante de cette pathologie.

La part de chacune des théories existe dans l'IC, mais aucune théorie ne peut expliquer le schéma à elle seule.

4.1.1 Modèle œdémateux ou cardio-rénal

Ce modèle se fonde sur la notion d'insuffisance cardiaque d'amont et d'aval. L'IC d'amont est l'incapacité pour le cœur à assurer un retour veineux périphérique correct, ce qui implique une augmentation des pressions veineuses avec un mauvais retour veineux rénal et apparition d'une insuffisance rénale fonctionnelle. L'IC d'aval est l'incapacité du cœur à maintenir une pression artérielle suffisante, avec au niveau rénal, une baisse de débit aboutissant à la rétention de sels et d'eau.

4.1.2 Schéma hémodynamique

Il est né de l'observation de la persistance d'une IC, avec réduction des capacités d'effort, malgré le traitement digitalo-diurétique et la fonte des oedèmes.

L'altération initiale de la contractilité est le phénomène central de la maladie, et la fatigabilité musculaire provient d'une vasoconstriction périphérique exacerbée au niveau muscle squelettique. Le cœur répond par la loi de Frank-Starling et la stimulation sympathique. Ce modèle est trop simpliste pour être retenu.

4.1.3 Schéma du remodelage

Après l'agression initiale du myocarde, le ventricule développe, sous l'augmentation des contraintes, un processus d'hypertrophie appelé remodelage, avec des modifications géométriques variables, mais toujours afin d'augmenter le volume systolique et de normaliser les contraintes. Ce schéma joue probablement un rôle essentiel. Par contre, le rôle des modifications cellulaires est peut-être exagéré, au détriment du compartiment vasculaire. Ainsi, la fibrose interstitielle et les anomalies de circulation capillaire semblent jouer un rôle aussi capital dans la physiologie. Ainsi actuellement, les métalloprotéinases matricielles (MMP) et leurs inhibiteurs sont à l'honneur⁵⁷.

4.1.4 Schéma énergétique

Le déséquilibre entre apports insuffisants en oxygène et besoins myocardiques accrus est un nouveau concept physiopathologique, et semble expliquer la perte progressive des myocytes⁵⁸.

4.1.5 Schéma neuro-hormonal

Le cœur de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque des années 1990, reste encore au centre des intérêts thérapeutiques. La stimulation des divers systèmes, sympathique, SRAA, arginine-vasopressine, endothéline, et la faillite des systèmes natriurétiques sont essentiels dans l'histoire naturelle de la maladie.

Cette stimulation hormonale, en permettant une augmentation des conditions de charge et du travail cardiaque, épuise le muscle cardiaque. L'activation des systèmes intervient au sein du myocarde pour créer des processus d'hypertrophie, de fibrose et d'apoptose. Cet état délétère se révèle au long cours. C'est la base du traitement vasodilatateur et bêtabloquant.

4.1.6 Théorie de perte cellulaire

Plus récemment mise en avant dans l'IC, grâce aux connaissances de biologie cellulaire, elle suit la mise en évidence de l'apoptose dans les cardiomyocytes, ou de la nécrose cellulaire avec fibrose de comblement. Cette théorie peut ainsi expliquer l'aggravation progressive de la fonction cardiaque ⁵⁹.

4.1.7 Théorie inflammatoire

Récente également, elle s'explique par l'existence d'une activation inflammatoire et d'une déficience immunologique dans la pathologie. L'augmentation des cytokines, et en particulier du TNF-alpha qui en est le principal représentant, est objectivée dans le cœur défaillant ⁶⁰. Ceci a conduit à la mise en place de nombreuses études de morbi-mortalité avec des antagonistes de ces molécules ⁶¹. S'y rattache la théorie du stress oxydatif, également accru dans la maladie, surtout d'origine ischémique, mais dont les mécanismes généraux restent mal connus, et les moyens de l'éviter faibles ⁶².

4.1.8 Conclusion

Tous ces modèles ont une existence concomitante au niveau de la pathologie, et l'avenir de la thérapeutique s'oriente vers la conciliation entre la protection biologique potentielle, en accord avec les modèles récents, et la tolérance hémodynamique. Les connaissances physiopathologiques et pharmacologiques ne permettent plus de concilier un modèle unique et une classe thérapeutique, et chaque molécule doit être décrite par rapport aux différents modèles, en termes d'action donc de bénéfique, mais également en termes de tolérance. Il n'est actuellement pas possible d'atteindre des taux de survie importants, en agissant sur la symptomatologie et la tolérance à l'effort, à cause de la mise en jeu de multiples processus complexes, moléculaires, génétiques et cellulaires, neuro-hormonaux, immunologiques et inflammatoires. D'autant plus qu'on ne peut faire abstraction des différences individuelles liées au patrimoine génétique et aux conditions environnementales et socioculturelles.

4.2 ANOMALIES HEMODYNAMIQUES

La diminution primitive de la contractilité ventriculaire entraîne une dilatation obligatoire du VG. Le second mécanisme est la diminution primitive de la distensibilité du myocarde.

4.2.1 Insuffisance cardiaque systolique

Il existe une altération de la fonction systolique, avec comme conséquence, la dilatation du VG, par amoindrissement de l'éjection et accroissement du volume télésystolique. La dilatation suit donc la loi de Frank-Starling, afin de maintenir le volume systolique. Ceci implique une augmentation de la force de contraction des fibres myocardiques à cause de l'étirement.

La dilatation du VG s'accompagne obligatoirement d'une augmentation des pressions de remplissage, au niveau du VG, mais aussi de l'OG, et d'une augmentation des pressions capillaires pulmonaires.

Au premier plan, il existe une baisse du volume d'éjection systolique (VES), avec plusieurs conséquences:

- Apparition d'une tachycardie de repos, et/ou d'une tachycardie inappropriée d'effort.
- En amont, augmentation du volume télédiastolique, avec augmentation des pressions de remplissage et augmentation des pressions veineuses.
- En aval, altération de perfusion tissulaire périphérique, avec entre autres, retentissement rénal entraînant une rétention de sel et des oedèmes périphériques.

Comme le débit cardiaque est le produit de la fréquence cardiaque par le volume d'éjection systolique, pour le maintenir adapté au repos, il faut donc que la fréquence cardiaque compense la baisse du VES, d'où l'apparition d'une tachycardie compensatrice. Mais le raccourcissement de la période cardiaque se fait au détriment de la diastole, les conséquences sont:

- Compromission du remplissage coronaire, à long terme.
- Augmentation de la part systolique du remplissage ventriculaire, sur un myocarde moins compliant.

Par ailleurs, le cœur au repos va utiliser une partie de sa réserve de précharge pour maintenir le débit cardiaque (mécanisme de Frank-Starling).

Enfin, le volume d'éjection systolique devient de plus en plus dépendant des conditions de postcharge, au prorata de l'aggravation de l'IC. Au contraire du cœur sain, le cœur défaillant est postcharge-dépendant. Dans le même temps, la vasoconstriction périphérique augmente la charge pariétale, entraînant l'apparition d'une hypertrophie ventriculaire.

4.2.2 Insuffisance cardiaque diastolique

A ce niveau, le premier plan est représenté par les troubles de la relaxation, associés ou non à des troubles de la compliance.

Dans les IC purement diastoliques, l'anomalie de la relaxation et/ou du remplissage représente la cardiopathie basale.

Dans d'autres cas, sur une cardiopathie donnée, le facteur déclenchant la décompensation entraîne un ralentissement de la relaxation isovolumétrique, et/ou une anomalie de relation pression-volume (ischémie myocardique...). C'est le cas de la limitation à l'effort.

D'autre part, les anomalies diastoliques peuvent être liées à l'existence de résidu télésystolique (insuffisance d'éjection), ou de troubles de la cinétique segmentaire (séquelle

ischémique). Enfin, on peut avoir des modifications iatrogènes de relaxation et de remplissage.

Elle peut être secondaire à une plus grande rigidité du myocarde (cardiomyopathie restrictive), ou au remodelage concentrique de la chambre ventriculaire (augmentation du rapport épaisseur / diamètre). On la rencontre dans les surcharges de pression, comme l'HTA du sujet âgé. A ce niveau, c'est le remplissage qui se fait mal, car le VG est trop rigide. Si le remplissage est correct, c'est alors le fait des pressions de remplissage qui augmentent (déplacement vers la gauche de la courbe de Starling). Ce sont des IC à fonction systolique conservée, et, elles sont en accroissement, surtout par vieillissement de la population.

L'altération de la distensibilité peut également être secondaire à une altération de la relaxation, cette dernière étant ralentie, prolongée, ou incomplète, à cause d'un remodelage concentrique, d'une ischémie myocardique, ou d'une infiltration pariétale (amylose, fibrose...).

Les anomalies isolées de relaxation isovolumétrique, ou du remplissage ventriculaire initial, ou de la systole auriculaire, peuvent entraîner une augmentation des pressions de remplissage, aboutissant à des anomalies fonctionnelles, en particulier à l'effort, et en l'absence de toute anomalie systolique. Le remplissage est alors ralenti, et nécessite toute la diastole. Cette atteinte de la fonction diastolique interdit, à l'effort, tout recrutement de la réserve de précharge (loi de Starling) et donne une intolérance symptomatique d'effort.

S'il existe une tachycardie, la diastole devient alors insuffisante pour un remplissage optimal, entraînant une augmentation des pressions d'amont, à l'origine de signes congestifs, et d'une réduction du volume systolique.

Globalement, les IC à fonction systolique conservée se présentent comme des IC évoluant en poussées congestives, avec absence de symptômes entre les crises et index de fonction systolique normal. Les symptômes apparaissent brutalement, à cause des altérations du remplissage, favorisées par une tachycardie, une anémie, de la fièvre, une surcharge hydrosodée, une ischémie myocardique, une poussée d'HTA, des troubles du rythme (la perte de la systole auriculaire équivaut à une perte estimée à 40% du remplissage).

4.2.3 Interdépendance entre systole et diastole

La performance de contraction du VG est analysée par une courbe vitesse-charge (lors d'une contraction isotonique, à précharge constante). Elle montre l'influence de la postcharge sur la vitesse initiale de contraction: plus la postcharge est élevée, plus la vitesse initiale diminue et la relaxation est précoce. L'influence de la précharge sur le système relaxation-contraction est analysée par des courbes force-longueur, permettant de mettre en évidence la «load dependance», influence de la précharge sur le début de la relaxation.

La cinétique de la relaxation du VG dépend donc de la précharge et de la postcharge, ainsi que de la qualité de la contraction qui a précédé, ce qui joue également sur le délai d'accomplissement du remplissage, et influe donc sur la pression diastolique.

En conclusion, il y a interdépendance entre systole et diastole, et l'altération de la relaxation systolique est à l'origine d'une dysfonction diastolique.

Dans l'insuffisance cardiaque systolique, les vasodilatateurs sont bénéfiques sur la variation de postcharge et la diminution du volume systolique. Les moyens d'augmentation du volume systolique sont l'augmentation de la contractilité et la diminution de la postcharge.

Dans l'insuffisance cardiaque diastolique, la diminution de précharge, diminue le volume télédiastolique, impliquant la diminution du volume systolique avec diminution de débit cardiaque, si la déplétion est exagérée (diurétiques), ou la systole auriculaire inexistante. L'action sur la relaxation est plus difficile (agent lusitrope positif), ainsi que l'amélioration de la distensibilité, et c'est surtout sur le remplissage que l'on peut intervenir (en diminuant la déplétion et/ou en rétablissant la systole auriculaire).

4.3 MECANISMES FONCTIONNELS D'ADAPTATION CARDIAQUE ET PERIPHERIQUE

4.3.1 Définition

L'insuffisance cardiaque chronique est devenue, ces dernières années, une pathologie complexe, par la compréhension des mécanismes physiopathologiques qui la régissent. L'évolution continuelle des idées, à ce niveau, et la difficulté d'en donner une définition précise, englobe tous les processus qui interviennent, et la transformation des concepts thérapeutiques⁶³. Les techniques de biologie moléculaire ont permis de réaliser d'énormes progrès dans la compréhension de la physiopathologie.

Le *primum movens* de cette maladie adaptative est l'hypertrophie cardiaque, réponse physiologique à l'agression environnementale, dans laquelle interviennent des facteurs mécaniques et neuro-hormonaux. La décompensation de ce processus entraîne l'apparition d'une IC, selon trois aspects majeurs:

- La dysfonction ventriculaire, systolique ou diastolique.
- La perte de variabilité sinusale.
- Les troubles du rythme.

En dehors des modifications de la géométrie et de la structure du ventricule gauche, des mécanismes différents participent également au maintien de l'éjection systolique, du débit cardiaque et de la pression artérielle, quand la pompe cardiaque est devenue défaillante.

Ce sont des mécanismes contrôlés par des facteurs neuro-hormonaux, avec effets bénéfiques à court terme, mais qui s'avèrent délétères au long cours, car augmentant le travail cardiaque, donc la thermodynamique, et créant un cercle vicieux en faveur d'une aggravation de la pathologie.

4.3.2 Historique et pathogénie

Toute cause d'IC va donner lieu à une adaptation complexe, dont les effets bénéfiques sur la fonction du VG vont se montrer délétères à plus ou moins long terme. La compréhension de la physiopathologie a évolué, fondée sur des modèles théoriques, proposés depuis une cinquantaine d'années, mais tous incomplets quand ils sont pris isolément:

- Modèle cardio-rénal (ou œdémateux) donnant à la rétention hydrosodée le rôle majeur, avec comme chaînon principal de l'évolution, la chute de débit rénal.
- Modèle hémodynamique donnant la place majeure à la fonction pompe, avec chute du débit cardiaque et à la vasoconstriction systémique.

Les limites de ces modèles ont été démontrées, il y a de nombreuses années, et la thérapeutique instaurée à cette époque peut expliquer les échecs de ces modèles, avec la persistance d'une altération de la fonction VG (traitement diurétique, vasodilatateur et inotrope positif)⁶⁴. La dysfonction ventriculaire n'est pas suffisante pour expliquer la pathologie, puisqu'une altération importante de la FE du VG peut rester longtemps asymptomatique⁶⁵.

La dilatation ventriculaire a été longtemps expliquée par l'élongation des sarcomères, stimulus du phénomène adaptatif de Frank-Starling, mais aujourd'hui, on distingue la dilatation du VG, par changements structuraux et fonctionnels du myocarde, d'avec l'apparition et la progression des symptômes, résultant de processus compensateurs, mais délétères à long terme.

Ainsi est apparu, plus récemment, un modèle neuro-hormonal, ou neuro-humoral, selon les auteurs, qui expliquent cette progression de la pathologie par une surexpression de peptides vasoconstricteurs et anti-natriurétiques, ayant des propriétés toxiques directes sur le myocarde, mais aussi, au niveau circulatoire. Ces peptides vont alors détériorer la fonction cardiaque, accroître la stimulation neuro-hormonale, initiant un véritable cercle vicieux.

Cette activation, ou surexpression, est associée à la stimulation de systèmes antagonistes, vasodilatateurs et natriurétiques, comme les peptides natriurétiques cardiaques, mais qui sont rapidement dépassés par les effets plus puissants des systèmes vasoconstricteurs majeurs, représentés par le SRAA et le système sympathique. Ces systèmes sont renforcés par d'autres, à activité autocrine et paracrine, d'origine peptidique, comme l'endothéline ⁶⁶, certains facteurs de croissance, et certaines cytokines, dont les principaux effets sont trophiques, favorisant hypertrophie et fibrose myocardiques. Mais le modèle neuro-hormonal, seul, ne peut expliquer l'ensemble de la pathologie, et l'inhibition des systèmes vasoconstricteurs, sympathique et SRAA, a ses limites ⁶⁷. Le concept moderne de maladie multifactorielle est né devant ce constat d'échec de la théorie uniciste.

Chacun des modèles proposés tient compte d'un seul aspect de ce syndrome complexe qu'est l'IC chronique, et qui dépend également d'autres systèmes, d'autres voies métaboliques (voie des kinases et synthèse d'angiotensine II...) échappant aux thérapeutiques actuelles. La physiopathologie et la thérapeutique de l'IC sont en plein essor, avec un avenir prometteur, mais semé d'embûches, et les traitements ne sont pas toujours couronnés d'un succès immédiat, avec des discordances possibles entre les symptômes et la performance myocardique intrinsèque.

4.3.3 Concepts récents

Les modèles récents étant à leur tour dépassés et mis en échec par les résultats thérapeutiques incomplets, les avancées de la physiopathologie continuant d'ouvrir d'autres perspectives, l'accent a été mis sur les phénomènes inflammatoires et immunitaires, intervenant dans la progression de l'IC, avec un rôle potentiellement important joué par les médiateurs de l'inflammation que sont les cytokines ⁶⁸. La concentration plasmatique de ces molécules s'élève au prorata de la sévérité de l'atteinte myocardique, avec une excellente corrélation entre les cytokines et la classe fonctionnelle de la NYHA, ainsi que la mortalité. Ces cytokines ont des effets cytotoxiques, comme connu auparavant dans le domaine de la cancérologie, mais aussi un effet inotrope négatif, et elles ont un impact sur la dysfonction endothéliale présente dans l'IC. L'activation de ces médiateurs semble un facteur sérieux d'évolution de la maladie, témoignant de la gravité de l'atteinte et cela semble une voie thérapeutique séduisante, malgré les mauvais résultats des premiers essais.

4.3.4 Remodelage et IC

S'il est connu de longue date, comme un mécanisme conduisant à l'IC, le remodelage cardiaque est un phénomène complexe, dont on ne sait pas encore s'il est cause ou conséquence de la pathologie ⁶⁹. On le considère actuellement comme une adaptation spécifique compensatrice d'une insuffisance aigue, dont les mécanismes initiateurs persistent. Les modifications du VG induites par ce remodelage, ne sont pas seulement les conséquences de l'activité neuro-hormonale, mais peuvent apparaître comme le *primum movens* de l'évolution du syndrome. Le concept de remodelage ne se limite pas aux modifications géométriques et architecturales du ventricule, mais c'est un processus plus complexe, faisant intervenir des altérations fonctionnelles et biochimiques ⁷⁰.

Les modifications de la biologie du myocyte réduisent sa force contractile, avec réponse insuffisante à la stimulation adrénergique. Les modifications des protéines contractiles et de l'homéostasie calcique, du couplage excitation-contraction, limitent le raccourcissement myocytaire (réduction de 50% au moins de ces possibilités). Il y a mise en jeu de gènes

régulant les mouvements calciques, les protéines du cytosquelette, et les récepteurs adrénergiques.

Les altérations myocardiques se divisent en trois: la réduction myocytaire, l'hypertrophie et la fibrose. Les fortes concentrations plasmatiques de noradrénaline, d'angiotensine II, et d'endothéline contribuent à la surcharge calcique et à la réduction myocytaire, par mort nécrotique, mais aussi par mort programmée, l'apoptose étant encore controversée dans l'IC.

La réduction myocytaire est un phénomène essentiel de la modification de forme et de géométrie du ventricule. L'amincissement pariétal entraîne une augmentation de la contrainte télédiastolique, une augmentation de la postcharge et de l'ischémie sous-endocardique. Cette réduction va donc activer l'expression des peptides ayant des effets cytotoxiques, avec accroissement du stress oxydatif et de la dette énergétique. Le désalignement des piliers ventriculaires et la dilatation de l'anneau favorisent la fuite valvulaire mitrale, faisant encore progresser l'IC. Les modifications structurales concernent donc toutes les composantes myocardiques, et particulièrement la masse et le volume de la matrice extracellulaire. L'activation de métalloprotéases (ou métalloprotéinases) favorise la dégradation du collagène, le glissement myocytaire, et rend compte de l'amincissement de la paroi, que cause la dilatation cavitaire. En parallèle, l'activation des fibroblastes entraîne une synthèse de collagène, qui permet une fibrose cicatricielle périvasculaire de remplacement. Ces deux phénomènes vont être à l'origine de la diminution de la compliance ventriculaire, qui va favoriser la désynchronisation électrique, prédisposant aux réentrées et aux arythmies. A ce stade, les processus de compensation sont impuissants et les altérations mécaniques sont irréversibles.

Le traitement de l'IC va donc être complexe, intégrant tous les axes évolutifs cités in supra. Ceci explique que nous sommes au début d'une ère nouvelle dans la thérapeutique de l'IC, et actuellement, dans les balbutiements du traitement anti-remodelage, évoluant vers la préservation du nombre de myocytes et de leur fonction, mais aussi vers la protection de l'intégrité de la matrice collagène extracellulaire.

4.4 MECANISMES COMPENSATEURS CARDIAQUES

4.4.1 Stimulation noradrénergique

Le but est d'accroître la fréquence cardiaque et la contractilité du myocarde, par vasoconstriction périphérique. Il y a accroissement de la volémie qui contribue à maintenir ou à augmenter le volume télédiastolique du VG (loi de Starling), ce qui résulte de la sécrétion accrue d'aldostérone et d'arginine-vasopressine.

Son intervention est bénéfique, surtout à l'effort, et en cas de poussées aiguës, mais elle va aggraver les régurgitations systoliques.

La stimulation adrénérgique a deux inconvénients majeurs:

- L'efficacité qui décroît avec l'évolution de la maladie.
- Le coût énergétique, avec augmentation des besoins du myocarde en oxygène, favorisant ainsi l'ischémie, surtout s'il existe une coronaropathie associée.

La décroissance de l'efficacité de stimulation est un phénomène essentiel dans l'évolution de l'insuffisance cardiaque chronique. La réduction de densité des récepteurs adrénérgiques, touchant pour l'essentiel, les récepteurs bêta-1, et la réduction de leur sensibilité ou efficacité entraîne un état réfractaire, appelé down regulation.

De plus, la stimulation induit une augmentation du travail cardiaque et la survenue d'arythmies.

4.4.2 Hypertrophie ventriculaire

L'augmentation de la masse musculaire du ventricule gauche constitue un mécanisme d'adaptation à un processus physiologique (croissance, sport...), mais également pathologique, ce qui est le cas ici, pour les cardiomyopathies, ou pour les surcharges mécaniques (HTA, pathologies valvulaires...).

L'hypertrophie est un facteur prédictif essentiel de mortalité cardiovasculaire et de mort subite, mais aussi de mortalité générale (étude de Framingham). Hypertrophie et ralentissement de la vitesse initiale de raccourcissement sont des mécanismes d'adaptation qui permettent le rétablissement de l'équilibre thermodynamique entre tension active normale et coût énergétique. Cette adaptation a un caractère hasardeux, et donc des imperfections et des limites.

La précharge est constituée par l'ensemble des forces qui s'opposent au raccourcissement des myofibrilles cardiaques, correspondant à la tension pariétale (wall stress).

Dans les surcharges mécaniques, les modifications de forme et d'épaisseur du VG ont pour but de maintenir cette tension pariétale constante, pour permettre l'accroissement du travail systolique (approximation de la loi de Laplace)¹.

$$F = P.R / 2.H \quad \text{où : } F = \text{tension pariétale}$$

P = pression intraventriculaire

R = rayon intraventriculaire

H = épaisseur de la paroi

On distingue différentes hypertrophies:

¹ Approximation de la loi de Laplace : Le VG est assimilé à une sphère, malgré sa forme oblongue. La géométrie se modifie au cours de l'évolution de l'hypertrophie, et le ventricule prend une forme plus sphérique, altérant ainsi sa fonction systolique.

- Hypertrophie ventriculaire concentrique, avec R constant ou diminué et H augmenté. C'est le cas des surcharges de pression où le ventricule est peu ou pas dilaté, mais épaissi.
- Hypertrophie-dilatation, dite harmonieuse, où R et H augmentent en parallèle. C'est le cas des surcharges de volume.

La contrainte systolique est un des éléments déterminants des besoins métaboliques du muscle cardiaque. Elle est maintenue constante par les modifications de la géométrie ventriculaire.

L'hypertrophie est pourtant pourvue d'inconvénients:

- Les surcharges de pression, avec hypertrophie concentrique, sont accompagnées au prorata, de troubles de distensibilité, avec développement de fibrose interstitielle, ou de troubles de la relaxation, entraînant une diminution du remplissage ventriculaire et une ischémie sous-endocardique. L'hypertrophie est secondaire à la multiplication des sarcomères en parallèles (multiplication en série dans les surcharges de volume).
- Dans les surcharges de volume, l'hypertrophie-dilatation est plus harmonieuse, avec une augmentation prépondérante du diamètre, au prorata de l'épaisseur, et la distensibilité ventriculaire est améliorée, permettant la dilatation du VG sans accroissement majeur des pressions de remplissage diastolique.
- Toutes les hypertrophies du VG peuvent induire une altération secondaire et irréversible de la contractilité, relaxation et extension du myocarde ventriculaire. Cette altération est probablement en rapport avec un certain degré d'ischémie, même en dehors de toute pathologie coronaire. Cette réduction de la réserve coronaire est constante dans les hypertrophies ventriculaires².

Le processus met en jeu:

- Des signaux de croissance.
- Des changements d'expression du génome.
- Des modifications permanentes de l'adaptation.

Le principal signal de croissance est l'étirement de la membrane cellulaire, information transmise au génome par signal transductionnel, mécanogénique. Cela va activer l'expression de gènes codant pour des protéines de stress et des oncogènes. Ceux-ci vont induire une compétence cellulaire pour des modifications plus permanentes. Les autres signaux, dont les hormones, passent également par des réponses transitoires du génome, bénéfiques ou délétères:

Bénéfiques:

- Ralentissement de Vmax.
- Prolongation du palier de développement de la tension.
- Hypertrophie.
- Augmentation de quantité de collagène, utile à la synchronisation des cellules.
- Diminution de la densité des récepteurs bêta-1 adrénergiques.
- Ralentissement du transit calcique intracellulaire.

Délétères:

- Baisse du débit cardiaque par ralentissement de Vmax.

² Réserve coronaire.

- Contraintes dépassant l'adaptation par l'hypertrophie.
- Compliance diastolique et arythmogénicité amenées par un excès de collagène et la fibrose.
- Automaticité accrue par le ralentissement de la transition calcique.
- Impédance vasculaire systémique accrue par effet trophique hormono-peptidique.

Les changements permanents se produisent au niveau des protéines contractiles, avec apparition d'une ATPase lente de myosine, mais aussi au niveau des protéines membranaires, du reticulum sarcoplasmique. Ces modifications vont entraîner un ralentissement des vitesses de contraction et de relaxation.

4.4.3 Régulation hétérométrique de Frank-Starling

L'étirement des myocytes cardiaques, donc des sarcomères, secondaire à la surcharge de volume, ou à l'adaptation aux conditions de précharge, entraîne un accroissement de la performance myocardique, en faisant travailler le VG sur la portion ascendante de la courbe de fonction diminuée.

La dilatation du VG, mécanisme d'adaptation, permet le maintien relatif du volume d'éjection systolique, face à une FE du VG amoindrie. La masse musculaire reste constante, car le cardiomyocyte adulte n'a plus de potentiel mitotique.

Cette régulation survient d'abord à l'effort, puis au repos, quand l'hypertrophie est inadéquate et la réserve contractile épuisée.

4.4.4 Du remodelage VG à l'insuffisance cardiaque terminale

Les raisons pour lesquelles l'évolution du remodelage est souvent inexorable vers l'altération irréversible de la fonction VG sont encore objets de controverse: perte progressive de myocytes secondaire à la nécrose ou à l'apoptose. La nécrose myocytaire peut être secondaire à l'ischémie sous-endocardique, favorisée par la fibrose interstitielle, et la stimulation excessive neuro-hormonale (noradrénaline, angiotensine II...).

La fibrose ventriculaire liée à l'excès de production de collagène est un phénomène multifactoriel, dont le développement est indirectement lié à la surcharge hémodynamique, et directement lié à la sénescence, à l'ischémie (surtout sous-endocardique), aux éventuelles causes inflammatoires, au diabète, mais surtout aux facteurs hormono-peptidiques. Cet effet trophique est bien défini, et permet d'envisager une thérapie de la fibrose, liée aux antagonistes hormonaux et peptidiques.

L'apoptose est également une cible moderne de la thérapeutique. Cette mort cellulaire programmée met en jeu une cascade d'interactions protéine-protéine, et elle est identifiée par des marqueurs biologiques, actifs ou réprimés.

Le rôle de l'apoptose est constant, du développement à la sénescence, mais son intervention dans certains processus pathologiques est encore mal élucidée (l'apoptose serait six fois plus fréquente en post-IDM que la nécrose).

Ces processus sont le privilège de l'homme qui perd 1% de cellules par an, avec hypertrophie compensatrice, processus qui ne semble pas être le fait de la femme non-ménopausée, et qui s'explique probablement par un passage par des récepteurs à oestrogènes intramyocardiques.

4.5 MECANISMES COMPENSATEURS PERIPHERIQUES

Ces mécanismes compensateurs périphériques ont une importance certaine, et, ils expliquent en partie, la discordance que l'on retrouve souvent entre les données hémodynamiques et la capacité réelle à l'effort.

4.5.1 Augmentation de la pression veineuse d'amont: rétention hydrosodée

Ce phénomène a pour but de maintenir, ou d'augmenter le remplissage du myocarde défaillant. Il est consécutif à:

- un accroissement du volume sanguin circulant par l'intermédiaire de la rétention hydrosodée, secondaire à l'intervention, au niveau du rein, des différents systèmes neuro-hormonaux, adrénérique, SRAA, arginine-vasopressine.
- La réduction de la capacitance veineuse.

En excès, il y a apparition de signes congestifs pulmonaires, et des oedèmes interstitiels et des séreuses.

4.5.2 Vasoconstriction artériolaire hétérogène

C'est un phénomène complexe et important, hétérogène en ce qui concerne la redistribution systémique sanguine, et qui a pour but de maintenir une pression suffisante dans les gros vaisseaux, pour permettre une vascularisation suffisante des organes nobles (cerveau, cœur).

Les mécanismes de la vasoconstriction sont multiples:

- Augmentation de la pression interstitielle et de la rigidité artérielle
- Diminution de la réponse endothéliale liée à la réduction chronique de débit
- Hypotrophie pariétale avec réduction de calibre des vaisseaux périphériques
- Et, le plus important, hyperactivité des systèmes neuro-hormonaux vasoconstricteurs, système sympathique et SRAA essentiellement.

Les conséquences sont nombreuses, et, une des principales est la limitation du débit sanguin à l'effort, au niveau musculaire. Le gradient de perfusion est plus faible chez l'insuffisant cardiaque, par augmentation de la pression veineuse en amont et par une moindre adaptation de la tension artérielle. Pareillement, existe une forte diminution de la réserve de conductance artériolaire, ce qui limite fortement le débit sanguin musculaire d'effort. Cette redistribution des débits régionaux est une des caractéristiques essentielles de l'IC.

4.5.3 Adaptation métabolique périphérique

C'est l'augmentation de l'extraction d'O₂. L'augmentation des différences artério-veineuses en O₂, avec augmentation du coefficient d'extraction d'oxygène, est une adaptation nécessaire au maintien de la consommation en O₂ normale, malgré la diminution, relative à l'effort ou absolue, du débit cardiaque.

Il existe, par ailleurs une baisse de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, liée à une augmentation du 2,3 diphosphoglycérate, chargé de faciliter le transport en O₂. Ce mécanisme agit conjointement à l'acidose tissulaire et au ralentissement de la circulation, et maintient ainsi un apport suffisant en O₂ au niveau tissulaire.

4.6 REMODELAGE VENTRICULAIRE

Le cœur défaillant est accompagné par des modifications géométriques qui vont changer ses configurations et sa dimension: c'est le remodelage, processus-pivot de la pathologie. L'inhibition de ce processus est devenu l'axe principal de la thérapeutique moderne de l'IC.

Ce remodelage, au stade précoce, a en charge l'adaptation du muscle cardiaque aux conditions ergonomiques imposées. Les modifications sont localisées ou généralisées, selon le processus d'initialisation de la dysfonction du VG (cardiopathie ischémique, cardiomyopathie dilatée...). Objectivement et morphologiquement, il conduit à l'augmentation de masse myocardique, du volume ventriculaire, avec changement de configuration du VG, et croissance interstitielle. Cette réorganisation structurale et fonctionnelle résulte de phénomènes moléculaires, cellulaires, qui conduisent à la modification du phénotype cardiaque. C'est un processus dynamique auto-aggravant, qui réduit le volume d'éjection du VG, avec comme compensation, l'élargissement du VG et la réduction de fraction d'éjection. C'est une phase essentielle de l'évolution de la dysfonction, qui va de l'hypertrophie compensatrice (réaction physiologique à une cause) à l'insuffisance cardiaque installée, par un processus adaptatif imparfait. Ce processus est complexe, car, sur un phénomène mécanique simple (hypertrophie concentrique dans l'HTA, hypertrophie excentrique des surcharges volumiques, hypertrophie compensatrice de l'infarctus du myocarde), se surajoute le vieillissement, mais également des modifications spécifiques d'une étiologie (ischémie coronaire, diabète...), et la réaction neuro-hormonale, qui fait intervenir de nombreuses hormones et peptides, ainsi que des modulations de l'immunité et de l'inflammation.

L'augmentation de masse myocardique entraîne une augmentation de l'épaisseur pariétale, pour réduire le stress et augmenter la contractilité, conformément à la loi de Laplace, avec retentissement sur l'énergétique myocardique.

Au plan cellulaire, le remodelage occasionne hypertrophie myocytaire, glissements cellulaires et fibrose interstitielle, ainsi que mort cellulaire par nécrose et apoptose.

4.6.1 Remodelage: processus adaptatif

Le remodelage le plus fréquent survient après un infarctus du myocarde: il se caractérise, précocement après l'accident initial, par l'apparition d'une dilatation ventriculaire asymétrique et akinétique. Ensuite la dilatation ventriculaire devient globale, et s'associe à une hypertrophie compensatrice des myocytes, au niveau du tissu sain, avec hyperplasie des cellules non musculaires, fibrose cicatricielle, mais aussi au niveau du tissu sain. Ces modifications sont hétérogènes. La fonction systolique s'altère, comme le remplissage et la distensibilité diastolique. C'est aussi une période où le risque rythmique augmente.

Dans la cardiopathie hypertensive, s'associent hypertrophie concentrique et fibrose.

Ce phénomène de remodelage est réversible; c'est l'expression des limites du processus adaptatif, qui met en jeu les modifications de l'expression des gènes et de la synthèse protéique. Ce processus adaptatif est bénéfique à court terme, mais l'aggravation se fait au fil du temps, par stimulation neuro-hormonale et dysfonction rénale. La maladie générale s'installe.

4.6.2 Bases physiologiques de l'IC systolique

Conséquence de la forme la plus simple du remodelage, on l'observe dans les surcharges de pression isolées.

L'hypertrophie cardiaque compensatrice s'accompagne de changements phénotypiques qualitatifs, qui se traduisent par un ralentissement de la vitesse intrinsèque de contraction

(pour une charge nulle), et les deux courbes caractéristiques de la fonction VG sont altérées (pression/volume et vitesse/postcharge). La correction est apportée par la réaction neuro-humorale. Les limites du processus adaptatif sont alors marquées par l'apparition des signes congestifs périphériques.

La loi de Laplace distingue le remodelage musculaire standard de celui du myocarde.

4.6.2.1 Remodelage myocardique

Le cœur, en tant que muscle, a une contractilité qui dépend de deux types de facteurs: les premiers sont génétiquement déterminés (contractilité dépendant d'un type de muscle caractérisant une espèce), et les seconds sont extérieurs (charge imposée ou postcharge, longueur initiale ou degré d'étirement, état inotrope et fréquence de stimulation).

On peut alors définir une courbe vitesse de raccourcissement / postcharge, qui montre que, plus la charge s'élève, plus la vitesse est lente. Ainsi on définit la vitesse de raccourcissement maximale pour une charge nulle, V_{max} , paramètre indépendant de la postcharge, mais qui dépend de l'activité, de la structure des protéines contractiles (génétiquement déterminées) et des déterminants des mouvements intracellulaires de calcium (modifiés par effet inotrope). Cette courbe est une hyperbole, dont la courbure est un index de l'économie de la contraction (plus la courbure est marquée, plus le changement de force nécessaire à la modification de la vitesse est petit).

Dans l'hypertrophie compensée, V_{max} est diminuée et correspond à des changements de l'expression génique, mais la courbure est plus prononcée, témoignant des meilleures conditions thermodynamiques.

Dans l'IC, V_{max} diminue encore, témoignant des altérations intrinsèques de l'appareil contractile, et la courbure tend à disparaître, ce qui témoigne d'une mauvaise thermodynamique.

Au niveau de la fibre musculaire, la courbe tension active/longueur initiale mesure la tension active du muscle à différentes longueurs. L_{max} représente la longueur initiale (L_{max}). Dans le myocarde, il n'existe que la portion ascendante de cette courbe, car la portion descendante est hors loi de Laplace. Dans l'IC, la pente de la courbe est atténuée, et le pic de tension active diminué.

4.6.2.2 Adaptation biologique

L'adaptation biologique est un phénomène qui doit permettre un bénéfice de thermodynamique, corrigeant la perte de rendement énergétique, pour permettre au muscle de fonctionner dans des conditions acceptables.

Au début du remodelage, le cœur sain est soumis à une double contrainte: une partie de la masse contractile a disparu et l'étirement pariétal est croissant. La contraction instantanée est alors plus lente, pour des raisons mécaniques liées à la propriété de la courbe vitesse/ force.

Le tissu contractile est inadapté, et dissipe plus de chaleur que la normale³. L'inadaptation créée par la surcharge est l'élément déclenchant qui met en jeu le processus de remodelage, et le changement d'expression du génome qui en découle tend à rétablir imparfaitement l'équilibre thermodynamique. Le nouveau programme tend à corriger la contrainte pariétale selon la loi de Laplace, et ralentir la vitesse de contraction de la fibre myocardique, pour permettre le développement d'une tension active normale.

Chez l'Homme, dans les surcharges mécaniques, au stade d'hypertrophie compensatrice, l'amélioration thermodynamique est liée à la production de chaleur d'origine mécanique, alors que celle qui est liée aux mouvements ioniques et aux synthèses est normale. Cette chaleur liée à l'activité mécanique dépend des mouvements calciques, et des filaments du

³ Principe de Carnot.

sarcomère. L'adaptation va intéresser les protéines membranaires maintenant l'homéostasie calcique intracellulaire et les protéines contractiles.

Mais le processus adaptatif comporte des défauts, des aspects délétères: le ralentissement de la vitesse intrinsèque de contraction et la diminution de la sensibilité aux catécholamines sont la première étape, conduisant à la baisse du débit cardiaque. L'augmentation de la durée de repolarisation est un facteur favorable à la survenue d'arythmies, même au stade d'hypertrophie compensée.

4.6.2.3 Cavité cardiaque

Au niveau de la cavité cardiaque, la courbe tension active/longueur initiale est transformée en courbe pression systolique / volume, et obéit à la loi de Frank-Starling.

La fonction de la chambre ventriculaire a une régulation plus complexe que le muscle lui-même. La charge est transformée en pression de distension de la paroi de cette sphère, et la force qui tend à écarter les deux moitiés de la sphère est la contrainte (stress) pariétale.

La loi de Laplace explicite les modifications survenant au niveau de la cavité ; la contrainte est proportionnelle à la pression et au rayon, mais inversement proportionnelle à l'épaisseur de la paroi. La conséquence clinique la plus importante de la loi de Laplace est que l'hypertrophie survenant au cours du phénomène adaptatif est nécessaire pour le maintien d'une contrainte pariétale normale, dans le cas où la pression est élevée. La contrainte pariétale est en fait la vraie charge du ventricule et sa relation avec la fraction éjectée est un index de contractilité; le premier traitement de la surcharge mécanique est donc l'hypertrophie.

La relation pression/volume téléstolique permet d'obtenir un indicateur de l'état contractile, qui diminue dans l'IC, ce qui implique que la pression téléstolique donne un bon aperçu de la fonction contractile du myocarde. La loi de Starling dit que le volume éjecté à chaque battement augmente proportionnellement à la pression veineuse, donc au volume télédiastolique qui correspond. Pour des volumes télédiastoliques élevés, la relation s'inverse et le volume éjecté diminue.

L'IC se caractérise par l'augmentation du volume télédiastolique avec diminution de la pente pression / volume téléstolique et altération de la courbe de Starling (débit cardiaque/pression capillaire pulmonaire). Le travail externe augmente et la surface de l'ellipse pression / volume augmente également.

4.6.2.4 Débit cardiaque

Sa régulation est complexe et dépend du système nerveux autonome et des conditions de travail (valeur de l'impédance aortique). Le débit cardiaque seul est un index limité, peu sensible, car il est longtemps assuré, malgré la baisse de contractilité, par des compensations périphériques.

Le ventricule gauche éjecte dans un système à haute pression, le système artériel périphérique, et l'oreillette droite se remplit à partir d'un système à faible pression, et à forte capacitance, le système veineux périphérique. Le lit capillaire entre les deux systèmes représente 1 000 fois le diamètre artériel. Les grosses artères, et l'aorte en particulier, n'opposent que peu de résistances à l'éjection systolique ; c'est au niveau des artérioles et du sphincter précapillaire que se situe la zone de résistance. Au niveau du système pulmonaire, pression et résistance sont faibles.

Par contre, la charge opposée à l'éjection est l'impédance de l'aorte, grandeur complexe incluant résistances, inertance de la viscosité sanguine, rigidité artérielle et ondes en retour qui s'opposent à l'éjection. Cette impédance augmente avec le vieillissement, par augmentation de la rigidité vasculaire. La compliance de l'aorte joue un rôle mécanique important: l'éjection systolique entraîne une distension aortique, et l'énergie cinétique va être

restituée pour revenir à la position initiale, ce qui prolonge l'action de la pompe cardiaque, amortit le caractère pulsatile et maintient la pression diastolique artérielle.

4.6.3 Bases physiologiques de l'IC diastolique

C'est une IC à fonction systolique conservée. Cette dysfonction diastolique s'explique à trois niveaux: la relaxation isométrique, la compliance de la chambre et la contraction atriale.

4.6.3.1 Cœur en tant que muscle

La vitesse de relaxation isométrique dépend de la vitesse de contraction, et comme elle, de données génétiquement déterminées, ainsi que des conditions de charge.

La relaxation est d'abord isométrique, et secondairement le ventricule se remplit et la fibre s'allonge. Cet état dépend essentiellement du collagène responsable des forces de rappel. La relaxation dépend de la capacité du muscle à inactiver les myofilaments pour permettre une augmentation de concentration intracellulaire d'ATP, et dépend de deux facteurs : la fuite du calcium intrafilamentaire (c'est lui qui active l'ATPase de la myosine) et la diminution de la sensibilité au calcium des myofibrilles.

La cellule utilise donc son énergie pour se contracter, mais aussi pour se maintenir relaxée et pour maintenir un potentiel de repos très dépolarisé et une concentration calcique intracellulaire basse. Ainsi, un déficit énergétique aura des conséquences importantes sur la relaxation et l'arythmogénicité, avant la modification de la contractilité. La compliance diastolique est un index de rigidité. La tension passive du muscle croît avec le degré d'étirement, de façon exponentielle.

4.6.3.2 Cœur en tant que pompe

La diastole est un phénomène physiologique passif, séparant deux cycles actifs de contraction-relaxation, et ne comprend que diastasis et contraction auriculaire. La relaxation isovolumique peut être incluse dans la systole.

Cliniquement, la diastole est définie par la période comprise entre la fermeture des valves aortiques et celle des valves mitrales, incluant relaxation isovolumique et remplissage précoce. Cela tient compte du fait que relaxation active et remplissage précoce sont des facteurs qui affectent la distensibilité ventriculaire, c'est-à-dire la position sur la courbe pression-volume diastolique. La distensibilité ne trouble pas la pente de la courbe. C'est la compliance qui dépend du volume télédiastolique de la chambre, et qui varie de façon exponentielle avec celui-ci. La cavité ventriculaire dilatée est ainsi peu compliant. Mais cette compliance dépend aussi de la compliance du muscle cardiaque, indépendamment de la cavité, et qui se calcule sur une courbe contrainte-élongation. La compliance du ventricule est modifiée dans l'hypertrophie, mais l'épaississement des parois ne diminue pas celle-ci de façon évidente. Le déterminant majeur est le degré de fibrose, donc la concentration en collagène.

4.6.4 Modifications structurales

Toute surcharge hémodynamique, quelle que soit son étiologie, tend à ramener les paramètres de charge myocardique et la contrainte pariétale, par des mécanismes d'adaptation quantitatifs et qualitatifs, vers des valeurs proches de la normale.

L'hypertrophie, phénomène physiologique de réponse à une cause déclenchante, associe augmentation du volume myocytaire, hyperplasie des autres cellules et fibrose interstitielle. C'est l'aboutissement d'une cascade d'événements cellulaires, structuraux et biologiques, qui tendent à modifier l'ultrastructure et la fonction du myocyte adaptatif.

Chez l'adulte, la mise en jeu de l'adaptation du myocyte ne peut pas passer par la reproduction de la cellule, mais passe par la remise en route du programme fœtal, avec mise

en jeu d'une augmentation de la synthèse protéique, et précédée par la stimulation des ARNm, dont l'origine est transcriptionnelle.

L'accroissement du compartiment ventriculaire se fait par hypertrophie des cellules déjà existantes, avec expansion des sarcomères intracellulaires conduisant à l'extension des myofibrilles et à l'hypertrophie. Ce phénomène est sous contrôle de facteurs neuro-hormonaux, dont les principaux sont les catécholamines et l'angiotensine II. L'étirement musculaire (stretch) joue un rôle majeur dans le processus évolutif, dont la régulation est mixte, transcriptionnelle et traductionnelle. C'est une régulation spécifique qui met en jeu des changements d'expression d'isogènes, mais aussi des séquences d'ADN spécifiques sur le promoteur de certains gènes, diversité qui se retrouve au niveau des voies de transduction. L'étirement musculaire est probablement la cause mécanique principale de la dilatation cavitaire dans les cardiomyopathies dilatées et dans les zones saines après IDM. En microscopie électronique, cela se traduit par une augmentation de la taille des organismes intracellulaires : augmentation de volume et aspect polylobé du noyau, disparition de la forme condensée de la chromatine, multiplication des microtubules périnucléaires et des mitochondries. Dans le reticulum sarcoplasmique, on note des modifications de l'appareil de Golgi, et l'apparition de polyribosomes. La synthèse filamentaire et des nouveaux sarcomères est associée au dédoublement des lignes Z et aux déformations des disques intercalaires. Ces phénomènes apparaissent initialement dans la couche sous-endocardique, mais se propagent de façon hétérogène dans toute la paroi du myocarde. Au stade plus évolué, les myofibrilles s'altèrent, avec fragmentation et raréfaction des unités contractiles, altérations nucléaires et mitochondriales, et apparition de foyers de fibrose interstitielle. De nouveaux signaux sont alors transmis au noyau, comme l'étirement de la membrane cellulaire, ce qui active la voie de l'AMP cyclique et celle des inositols phosphates. Les systèmes neuro-hormonaux sont également activés, ainsi que certains proto-oncogènes (c-phos, c-myc, c-jun...) et des facteurs de croissance cellulaire.

4.7 BASES MOLECULAIRES DU REMODELAGE MYOCARDIQUE

Le processus biologique du remodelage myocardique associe quatre phénomènes simultanés, régulés indépendamment les uns des autres:

- Le processus adaptatif d'origine mécanique.
- La fibrose.
- La mort cellulaire.
- Les changements trophiques secondaires à la réaction neuro-humorale.

4.7.1 Myocyte

4.7.1.1 Régulation des éléments déclenchants

La mise en jeu du processus d'adaptation, d'origine mécanique, est l'objet d'une cascade d'événements. L'étirement de la cellule est un facteur universel d'activation de la transcription.

Mais l'activité mécanique joue un rôle propre, aussi bien dans l'activation de la synthèse protéique que dans celle d'ARNm spécifiques.

Les voies conduisant de l'étirement et de la surcharge hémodynamique à la transcription sont multiples: récepteurs à l'étirement, intervention ionique (Na^+ , Ca^{++}), sécrétions autocrines locales (angiotensine II). La transduction mécanogénique (transmission du phénomène mécanique à l'appareillage cellulaire et biologique) utilise plusieurs voies (AMP cyclique et cycle du phosphoinositol).

4.7.1.2 Changements phénotypiques permanents

Ces changements sont la conclusion de la réexpression du génome fœtal, seul programme génétique disponible. Ils sont de quatre types:

- Activation de l'expression de la plupart des gènes, celle-ci menant à l'hypertrophie, essentiellement des myocytes (perte de la capacité de division à l'âge adulte), mais aussi à une multiplication des cellules non musculaires (fibroblastes, cellules de l'endothélium vasculaire).
- Non induction de l'expression de certains gènes (Ca^{++} ATPase) qui ne sont pas exprimés lors de la vie fœtale ; leur ARNm et les protéines produites sont dilués dans le cardiomyocyte et leur concentration diminue.
- Expression de plusieurs isogènes (myosine, créatine kinase, lactate déshydrogénase, sous-unité alpha de la Na^+K^+ ATPase...) modifiée.
- Certains gènes non exprimés dans le ventricule adulte sont spécifiquement activés par la surcharge mécanique comme ceux des facteurs natriurétiques.

Ces changements sont spécifiques des espèces et des tissus. Dans le ventricule humain, où la vitesse intrinsèque de contraction est lente, les mouvements calciques jouent le rôle de déterminant de cette vitesse, alors que pour des vitesses plus rapides, intervient également l'activité de la myosine (chez le Rat par exemple).

4.7.1.3 Hypertrophie

L'activation de la synthèse protéique survient dans les minutes après la mise en place de la contrainte dans les surcharges de pression. Elle est retardée dans les surcharges de volume, suggérant que c'est la composante pression inhérente à toute surcharge de volume qui est le facteur déclenchant.

4.7.1.4 Métabolisme énergétique

L'adaptation du métabolisme énergétique est certainement limitée, et il n'est pas possible actuellement d'affirmer que les déficits observés dans les modèles d'IC sont la cause ou la conséquence de la défaillance myocardique, car on les observe également dans les hypertrophies compensées. Plusieurs changements témoignent de la réexpression du programme fœtal : concentration en myoglobine cardiaque réduite avec une glycolyse activée et une oxydation réduite des acides gras (catabolisme plus anaérobie).

4.7.1.5 Protéines contractiles

La myosine, protéine majeure de la contraction, existe sous trois isoformes (V1, V2, V3) d'activité ATPasique décroissante. A l'état normal, la prédominance est à la forme à ATPase élevée (V1), et le profil s'inverse lors des surcharges mécaniques, rendant ainsi compte de la baisse de l'activité enzymatique, du ralentissement de la vitesse intrinsèque de raccourcissement du muscle et de l'amélioration thermodynamique de la contraction.

Chez l'Homme, le changement de l'expression des isoformes des oreillettes est dépendant de leur diamètre, et rend compte de l'adaptation à la surcharge de travail qui survient lors des dysfonctionnements diastoliques. Ce changement n'intervient pas au niveau des ventricules car la vitesse de contraction y est lente, et la myosine V3 est déjà le composant de l'état normal.

4.7.1.6 Protéines de régulation du métabolisme calcique

Dans l'hypertrophie cardiaque, les mouvements intracellulaires de calcium sont ralentis. Ces phénomènes résultent de l'expression de gènes codant pour des protéines membranaires responsables du métabolisme calcique. Ceci rend compte du ralentissement de la vitesse de contraction, avec une homéostasie fragile et arythmogène.

Au niveau de la membrane externe, la densité des canaux calciques et le courant entrant qui y correspond, sont inchangés. L'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ est activé. La $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ est l'enzyme qui rétablit l'homéostasie ionique pendant la diastole, agissant en synergie avec l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$. Une de ses sous-unités, la forme alpha-2 est remplacée par une forme fœtale alpha-3, et l'affinité pour Na^+ de cette isoforme fœtale est trois fois plus faible, ce qui dérègle le couple fonctionnel pompe à sodium/échangeur.

Au plan reticulum sarcoplasmique, le remodelage cardiaque se caractérise par une diminution de la densité de $\text{Ca}^{++} \text{ATPase}$ et des récepteurs à la ryanodine, proportionnelle à l'importance de l'IC.

La concentration intracellulaire en calcium dans le myocyte hypertrophié est normale au repos, mais l'équilibre est fragile: la transition calcium est prolongée et il y a un déséquilibre potentiel entre les structures responsables de la sortie de Ca^{++} hors de la cellule (couple échangeur/pompe à Na^+) et le courant calcique entrant. Cet équilibre peut être rompu en cas d'ischémie, de stress, d'interactions pharmacologiques, et devenir in fine arythmogène.

Récemment des travaux ont permis la mesure du couplage excitation-contraction, couplage entre le phénomène électrique et le mouvement dont le calcium est le médiateur intracellulaire. Il existe dans l'IC établie comme dans l'hypertrophie compensée, un certain degré de découplage dû à une augmentation de la distance entre les canaux calciques, et les structures du reticulum sarcoplasmique.

4.7.1.7 Canaux ioniques

La durée du potentiel d'action est augmentée comme le QT à l'ECG. Le déterminant de cette augmentation semble être la diminution d'un courant potassique sortant, précoce et transitoire, diminution due à l'absence d'expression de gènes codant pour des sous-unités de ce canal potassique.

Ces modifications sont encore une fois l'expression du programme fœtal, ces gènes n'étant exprimés qu'à la naissance, et non au cours de la vie fœtale. Cela explique l'augmentation de la durée de la repolarisation, donnée constante à tout modèle et pour tout stade d'une surcharge mécanique. L'allongement du QT fait partie du processus adaptatif de ralentissement du cycle contractile.

4.7.1.8 Récepteurs adrénergiques et muscariniques

Dans l'IC congestive, la densité des récepteurs bêta-1 adrénergiques est fortement diminuée, chez l'Homme et dans tout modèle expérimental. C'est une régulation homologue, non adaptationnelle, car elle est due à l'augmentation des catécholamines circulantes. Cette diminution de densité des récepteurs est associée à une élévation de concentration de protéine de transduction vagale. C'est une transrégulation liée aussi aux catécholamines élevées.

Chez l'Homme, cette down regulation est compensée par l'activation de l'expression des gènes du récepteur bêta-2 adrénergique. Cette down regulation homologue se surajoute à une régulation hétérologue déjà présente au stade d'hypertrophie compensée. Les gènes des récepteurs bêta-1 adrénergiques et des récepteurs muscariniques ne sont pas sensibles au facteur mécanique, et la diminution des bêta-1 dans l'IC est due à une double origine: phénomène adaptationnel amplifié secondairement par un processus de régulation homologue de l'expression des récepteurs.

4.7.1.9 Sécrétions autocrines

On connaît le système rénine-angiotensine local, qui double le système circulant et permet au myocarde de produire de l'angiotensine II. Ce système local est activé par une surcharge de pression comme l'expression des gènes des récepteurs correspondants. Dans l'IC, il existe une down regulation des récepteurs à l'angiotensine II. Il existe également une sécrétion myocardique d'aldostérone, activée au décours d'un IDM. Les facteurs natriurétiques sont sécrétés par le myocarde pour toute surcharge mécanique dans un délai très court. D'autres sécrétions myocardiques autocrines sont activées, à des stades plus avancés de remodelage: endothéline, TNF-alpha, NO.

4.7.1.10 Cytosquelette

Le système microtubulaire est rapidement et profondément réorganisé. Ce remaniement plus permanent joue un rôle dans les performances myocardiques. Il joue très probablement un rôle mécanique en imposant au raccourcissement des sarcomères une charge résistive intracellulaire.

4.7.2 Matrice extracellulaire et fibrose

La fibrose se définit comme une augmentation de concentration tissulaire en collagène. Le collagène est le constituant principal de la matrice extracellulaire. Il est synthétisé et sécrété par les fibroblastes. La fibrose apparaît pour tout type de cardiopathies.

Le collagène est un constituant normal du tissu cardiaque et joue un rôle de soutien essentiel en permettant le couplage des myocytes pendant la contraction et joue un rôle élastique dans le maintien de l'ouverture des vaisseaux lors de la systole, et dans le remplissage ventriculaire. C'est le milieu naturel où se développent les myocytes et les cellules vasculaires; il est riche en facteurs de croissance et en protéases de croissance, surtout lors de

l'angiogenèse. La destruction de cette matrice est cause de dilatation, ce qui se passe en début de remodelage après un IDM.

4.7.2.1 Etiologies

Si le remodelage cardiaque est un processus associé à la pathologie coronaire, il est associé à la fibrose ventriculaire, qui joue un rôle dans la genèse de la symptomatologie clinique. L'hypertrophie d'origine mécanique n'est pas toujours associée à la fibrose et celle-ci n'est sûrement pas générée par la surcharge mécanique, et ne participe pas au programme adaptatif. La fibrose est multifactorielle et sa fréquence dépend surtout du terrain et des différentes étiologies de l'IC, ainsi que de la stimulation neuro-hormonale. La fibrose fait partie intégrante du tableau clinique des cardiopathies ischémiques, mais la fibrose réparatrice qui apparaît après un IDM déborde la zone nécrosée. Elle existe également dans les modèles expérimentaux de surcharge de pression (sténose aortique supra-rénale et HTA réno-vasculaire). Toutes les surcharges de pression pour lesquelles existe une stimulation importante du SRAA, développent une fibrose importante, en rapport avec les taux d'angiotensine II et d'aldostérone.

La fibrose induite par l'angiotensine II résulte à la fois des effets vasoconstricteurs et des effets trophiques directs du peptide. La fibrose induite par l'aldostérone passe probablement par l'angiotensine II, par transrégulation, et donc augmentation des récepteurs à angiotensine II. Cette fibrose est prétranslationnelle et ne s'accompagne pas d'anomalies de l'activité des collagénases.

La fibrose n'existe pas dans les sténoses aortiques infra-rénales ni dans les surcharges de volume, car dans ces modèles, il n'existe pas d'activation du SRAA. En plus, on sait que les IEC font régresser la fibrose.

La cause la plus habituelle de la fibrose ventriculaire est la sénescence. Fibrose interstitielle et fibrose périvasculaire sont des éléments histologiques majeurs du cœur sénéscent. C'est une fibrose de remplacement en réponse à la mort cellulaire, associée à l'hypertrophie compensatrice des myocytes.

La régulation complexe est, pour partie, post-transcriptionnelle.

4.7.2.2 Conséquences cliniques

La fibrose ventriculaire altère toutes les fonctions du myocarde.

Le collagène est rigide, et le premier effet de la fibrose est de diminuer la compliance ventriculaire. Il y a une corrélation négative entre la compliance passive tissulaire et la concentration en collagène. La conséquence est la diminution du remplissage précoce du ventricule (onde E en échocardiographie doppler), et une augmentation compensatrice du remplissage actif par les oreillettes (onde A). La fibrose rend le myocarde hétérogène, gênant ainsi la systole, et créant ainsi des circuits de réentrée.

4.7.3 Mort cellulaire

C'est le troisième déterminant du remodelage cardiaque. Il représente une perte de tissu contractile et il est responsable de l'hypertrophie compensatrice des myocytes restants et de la fibrose réparatrice.

La mort cellulaire survient de deux façons différentes:

- L'apoptose, mort programmée énergie-dépendante, mettant en jeu un programme génétique.

- La nécrose, ou plutôt une mort accidentelle non-apoptotique, qui se caractérise par des dégâts membranaires sévères, rendant la membrane externe perméable aux immunoglobulines.

L'apoptose passe nécessairement par l'activation de protéases spécifiques (capsases) qui attaquent les protéines présentes dans le noyau, parmi lesquelles un inhibiteur des endonucléases. Celles-ci lysent l'ADN en gros fragments, évacués par les macrophages en formant des corps d'apoptose caractéristiques. L'apoptose peut donc se diagnostiquer histologiquement (méthode de Tunel), ou en identifiant les fragments d'ADN (ladder) en électrophorèse. Cette activation des protéases passe par deux voies différentes: les cytokines (récepteur du TNF-alpha, Fas) et la voie métabolique (mitochondries).

L'apoptose est la forme de mort cellulaire la plus importante dans l'ischémie myocardique, tant au niveau central de l'IDM, qu'en périphérie, mais également dans le cœur reperfusé ou hibernant.

L'apoptose existe également dans l'IC, marqueur de la transition entre l'IC compensée et la défaillance ventriculaire. Dans l'IC, elle est due à plusieurs facteurs : élévation des cytokines circulantes et de l'angiotensine II, mais aussi simple facteur mécanique.

La perte cellulaire du cœur sénescence normal est non-apoptotique.

On ne peut pas quantifier actuellement la relation entre apoptose et dysfonction systolique.

4.7.4 Effets trophiques d'origine neuro-hormonale

La réaction neuro-hormonale a des effets trophiques nombreux, et peut être responsable de la fibrose et de la mort cellulaire. Elle modifie également les changements phénotypiques du myocyte. Il faut différencier les changements phénotypiques, adaptationnels dont l'origine est mécanique, d'avec les modifications induites par les hormones et peptides vasoactifs. De plus, les seconds ne sont-ils pas les médiateurs des premiers? Ce point de vue physiopathologique est essentiel, la sécrétion neuro-hormonale étant déclenchée par les modifications hémodynamiques de l'IC.

Les effets les plus connus concernent les récepteurs adrénergiques et ceux de l'angiotensine II. Ainsi les récepteurs de l'angiotensine II sont activés par une surcharge mécanique, et leur expression diminue dans l'IC quand la concentration plasmatique de l'agoniste correspondant s'élève, pour maintenir la pression artérielle défaillante. Les récepteurs bêta-1 adrénergiques ne sont pas mécano-dépendants, et leur concentration diminue au stade d'hypertrophie compensée, celle-ci s'aggravant lors de l'élévation du taux plasmatique de catécholamines dans l'IC.

L'angiotensine II remodèle le myocarde et les vaisseaux par divers mécanismes: c'est un vasoconstricteur puissant qui crée des micro-foyers de nécrose intra myocardique; elle agit par ailleurs directement sur la transcription, par un facteur transcriptionnel et une séquence d'ADN spécifique; in vitro, l'angiotensine II active directement l'expression des gènes codant pour certaines oncoprotéines, et in vivo, ce phénomène est retrouvé dans le myocarde et la paroi artérielle. Enfin, l'angiotensine II a un effet plastique par l'intermédiaire de l'aldostérone, dont elle active la sécrétion.

L'aldostérone a une activité spécifique sur le myocarde, indépendante de l'angiotensine II, en provoquant une HTA, une hypertrophie du VG, avec passage à la fibrose, par un effet probablement induit par une modification du métabolisme potassique, créant des troubles de perméabilité de la microcirculation.

Les catécholamines jouent un rôle toxique direct sur la synthèse protéique, par un effet alpha-1 et probablement bêta. Elles participent au remodelage également en créant des micro-foyers de nécrose intracardiaque. Les catécholamines diminuent la densité des canaux calciques de la membrane externe, canaux qui sont mécano-activés et dont la concentration s'élève en parallèle de l'accentuation de l'hypertrophie. C'est un effet paradoxal apparaissant dans l'IC terminale.

4.7.5 Modifications morphologiques et cellulaires

Dans les surcharges de pression, les sarcomères se développent en parallèle, avec augmentation du diamètre des fibres, épaissement de la paroi sans dilatation cavitaire. Ce processus tend à réduire la contrainte pariétale et maintenir le niveau d'éjection systolique normal. Le réseau capillaire se développe, mais pas en proportion de la masse myocardique, ce qui entraîne une diminution de densité capillaire, et donc une réduction de la réserve coronaire.

Dans les surcharges volumiques, avec augmentation progressive du volume télédiastolique, l'élongation des fibres, à leur longueur optimale (L_{max}), est rapide, avec dilatation cavitaire. L'hypertrophie est modérée et excentrique, avec diamètre ventriculaire interne et épaisseur pariétale qui augmentent en proportion (rapport h/r quasi constant). Si la surcharge volumique est progressive et modérée, la contrainte pariétale et la performance myocardique restent longtemps pratiquement normales, mais au long cours, l'élongation des myocytes s'associe à un glissement des sarcomères, à des phénomènes d'expansion de la zone infarctée, et avec une altération inexorable de la fonction pompe et du volume d'éjection systolique.

Le cœur se remodelé avec modification de forme géométrique de la cavité, perte de l'ellipse pour gagner en sphéricité. Les changements de structure musculaire, et en particulier la fibrose, affectent de façon péjorative la fonction cardiaque, et, avec l'activation neuro-hormonale, le processus aboutit à l'insuffisance cardiaque.

4.7.6 Conclusion

Le processus de remodelage est la pierre angulaire des phénomènes physiopathologiques qui caractérisent l'IC. C'est le passage de l'hypertrophie compensée, phénomène physiologique de réponse myocardique à une agression, au stade IC décompensée qui dépend de quatre facteurs essentiels:

- La réexpression du programme génétique fœtal.
- Les changements phénotypiques avec accentuation de la synthèse protéique, modifiant qualitativement et quantitativement les différentes cellules cardiaques.
- L'accumulation de collagène conduisant à la fibrose interstitielle, qui altère la performance myocardique et facilite l'arythmie.
- La réduction myocytaire par mort nécrotique ou apopatique.

L'IC n'est pas une insuffisance myocardique, mais une maladie générale, avec intervention de facteurs extrinsèques, périphériques comme la réaction neuro-humorale, marqueur de l'IC, intervenant pour pallier le déficit hémodynamique, et responsable de la symptomatologie.

Dans l'IC évolutive, les conséquences du remodelage sont péjoratives, car la dilatation du VG conduit au stress pariétal, avec accroissement des troubles métaboliques, mais aussi modification de répartition des fibres de raccourcissement, qui vont accroître la sphéricité de la cavité. Celle-ci accroît le défaut de contractilité, comme la mauvaise angiogénèse qui conduit à l'ischémie tissulaire, et qui est aggravée par la fibrose excédentaire, en faisant le lit des troubles du rythme. Ce phénomène est corrélé à la survie et c'est un index évolutif important.

Le ralentissement de V_{max} , bénéfique sur le plan de la thermodynamique cellulaire, a des conséquences néfastes, à long terme, sur le débit cardiaque, et pouvant aller jusqu'à l'asystolie.

La régression du remodelage est donc possible, sous traitement antagoniste des stimulations neuro-hormonales, principalement par les IEC et les antagonistes adrénergiques. L'épaisseur du myocarde s'en trouve réduite et les pressions de remplissage diminuées. Le stress pariétal se réduit, modifiant la position par rapport à la loi de Starling. Régurgitation mitrale et

ischémie sous-endocardique régressent également. Le couple hypertrophie-fibrose peut régresser également, ou la seule fibrose, et la survie s'en trouve modifiée.

4.8 CONSEQUENCES PERIPHERIQUES DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

4.8.1 Appareil respiratoire

C'est un appareil essentiel dans les mécanismes d'adaptation de l'insuffisance cardiaque. Il représente le «vase d'expansion» du ventricule gauche défaillant.

Les difficultés de remplissage du VG, ou une insuffisance mitrale sévère, surtout constituée rapidement, sans adaptation de géométrie auriculaire gauche, entraînant une augmentation de la pression veineuse pulmonaire, se répercutant en premier dans les capillaires pulmonaires, puis dans les artérioles pulmonaires, et enfin dans les cavités droites.

Le compartiment vasculaire pulmonaire a une faible capacité (770 ml de volume sanguin environ), ce qui l'expose à des brusques élévations de pression. L'exsudation au niveau des alvéoles pulmonaires débute pour une pression capillaire pulmonaire de 30 à 35 mm Hg.

4.8.1.1 Hypertension artérielle pulmonaire passive

C'est l'HTAP secondaire à l'insuffisance cardiaque gauche (passive, par opposition aux HTAP primitives, ou secondaires à des maladies de l'appareil respiratoire).

D'abord élevée à l'effort, elle se manifeste cliniquement par une sensation d'oppression qui accompagne la polypnée, mais ce signe est inconstant en cas d'HTAP.

Ensuite, cette HTAP devient permanente, avec des variations paroxystiques (effort brusque, repas abondant, décubitus dorsal, apparition de fibrillation auriculaire, ischémie myocardique, infection respiratoire...). Cliniquement, à ce stade, apparaît l'œdème pulmonaire, aigu ou subaigu.

4.8.1.2 Poumon cardiaque

Si l'HTAP est fixée, c'est-à-dire présente en permanence ou pour un long laps de temps, elle entraîne des modifications de structure et de fonction au niveau pulmonaire : c'est le poumon cardiaque, entité anatomo-clinique à part entière.

Cette HTAP entraîne une hypertension capillaire pulmonaire permanente, qui induit une prolifération de cellules musculaires et une fibrose interstitielle irréversible au niveau des artérioles pulmonaires. Ce barrage établi devient permanent, et l'HTAP devient une maladie autonome, émancipée de la cardiopathie initiale: c'est l'HTAP fixée.

L'augmentation des pressions de remplissage du VG, secondaire aux dysfonctions systolo-diastoliques, aboutit plus tardivement et moins irrémédiablement au poumon cardiaque, car l'évolution est plus lente, et d'autres défaillances, viscérales ou rythmiques, dominent le tableau évolutif.

4.8.1.3 Œdème et sub-œdème pulmonaire.

C'est l'augmentation de la pression capillaire au-dessus de la pression oncotique des protéines qui va entraîner une inondation alvéolaire, responsable de l'œdème pulmonaire.

Après quelques années d'évolution, la défaillance du VG ayant conduit à une défaillance du VD, il y a mise en place d'une insuffisance cardiaque globale, avec diminution des épisodes aigus d'œdème pulmonaire, et apparition de signes plus en rapport avec la défaillance du VD: foie cardiaque et œdèmes des parties déclives.

Les voies aériennes, hyperhémées, sont le siège d'infections fréquentes de la muqueuse bronchique, surtout chez les personnes âgées, déclenchant des épisodes de sub-œdème pulmonaire, des troubles du rythme par hypoxie...

Les varicosités des plexus bronchiques, apparues au cours de l'évolution de cette IC, peuvent se rompre lors d'un épisode de poussée d'HTAP, et être responsable des hémoptysies rencontrées dans les décompensations.

Les épisodes hypoxémiques favorisés par l'infection bronchique aggravent l'œdème pulmonaire et, favorisant les nombreuses hospitalisations hivernales.

4.8.1.4 Asthme cardiaque

Entité particulière, due à une hyperréactivité bronchique à l'HTAP, elle se caractérise par une élévation du taux de bradykinine, en dehors de l'exsudation bronchique due à l'HTAP. Ce phénomène physiopathologique entraîne, au niveau clinique, des épisodes de bradypnée expiratoire avec sibilances auscultatoires, surtout dans les IC anciennes. Cet asthme cardiaque est amélioré par les broncho-dilatateurs.

4.8.1.5 Shunts vasculaires

Pour une HTAP importante, il apparaît des shunts artérioveineux pré-capillaires, shunts droit-gauche, responsables de la cyanose des IC terminales.

4.8.1.6 Besoins ventilatoires à l'effort

Dans l'IC, les besoins sont accrus pour un effort donné, entraînant une hyperventilation. Ceci est lié à la production précoce de lactates au niveau des muscles respiratoires, tamponnés par les bicarbonates, avec production de CO₂, et accroissement de l'espace mort. Il existe aussi une diminution de la compliance pulmonaire, avec augmentation du travail du diaphragme. La baisse de perfusion de ces muscles accroît la dyspnée.

4.8.2 Rein

La baisse de débit cardiaque implique une baisse de débit rénal, ce qui active le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), et entraîne une adaptation de la filtration glomérulaire aux nouvelles conditions hémodynamiques. Il en résulte l'apparition d'une rétention hydrosodée, et une vasoconstriction de l'artériole glomérulaire afférente, ce qui réduit encore le débit rénal.

Il existe un mécanisme compensateur qui entraîne une vasoconstriction de l'artériole glomérulaire efférente, sous la dépendance de l'angiotensine II, qui permet ainsi de maintenir une pression de filtration glomérulaire suffisante, et donc de maintenir la fraction de filtration, et l'excrétion de créatinine. Cependant, ce mécanisme conduit à une augmentation de pression osmotique, entraînant alors une réabsorption accrue de sodium au niveau du tube distal, facilitée par la sécrétion d'aldostérone. A ce niveau, intervient également le système nerveux sympathique, par l'intermédiaire des récepteurs alpha-2, qui facilite la vasoconstriction de l'artériole afférente, et qui stimule la réabsorption sodée au niveau du tube proximal.

Au stade de l'IC congestive, le débit rénal est sévèrement diminué, le taux de filtration glomérulaire ne peut se maintenir, l'urée et la créatinine sanguines augmentent. Associée à l'insuffisance cardiaque droite, une protéinurie apparaît, à cause de l'hyperpression veineuse.

Ensuite, il y a libération de vasopressine, qui entraîne une réabsorption d'eau au niveau du tubule distal, et une hyponatrémie par dilution. Ce phénomène est aggravé par la prise de diurétiques de l'anse, qui majorent l'activité du SRAA. L'hyperaldostéronisme est combattu par les antagonistes de l'aldostérone, qui réduisent fuite potassique et rétention hydrosodée. L'administration d'IEC ou d'inhibiteurs des récepteurs AT-1 de l'angiotensine II entraîne une vasodilatation de l'artériole afférente, mais l'angiotensine II entraîne une vasodilatation de l'artériole efférente, ce qui aboutit à une baisse de la pression de filtration glomérulaire, avec comme corollaire, une insuffisance rénale, avec élévation de l'urée et de la créatinine sanguines. Cette baisse de tonus de l'artériole efférente peut être majorée par l'utilisation des

IEC, et conduire à une insuffisance rénale aiguë. Il faut alors augmenter le remplissage vasculaire et diminuer les IEC.

Cette activité du SRAA est forte en cas d'IC sévère, surtout avec la prise concomitante de diurétiques de l'anse, ou en cas de régime désodé excessif, de microangiopathie diabétique, ou d'inhibition de synthèse des prostaglandines (par la prise d'AINS). L'artériole afférente est peu sensible au SRAA, et très sensible aux prostaglandines.

Au niveau parenchymateux, il existe une hétérogénéité entre le cortex rénal, touché par la vasoconstriction et la partie médullaire, à débit préservé ; à ce niveau, les néphrons moins nombreux deviennent plus actifs, et limitent les conséquences de l'IC jusqu'à un stade tardif. Cependant, à un certain niveau, l'urée est réabsorbée, à son tour, de façon importante, par ralentissement urinaire dans le tubule rénal, avec élévation de l'urémie, et baisse de la natrémie, marqueur biologique de l'activité du SRAA.

4.8.3 Foie

L'élévation de la pression veineuse centrale (PVC) provoque une augmentation des pressions au niveau des veines sus-hépatiques, ainsi qu'au niveau des capillaires sinusoides, et aboutit à une congestion passive du foie.

Des lésions histologiques apparaissent : c'est le foie cardiaque, avec dilatation des veines centrolobulaires, puis atrophie et stéatose, voire nécrose centrolobulaire, pouvant aboutir au stade ultime de fibrose.

Au cours de l'IC globale, ou en cas d'IC droite, on rencontre une cytolysé hépatique, une cholestase, des signes d'insuffisance hépatocellulaire, avec diminution de production des facteurs de la coagulation. Le bas débit hépatique perturbe les autres fonctions hépatiques.

4.8.4 Muscle squelettique

L'insuffisance cardiaque entraîne une amyotrophie avec perte de la capacité oxydative. Ceci est responsable de la fatigue musculaire rencontrée dans l'IC.

Le muscle squelettique est le plus souvent hypotrophique, et la perte musculaire, en partie due au déconditionnement physique, contribue à la baisse de la performance physique. Des anomalies de la répartition des fibres musculaires ont été mises en évidence, avec augmentation du pourcentage de fibres à métabolisme anaérobie II b, au détriment des fibres à métabolisme oxydatif I. ce changement de répartition des fibres musculaires est lié à la baisse de la capacité fonctionnelle, mesurée par la consommation en oxygène (VO₂). Une diminution du nombre et du volume des mitochondries dans les myocytes, ainsi que de leurs crêtes oxydatives, a été retrouvée, et, est également liée à la baisse du pic de VO₂. Une baisse de l'activité enzymatique du métabolisme oxydatif (citrate synthétase, 3-hydroxyacétylCoAdéshydrogénase, succinate déshydrogénase...) a été mise en évidence, aboutissant à une perturbation importante du métabolisme oxydatif du muscle strié, à l'effort, entraînant l'apparition précoce d'une acidose intracellulaire, d'une baisse rapide de la phosphocréatine, et d'une augmentation rapide des phosphates inorganiques, qui traduisent la diminution des capacités oxydatives du muscle squelettique. Ces anomalies semblent en rapport étroit avec l'inactivité physique chronique des patients et le manque d'entraînement. Elles régressent lors des programmes de réentraînement physique.

4.8.5 Appareil digestif

La baisse de débit splanchnique implique une hyposthénie et une dyspepsie (24% du débit total chez le sujet normal contre 17% en cas d'IC).

Il existe une insuffisance de sécrétion des sucs digestifs, et la stase hépatique influence les pressions portales.

Il apparaît une inappétence, avec des repas suivis de nausées et de ballonnements. L'anorexie relative favorise alors la cachexie cardiaque, et retentit sur le psychisme des patients.

Dans les IC évoluées, il existe parfois des signes de dénutrition, avec hypoprotidémie, qui peut aggraver les oedèmes périphériques de rétention hydrosodée et de l'hypertension veineuse, par baisse de pression oncotique.

4.8.6 Circulation coronaire

Indépendamment de toute pathologie coronaire, la perfusion myocardique dépend de l'augmentation de la durée de relaxation et de la persistance d'une tension pariétale élevée en diastole.

La perfusion coronaire est maximale 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.

En IC, le myocarde consomme beaucoup plus d'oxygène, à débit égal, que le sujet sain, par l'augmentation de la précharge et la tachycardie, qui tend à compenser la faiblesse du débit systolique. S'il y a insuffisance coronaire, les épisodes d'ischémie aggravent la situation décrite, au même titre qu'une fibrillation auriculaire rapide.

4.8.7 Evolution vers l'IC congestive

L'objectif essentiel de tous les systèmes intervenant sur l'appareil cardio-circulatoire est de maintenir la pression artérielle au niveau optimal. Dès qu'il y a des modifications de pression ou de volume, les barorécepteurs carotidiens et aortiques, rénaux, et les volorécepteurs auriculaires transmettent l'information à des systèmes de régulation, neuro-hormonaux, qui agissent instantanément.

Quand on passe à la chronicité, la régulation hormonale devient inappropriée, et les débordements conduisent à la rétention hydrosodée et aux oedèmes. Cette décompensation est également favorisée par l'augmentation des pressions dans les compartiments en amont des cavités défaillantes: poumons pour le cœur gauche, et réservoir veineux systémique pour le cœur droit.

4.9 PHYSIOPATHOLOGIE PERIPHERIQUE

4.9.1 Rétention hydrosodée

Elle définit l'insuffisance cardiaque congestive.

La rétention hydrosodée se traduit cliniquement par des oedèmes périphériques, voire un tableau d'anasarque. Ces signes traduisent une augmentation du volume extracellulaire, avec la prise de poids.

Le sodium est le principal élément responsable de la pression osmotique extracellulaire; le contrôle du volume extracellulaire passe par la régulation de la balance sodée, et celle-ci est presque exclusivement rénale.

La rétention hydrosodée s'observe aussi bien pour un bas débit que pour un débit élevé.

4.9.1.1 Mécanismes

Les IC à bas débit sont associées à une augmentation de volume hydrique et du Na⁺ échangeable, lequel est essentiellement extracellulaire. Le volume plasmatique augmente. Au niveau rénal, la filtration glomérulaire est réduite, mais dans une proportion moindre de la baisse du flux plasmatique rénal, effondré par la conjugaison de la baisse du débit cardiaque et de la vasoconstriction. Le résultat est une augmentation de la fraction de filtration. La vasoconstriction est donc plus marquée sur la vascularisation efférente que sur l'afférente.

Dans les IC à débit élevé, on retrouve le même tableau. Bien que le débit cardiaque soit normal, la balance hydrosodée, les anomalies rénales et neuro-hormonales sont identiques aux IC à bas débit. Les oedèmes qui apparaissent sont liés à la diminution des résistances périphériques, souvent secondaires à une hypercapnie (CPC), ou à une diminution de viscosité (anémie).

Le *primum movens* de la rétention hydrosodée n'est donc pas la baisse du débit cardiaque, mais la perception par l'organisme, d'une menace d'effondrement de la pression artérielle, donc une modification de la volémie artérielle efficace, entité non-mesurable déterminée par la pression de remplissage artérielle et par la capacité vasculaire artérielle. Cette volémie est modifiée dans les IC à bas débit, où le sang s'accumule en amont du ventricule déficient, et dans les IC à débit normal, où les résistances périphériques sont effondrées et la capacité vasculaire augmentée.

4.9.1.2 Récepteurs de volémie artérielle efficace

Des récepteurs renseignent le rein sur toute menace de chute de pression artérielle et déclenchent la rétention hydrosodée. Ils sont plusieurs et certains ne fonctionnent pas normalement dans l'IC, du fait du remodelage cardiaque et vasculaire.

Des récepteurs à bas débit situés dans les oreillettes, et dans le ventricule droit, sont particulièrement distensibles et très sensibles aux variations de pression. La distension auriculaire a deux effets:

- L'activation d'un arc réflexe passant par l'hypothalamus permettant une vasodilatation et une diurèse.
- L'activation de la libération *in situ* de facteur atrial natriurétique.

La fibrose auriculaire peut rendre ces récepteurs moins efficaces. Le remodelage modifie le système, car dans toute surcharge cardiaque mécanique, il y a induction de l'expression du gène codant pour l'ANP dans le ventricule surchargé, celui-ci se comportant comme un récepteur.

Une baisse de pression artérielle désactive les barorécepteurs du sinus carotidien et de l'arc carotidien, récepteurs à haut débit, inhibant le système parasympathique et activant le système sympathique, en particulier au niveau rénal. Il existe des anomalies de ces récepteurs dans l'IC, à cause des changements de compliance vasculaire.

Au niveau rénal, il existe des barorécepteurs dans les cellules juxta-glomérulaires et des récepteurs sensibles au sodium dans la macula densa. Ils activent le système rénine-angiotensine-aldostérone.

4.9.2 Généralités sur les systèmes neuro-hormonaux

L'activation neuro-hormonale est devenue une des caractéristiques majeurs de l'insuffisance cardiaque chronique.

Son rôle est important, non seulement dans la compréhension de la physiopathologie de l'IC, mais aussi dans le pronostic de la maladie. Les progrès décisifs des vingt-cinq dernières années, dans la thérapeutique de la maladie, et concernent des médicaments interagissant sur les principaux systèmes neuro-hormonaux, et tout n'a pas encore été exploité, ni expliqué...

La mise en jeu de ces systèmes neuro-hormonaux fait suite à la baisse de débit cardiaque et de débit dans les autres organes périphériques, ainsi qu'à la dilatation cavitaire et à l'augmentation des pressions de remplissage. Cette activation neuro-hormonale est initialement un mécanisme compensateur destiné à maintenir la pression de perfusion des organes vitaux. Mais à long terme, la plupart de ces systèmes ont des effets délétères:

- Augmentation de la postcharge et du travail cardiaque secondaire à une vasoconstriction trop importante.
- Apparition de signes congestifs liés à une rétention hydrosodée excessive.

Par contre, il apparaît que certains systèmes viendraient moduler les effets délétères des premiers, comme la libération de facteur atrial natriurétique (ANP) en réponse à l'élévation de la pression auriculaire, entraînant l'augmentation de l'excrétion hydrosodée et une vasodilatation.

Ceci préfigure un état d'équilibre entre systèmes vasoconstricteurs et systèmes vasodilatateurs, mais il apparaît que les premiers sont prééminents sur les seconds.

4.9.3 Systèmes neuro-hormonaux vasoconstricteurs

4.9.3.1 Système adrénergique

L'augmentation du tonus adrénergique caractérise pour partie l'évolution de l'insuffisance cardiaque chronique, avec augmentation des décharges catécholaminergiques.

Le reflet de cette augmentation de tonus sympathique, en partie surestimée, est le taux de noradrénaline plasmatique accru au cours de l'évolution de l'IC.

C'est une activation précoce dans la maladie, activée par la baisse de la pression artérielle, enregistrée au niveau des barorécepteurs aortiques et sino-carotidiens.

Son action principale est inotrope et vasoconstrictrice, mais il existe aussi une vasoconstriction veineuse, une augmentation de la libération de rénine, par vasoconstriction juxta-glomérulaire.

L'augmentation des taux plasmatiques de noradrénaline est un index pronostique de première importance dans l'IC, mais il faut y apporter quelques bémols; si l'activation à court terme du système sympathique est un facteur de l'homéostasie circulatoire, l'activation au long cours, chez des patients avec une dysfonction ventriculaire, aggrave la pathologie. La déplétion tissulaire en noradrénaline évolue en parallèle de l'augmentation des concentrations plasmatiques, phénomène paradoxal dû à une anomalie de captation de la noradrénaline par le

myocarde défaillant, associée à l'élévation de la concentration dans la fente synaptique, et à une réduction de la réserve neuronale.

Les altérations cellulaires de la transduction du signal bêta-adrénergique se caractérisent par la réduction des récepteurs bêta-1 (down regulation), et par la présence d'une anomalie constante du couplage récepteur-protéine G-adénylate cyclase.

Par ailleurs, la noradrénaline favorise la dysfonction et la nécrose myocytaire, in vitro. Son action sur les récepteurs bêta va créer une surcharge calcique, qui dépend de l'AMP cyclique, et qui favorise nécrose et apoptose. Cette dysfonction cellulaire est également associée à des anomalies de fonction mitochondriale, à une activation excessive de calcium ATPase, ce qui aboutit à une déplétion en phosphate, riche en énergie.

Les effets chronotrope et inotrope positifs de la stimulation adrénergique augmentent la consommation en oxygène du myocarde, et favorisent l'excès de dépense énergétique.

L'adaptation de la micro-circulation coronaire est insuffisante, et fait apparaître une ischémie, latente au niveau sous-endocardique.

L'activation au long cours provoque des arythmies, par surcharge calcique, fuite calcique extracellulaire, et par augmentation de l'automatisme.

Associée aux stimulations des autres systèmes hormono-peptidiques, la stimulation sympathique participe au remodelage ventriculaire, et accélère ainsi le cours de l'IC.

La noradrénaline agit en stimulant les récepteurs bêta-adrénergiques myocardiques, entraînant une augmentation de la fréquence cardiaque et de la contractilité, mais, en raccourcissant la diastole, le remplissage ventriculaire passif se réduit, et la distension ventriculaire n'est pas optimale.

Dans l'IC congestive, les modifications du système bêta-adrénergique-AMP cyclique sont:

- La dérégulation des récepteurs bêta.
- Le découplage récepteurs-adénylate cyclase.
- La diminution d'activité de l'adénylate cyclase.
- L'augmentation de concentration des protéines G inhibitrices.

La conjonction de toutes ces anomalies peut expliquer la faible amplitude des courants calciques observée dans le myocarde défaillant. Le degré de dérégulation des récepteurs bêta et la diminution de leur densité sont primordiaux dans les cardiomyopathies primitives. Le rapport bêta-1/bêta-2 passe de 80/20 à 60/40 (diminution de 60% de ces récepteurs dans l'IC avancée), de telle façon que les effets inotropes des récepteurs bêta-2 deviennent primordiaux. Ce phénomène n'est pas dû à l'augmentation des catécholamines circulantes, mais à une diminution de l'ARNm codant pour le récepteur bêta.

De plus, il existe un découplage du système de signalisation (découplage de 30% pour les récepteurs restants), qui fait que, même si les récepteurs sont stimulés, l'effet inotrope positif est moins important que prévu. Et ce phénomène n'est pas compensé par une augmentation de stimulation alpha. Le découplage du système de signalisation passe par l'activation d'une kinase spécifique (bêtaARK), qui permet le transfert d'un groupement phosphate sur le site de phosphorylation COOH terminal du récepteur, et qui induit une augmentation de l'affinité des récepteurs bêta aux arrestines, responsables du découplage. La configuration moléculaire du récepteur est modifiée de telle façon que le couplage avec la protéine G n'est plus optimal. La récupération de la sensibilité du récepteur ne peut se faire que par la présence d'une phosphatase permettant de détacher le groupement phosphate. Ce mécanisme est rapide, mais intervient également sur la désensibilisation à long terme observée dans l'IC. La désensibilisation à long terme peut être associée à une internalisation du récepteur, à sa séquestration, voire à sa dégradation lysosomiale.

La phosphorylation des bêta-récepteurs par la protéine kinase A implique une désensibilisation physiologique qui sert de mécanisme rétroactif en cas d'augmentation

excessive de l'AMP cyclique et d'activation des protéines kinases comme on le rencontre dans les arythmies sévères.

Ce cercle vicieux évoluant, la noradrénaline, même avec un taux plasmatique croissant, a de moins en moins d'effet sur les récepteurs, et donc sur la contractilité myocardique (down regulation).

Enfin, la noradrénaline agit au niveau périphérique sur les récepteurs alpha, artériolaires et veineux, entraînant une vasoconstriction artériolaire qui augmente la postcharge, et une vasoconstriction veineuse qui augmente la précharge, tous facteurs dont la conséquence est la déstabilisation du myocarde défaillant.

4.9.3.2 Système rénine-angiotensine-aldostérone

Deuxième système essentiel dans la physiopathologie de l'IC, il est activé par un mécanisme rénal. La diminution de perfusion rénale, et donc de l'artérole afférente glomérulaire, aggravée par l'action vasoconstrictrice de la noradrénaline, aboutit à l'augmentation de libération de rénine plasmatique (également favorisée par la prise de diurétiques et le régime désodé). Ce processus enclenche le SRAA, et va avoir des conséquences néfastes au long cours, sur le myocarde défaillant.

L'augmentation d'activité du SRAA va provoquer un remodelage ventriculaire et vasculaire, par hypertrophie; rénine, angiotensine et aldostérone favorisent la progression de la fibrose interstitielle. Il existe une grande sensibilité de ce dysfonctionnement au traitement antagoniste, ce qui semble confirmer que la majorité des signes et symptômes de l'IC est due à cette activation neuro-hormonale intermittente, secondaire à la réduction de débit cardiaque.

Pourtant, à l'effort, l'inhibition du SRAA n'empêche pas l'augmentation de l'HTAP, génératrice de dyspnée, voire d'OAP. Mais en retardant l'hypertrophie et la dilatation du V.G., ainsi que le risque d'arythmie ventriculaire par réduction des troubles ioniques, le traitement inhibiteur peut améliorer la qualité de vie, la morbidité et le pronostic vital.

Si le SRAA a été reconnu très tôt comme un des systèmes responsables de l'activation neuro-hormonale délétère, les déterminants de ce rôle sont restés longtemps dans l'ombre: on pouvait ainsi avoir une IC sévère sans stigmates majeurs d'une activité intense du SRAA.

D'abord, le dosage de l'activité rénine plasmatique peut être sous-estimé, dans l'IC sévère, par le mécanisme de l'insuffisance hépatocellulaire; de plus, les dosages plasmatiques ne reflètent que partiellement l'activation globale du système.

Actuellement, on reconnaît que l'activation du SRAA est précoce dans l'histoire de la dysfonction du VG, mais plus tardive que celle du système sympathique. Les différents travaux réalisés sur les IEC (SOLVD, SAVE...) montrent que certains patients avec une dysfonction du VG n'ont pas une activité rénine plasmatique perturbée ou du moins très perturbée; c'est le cas des IC décompensées sous diurétiques. Dans l'étude SAVE, pour des patients sans IC ni traitement diurétique, noradrénaline et ANP avaient des taux plasmatiques élevés (avec une corrélation inverse de la valeur de la FE du VG), et, pour 50% d'ANP augmenté, on n'observait que 15% d'activité rénine plasmatique augmentée (idem pour aldostérone et vasopressine).

4.9.3.2.1 SRAA selon l'évolution de l'IC

Actuellement, il est admis que l'activation du SRAA est plus tardive que celle de l'ANP, du BNP, ou du système sympathique, et que cette activation est intermittente.

Elle est ainsi marquée lors des phases de décompensation, et s'atténue (voire disparaît) pendant un état de stabilité (rétrocontrôle négatif de la rétention hydrosodée sur le SRAA). Ainsi, en premier lieu, il y a activation rapide du système sympathique puis du SRAA, permettant ainsi le maintien du débit cardiaque et de la pression artérielle. Les barorécepteurs

artériels et auriculaires fonctionnent normalement, avec inhibition réactionnelle du système sympathique et libération des facteurs natriurétiques. Ceux-ci atténuent les effets vasoconstricteurs du système sympathique, ainsi que la composante sympathique du SRAA. L'hémodynamique est préservée, sans modifications notables des résistances vasculaires, ni de la balance hydrosodée. Dans un second temps, les barorécepteurs subissent une désensibilisation, et l'augmentation des pressions auriculaires ne permettent plus d'inhiber le système sympathique, ni de stimuler la sécrétion de facteurs natriurétiques. La vasoconstriction prédomine. Dans un troisième temps, l'augmentation de la charge à l'éjection du VG, avec désensibilisation des récepteurs bêta-adrénergiques myocardiques, va aggraver la fonction du VG les débits sanguins régionaux baissent, pour se concentrer sur les organes nobles. Au niveau rénal, cette baisse de débit entraîne la libération de rénine, la rétention sodée, et donc l'accroissement de la volémie. Enfin, dans une quatrième phase, la réduction plus importante de débit rénal augmente la libération de rénine, mais aussi de prostaglandines vasodilatatrices, qui vont préserver la filtration glomérulaire. Les facteurs natriurétiques ne sont plus efficaces, et ce sont les prostaglandines qui deviennent le facteur de vasodilatation essentiel.

4.9.3.2.2 Déterminants de l'activation de SRAA

- Stimulation bêta-adrénergique, d'autant plus importante que l'insuffisance circulatoire est sévère (richesse de l'appareil juxtaglomérulaire en terminaisons bêta-adrénergiques).
- Baisse de pression de perfusion de l'artériole afférente du glomérule. Comme le rein est très sensible à ces variations de pression, la pression de filtration va être maintenue par la mise en route du SRAA, avec une action directe de l'angiotensine II, associée à la libération d'aldostérone.
- Baisse du sodium au niveau du tube contourné distal (macula densa).

4.9.3.2.3 Interactions du SRAA avec les autres systèmes neuro-hormonaux

- Augmentation du tonus sympathique.
- Stimulation de la soif et de la sécrétion d'hormone antidiurétique.
- Augmentation de sécrétion d'ANP, de BNP (qui à l'inverse inhibent le SRAA).
- Augmentation de sécrétion de prostaglandines vasodilatatrices.
- Interactions avec les facteurs endothéliaux, myocardiques et vasculaires (NO...).
- Système de potentialisation des facteurs de croissance cellulaire.
- Sécrétion d'aldostérone.
- Stimulation de sécrétion d'endothéline.

4.9.3.3 **Arginine-vasopressine**

Hormone vasoconstrictrice et antinatriurétique, l'arginine-vasopressine (AVP) semble jouer un rôle moins important que les précédents systèmes, dans l'IC chronique⁷¹.

Les études expérimentales ont montré le rôle particulier de la vasopressine au niveau des différents territoires vasculaires, avec une action sur deux types de récepteurs (V-1 et V-2), qui vont régler la clairance de l'eau libre, au niveau rénal (V-2) et par la vasoconstriction (V-1). Si, en état basal, cette hormone puissamment vasoconstrictrice ne semble pas avoir de retentissement fonctionnel important, du fait de l'inhibition des autres systèmes neuro-

hormonaux vasoconstricteurs (SRAA et système sympathique), des modifications pathologiques peuvent modifier la sensibilité vasculaire vis-à-vis de la vasopressine ⁷².

Il semble que l'augmentation des taux d'AVP soit tardive (IC sévère) et hétérogène dans l'IC, mais il existe une corrélation positive entre l'élévation des taux plasmatiques de cette hormone et l'aggravation de l'IC (SOLVD). S'y associe une réduction de l'osmolalité plasmatique, sans baisse de l'AVP. Le taux redevient normal en cas de bas débit cardiaque ⁷³. Cette hormone, hypophysaire, joue un rôle de régulation du système sympathique, par effet central et action sur le baroréflexe.

Au niveau des récepteurs artériolaires périphériques, elle peut entraîner une vasoconstriction. Au niveau du néphron, elle entraîne donc une réabsorption d'eau au niveau des tubes distaux, à l'origine probable des hyponatrémies observées dans les formes sévères d'IC. Elle permet également la sécrétion de facteur VIII, joue un rôle dans l'agrégation plaquettaire, et a un effet mitogène tissulaire.

Mais il semble également qu'AVP peut avoir une action vasodilatatrice, dans d'autres territoires vasculaires, par l'intermédiaire de la voie du NO, et pour des récepteurs spécifiques, sur les cellules endothéliales vasculaires.

En tout cas, l'arginine-vasopressine est une hormone complexe dans son action, encore mal connue, les déterminants de la sécrétion sont aussi complexes. Si l'hyponatrémie est le principal stimulus de sécrétion hypothalamique, une diurèse forcée, des diurétiques, la sensation de soif, une baisse de TA, et surtout l'angiotensine II sont également des intervenants, comme la diminution de sensibilité des mécanorécepteurs...

4.9.3.4 Endothéline

4.9.3.4.1 Endothéline

L'endothéline est un peptide vasoconstricteur puissant, artériel et veineux, de la famille des cytokines, synthétisé au niveau de l'endothélium vasculaire. ET-1 provient d'un peptide inactif (38 acides aminés), la big-endothéline, qui subit un clivage enzymatique par une enzyme de conversion de l'endothéline, au niveau des cellules endothéliales et musculaires lisses ⁷⁴. La sécrétion d'ET-1 par l'endothélium est stimulée par de nombreux agents: thrombine, angiotensine II, arginine-vasopressine, cytokines pro-inflammatoires, ainsi que l'élévation des pressions de remplissage et l'augmentation des forces de cisaillement qui s'exercent au niveau de l'endothélium, réduction de la clairance du peptide, hypoxie. Son inhibition est due à la présence de NO, ou de facteurs natriurétiques. Les taux d'endothéline ET-1 sont augmentés dans l'IC ⁷⁵, et corrélés positivement à la gravité de celle-ci (stades III et IV de la NYHA); ils interviennent dans la vasoconstriction périphérique ⁷⁶. ET-1 est un marqueur fiable de mortalité, bien que le taux sérique ne reflète pas la production réelle du peptide ^{77 78}.

Ce peptide agit comme une hormone circulante et a aussi une action paracrine, par l'intermédiaire de deux types de récepteurs: ET-A et ET-B. ET-1 agit pour contrôler le tonus vasculaire, et la trophicité cellulaire. Il est doué d'une activité mitogène, avec augmentation de la prolifération des cellules endothéliales musculaires lisses. Il a une action inotrope positive, capable d'interagir avec le SRAA, et de réguler la sécrétion d'aldostérone, en dehors de l'action de l'angiotensine II (l'inhibition des récepteurs diminue les taux circulants d'aldostérone) ⁷⁹. La surexpression d'ET-1 est délétère, en déterminant localement une fibrose, une myocytolyse, et des vasospasmes.

4.9.3.4.2 Récepteurs de l'endothéline

Les études ont montré la différence entre les deux types de récepteurs: ET-A est à l'origine des effets cardiovasculaires d'ET-1, et médie la vasoconstriction, avec des effets directs sur la contractilité du myocyte, l'expression des protéines, donc le remodelage vasculaire et

cardiaque, et l'électrophysiologie. ET-B a un effet inverse, localement au niveau de l'endothélium, avec une vasodilatation médiée par l'expression de NO et de prostaglandines; mais cet effet semble variable en fonction du territoire vasculaire et de l'espèce animale; son rôle essentiel reste la régulation du système des endothélines, et la réduction de l'apoptose.

Enfin, l'endothéline participe également à la progression de l'IC par son interaction sur les autres systèmes, facilitant la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, et augmentant la synthèse d'aldostérone.

C'est devenu une voie thérapeutique de recherche essentielle, à la vue de son rôle dans la progression de l'IC, son effet vasoconstricteur, et ses interactions sur les autres systèmes neuro-hormonaux⁸⁰.

4.9.3.5 Conclusion

Toutes les hormones à activité vasoconstrictrice agissent dans le sens d'une rétention hydrosodée, permettant ainsi de maintenir une volémie efficace, et des pressions de remplissage du V.G, optimisant ainsi la précharge.

Si cette activation des systèmes neuro-hormonaux est bénéfique en permettant de préserver le débit sanguin des différents organes, elle se révèle vite excessive et délétère, par augmentation des contraintes imposées au VG, tant au niveau systolique que diastolique.

4.9.4 Couplage excitation-contraction et rôle du Ca⁺⁺

Les anomalies des protéines membranaires, qui surviennent dans l'IC, perturbent la perception et la transmission des messages extracellulaires dans le myocyte par le système transductionnel. Il existe un découplage des protagonistes; récepteur-protéine G-effecteur (canal ionique, adénylate cyclase, inositol triphosphate...). Deux messagers ont un rôle majeur à ce niveau: l'AMP cyclique et le calcium.

L'ion Ca⁺⁺ joue un rôle central dans la régulation de la contraction et de la relaxation. Ainsi, une hypocalcémie peut entraîner une IC, qui régresse sous perfusion calcique. L'augmentation du calcium ionisé sérique accroît la contractilité chez les patients en IC sévère, dans les cardiomyopathies, avec down regulation des récepteurs bêta-adrénergiques. Le myocarde des patients en IC terminale produit un potentiel d'action et une force anormalement prolongés, avec altération de la relaxation. Les mouvements intramyocytaires de calcium, mesurés par immunofluorescence, montrent un pic normal, mais un retour à la normale prolongé. Le myocyte hypertrophié contient autant de calcium qu'une cellule normale, mais la transition calcique est ralentie. La densité des canaux calciques est normale dans la cellule hypertrophiée, ce qui traduit une augmentation des canaux calciques dans chaque cellule. Par contre le courant calcique entrant ne représente que 10% des canaux calciques fonctionnels. L'intensité par cellule est accrue et l'activité des échanges Na⁺/Ca⁺⁺ est ralentie.

La libération de Ca⁺⁺ est plus lente à partir du système contractile, et la relaxation est ralentie, par diminution plus lente de l'entrée du calcium dans la cellule. Ces anomalies peuvent être responsables d'une dysfonction systolique et diastolique. Les explications sont biochimiques et électrophysiologiques. La dépression du courant calcique, avec diminution de l'amplitude et de la durée du potentiel d'action, diminution de la contraction, réduction de la densité des molécules de Ca⁺⁺ATPase, au niveau réticulaire, a un retentissement sur le recaptage de calcium et entraîne une surcharge de la diastole calcique. Une vésicule sarcoplasmique contient moins de molécules ATPasiques et pompe moins de calcium. La densité du phospholamban diminue aussi, ainsi que le système de relargage du calcium, les canaux à la ryanodine.⁸¹ Le reticulum endoplasmique est moins actif, restant équilibré en cas d'hypertrophie compensée.

Ces anomalies interviennent dans les troubles de relaxation et de remplissage, ainsi que dans la genèse des arythmies induites par une post-dépolarisation précoce.

On observe également une réduction de la quantité de chaleur tension-indépendante produite par le myocarde insuffisant, qui reflète l'énergie utilisée par le transport de Ca^{++} .

Le couplage excitation-contraction peut être estimé par étude de la réponse force-fréquence. Dans le myocarde normal, la force contractile s'accroît avec l'augmentation de la fréquence de stimulation, alors qu'elle est atténuée dans le myocarde défaillant. Les index de contractilité sont peu ou pas augmentés dans l'IC.

L'équilibre précaire des mouvements calciques est à la merci d'une surcharge intempestive de calcium, lors d'une agression ischémique, d'un stress, ou d'un traitement inadéquat.

La capacité du myocarde dilaté hypertrophique à générer une arythmie est due aux modifications électrophysiologiques, aux altérations de la conduction, à la désynchronisation des périodes réfractaires, et aux troubles de l'automatisme et de la stimulation adrénergique.

4.9.5 Systèmes neuro-hormonaux vasodilatateurs

4.9.5.1 Généralités

Parallèlement aux précédents, les systèmes vasodilatateurs sont activés, pour répondre par un mécanisme compensateur à la vasoconstriction.

Ces systèmes sont activés précocement, plus tôt que certains systèmes vasoconstricteurs et permettent une vasodilatation systémique, avec, au niveau rénal, excrétion hydrosodée accrue. Mais ils sont vite débordés par les effets des systèmes vasoconstricteurs.

4.9.5.2 Facteurs natriurétiques

Découverts au début des années 1980, les peptides natriurétiques font du cœur un organe endocrine, ressentant les variations de pression et de son volume.⁸²

Le cœur est une pompe qui régule les paramètres hémodynamiques, en excrétant des peptides natriurétiques, auriculaire (ANP) et cérébral (BNP).⁸³

Leur action va s'exercer sur le rein, le cerveau, et le système nerveux central, ainsi que sur le cœur. C'est un axe important de la thérapeutique, mais également diagnostique, pour l'HTA et l'IC.

L'activation de ce système est un phénomène neuro-hormonal de compensation des dysfonctions ventriculaires, au stade précoce, préservant l'équilibre hydrosodé et limitant l'activation des systèmes vasoconstricteurs. Il doit freiner la progression de la dysfonction du V.G. et de l'IC⁸⁴.

4.9.5.2.1 Système des peptides natriurétiques

Les peptides natriurétiques sont un groupe de peptides de structure voisine, mais génétiquement distincts, et avec des actions diverses sur l'homéostasie cardiovasculaire, rénale et endocrine.

Seuls, les facteurs, ou peptides, natriurétiques atrial et cérébral (ANP et BNP) sont excrétés par les cellules myocardiques, mais il existe également un peptide natriurétique de genèse endothéliale (CNP).

Le mécanisme d'action de ces peptides est la liaison à un récepteur, qui, par l'intermédiaire de la GMP cyclique, devient le médiateur de la vasodilatation, de la natriurèse, de l'inhibition de la rénine, avec des propriétés lusitropes. Ces peptides sont dégradés au niveau rénal vasculaire et pulmonaire par des endopeptidases neutres.

La caractéristique de l'IC chronique est l'élévation précoce des taux circulants d'ANP et de BNP, secondaire à l'augmentation des volumes et pressions intracardiaques, qui induisent une synthèse cardiaque et une libération rapide. Y participe également l'étirement myocytaire, en

particulier pour ce qui concerne la sécrétion de BNP, essentiellement produite par les myocytes du V.G., et reflet de la contrainte transmurale.

4.9.5.2.2 Activités du système

Les peptides natriurétiques vont alors réguler le bilan hydrosodé, en inhibant l'activité du système sympathique, du S.R.A.A., et de l'hormone antidiurétique. ANP se comporte comme un véritable facteur anti-angiotensine II. L'action vasculaire endocrine s'explique par la diminution de synthèse de rénine par les cellules juxta-glomérulaires, et par l'inhibition de production corticosurrénale d'aldostérone. Les deux peptides inhibent la synthèse hypothalamique de vasopressine et s'opposent à ses effets périphériques sur la réabsorption de l'eau libre.

Les effets biologiques sont secondaires à la stimulation des récepteurs couplés à la guanylate cyclase et à l'augmentation du GMP cyclique intracellulaire. L'effet vasorelaxant ne se produit que s'il existe une vasoconstriction induite par les catécholamines et l'angiotensine II. La sécrétion de rénine est freinée, grâce à l'augmentation de la GMP cyclique intracellulaire, et, par ces mêmes voies de transduction, il y a diminution du calcium libre intracellulaire, au niveau des cortico-surrénales, avec réduction de la sécrétion de l'aldostérone.

Dans l'IC, les taux de peptides sont précocement augmentés, et reflètent la contrainte transmurale subie par le myocarde. Le dosage rapide de BNP est devenu un élément majeur de dépistage des formes atypiques de la pathologie, avec une sensibilité excellente et une bonne spécificité (valeur prédictive négative avoisinant les 95%).

Par contre, il existe une perte d'activité rénale des peptides natriurétiques, probablement liée à la désensibilisation des récepteurs, à cause de leurs concentrations élevées, comme l'atteste la diminution de la réponse à la GMP cyclique observée dans l'IC congestive. Il peut s'agir également d'anomalies de transmission du signal en aval de la guanylate cyclase. Il s'agit plus d'une réponse atténuée aux peptides natriurétiques, que d'une baisse de leur synthèse ou de leur libération. Cette baisse d'activité est majeure au niveau rénal, par rapport au niveau vasculaire, où du peptide exogène entraîne les modifications hémodynamiques attendues (par baisse des résistances périphériques). Cette baisse d'activité est le fait de l'ANP, car, pour BNP, l'activité semble se maintenir de façon plus prolongée.

4.9.5.2.3 Action rénale

L'effet rénal est double : hémodynamique et tubulaire.

L'augmentation du débit rénal causé par ces peptides n'est pas aussi prolongée que l'effet natriurétique. C'est une vasodilatation de l'artère afférente du glomérule, avec vasoconstriction de l'artère efférente, entraînant une élévation de la pression intra-glomérulaire, et augmentant la filtration.

Il existe aussi une action tubulaire, avec l'inhibition des effets de l'angiotensine II et de la vasopressine.

4.9.5.2.4 Effets cardiovasculaires

Il existe une réduction des résistances systémiques, avec une baisse de la pression artérielle, par le biais de l'activation des barorécepteurs.

Il se produit une réduction de précharge, par la débâcle hydrosodée et l'augmentation de la capacitance veineuse. La réduction de tonus sympathique est un facteur également essentiel.

Les deux peptides ont un effet inhibiteur de la prolifération cellulaire dans la paroi artérielle, ce qui peut être un axe de recherche thérapeutique intéressant pour la resténose coronaire et la prévention du remodelage dans l'HTA.

4.9.5.2.5 Effets sur le SNC et les systèmes neuro-hormonaux

Les peptides natriurétiques réduisent le tonus sympathique, inhibent la sécrétion de vasopressine et d'ACTH. Ils interagissent sur d'autres systèmes et sont antagonistes physiologiques du S.R.A.A. ils inhibent la sécrétion de rénine, en réduisant l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et en freinant la sécrétion d'aldostérone. Ils freinent également la sécrétion d'endothéline, réduisent les concentrations de noradrénaline, et la tachycardie réflexe. La dénervation sympathique rétablit les effets rénaux et hémodynamiques de l'ANP quand ceux-ci s'épuisent.

4.9.5.2.6 Peptides natriurétiques et diagnostic

Ces derniers ont, à l'heure actuelle, un intérêt primordial dans le dépistage des dysfonctions atypiques du V.G., ou asymptomatiques, en raison des possibilités de dosage précoce. Ce sont de bons marqueurs de la dysfonction du V.G. leur activation précoce est un processus protecteur, retardant la progression de la pathologie, par son action rénale, vasculaire et humorale.

Dans SOLVD, bras prévention, on note une élévation des concentrations d'ANP avant l'activation du S.R.A.A. Cette activation précoce peut avoir un rôle compensateur des altérations de la fonction V.G. Ainsi, dans les dysfonctions expérimentales, la réponse de l'ANP est totale et non altérée. L'antagonisme de l'ANP entraîne une réduction de l'excrétion sodée, de la filtration glomérulaire et une augmentation de la réabsorption.

Si le diagnostic d'IC peut être difficile en cas de symptomatologie modérée ou non conventionnelle, la valeur prédictive des dosages de BNP est importante : le seuil de 100 pg/ml de BNP permet d'obtenir une sensibilité de 85% avec une spécificité diagnostique de 90%. La valeur prédictive négative est excellente (28% pour 70 pg/ml). Le diagnostic peut se faire aussi bien pour les atteintes systoliques que diastoliques. Les sujets indemnes de dysfonction V.G. sont toujours sous 80 pg/ml de BNP.

Il existe également une valeur significative avec les pressions télédiastoliques du V.G. Ceci s'explique par l'augmentation de pressions intraventriculaires gauches qui est un stimulus essentiel de la sécrétion de BNP.

Ainsi, BNP est considéré à ce jour comme le meilleur outil diagnostique dans les formes atypiques d'IC, dont les formes diastoliques.

La corrélation mortalité et BNP est excellente ($p < 0,001$), comme avec la F.E. du V.G. $< 40\%$, la cardiopathie ischémique et le sexe masculin.

4.9.5.3 **Prostaglandines vasodilatatrices.**

Il a été démontré une relation existant entre S.R.A.A. et les prostaglandines vasodilatatrices, par l'intervention du système des bradykinines. Le taux de ces prostaglandines augmentent dans l'IC, particulièrement pour PG E2, PG I2 et PG F. Leur synthèse est rénale, et leur action, locale, servant à protéger la microcirculation glomérulaire de la vasoconstriction : elles sont synthétisées au niveau des artérioles des glomérules et des tubes collecteurs, et jouent donc un rôle inhibiteur de la vasoconstriction locale, en permettant la vasodilatation de l'artériole glomérulaire afférente, et en agissant au niveau du transport de sodium (rôle de l'hyponatrémie).^{85 86}

Si cette action peut paraître négligeable chez le sujet sain, elle prend de l'importance dans l'IC, à cause de l'accroissement de leur production locale.

Enfin, il est à noter que, dans l'HTAP fixée, la perfusion de ces prostaglandines entraîne une baisse non négligeable de la pression artérielle pulmonaire, ce qui diminue la défaillance cardiaque droite, souvent associée à la défaillance cardiaque gauche.

L'inhibition de la dégradation des prostaglandines par les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut donc représenter une voie thérapeutique accessoire.

4.9.6 Dysfonction endothéliale et NO

L'endothélium vasculaire est considéré depuis longtemps comme un organe à part entière, et un véritable système tissulaire, aux vues des nombreuses activités chimiques, physiologiques et physiopathologiques qui y prennent naissance. C'est la plus vaste couche tissulaire de l'organisme, siège d'une intense activité comprenant:

- Le contrôle du tonus vasculaire (vasoconstriction et vasodilatation).
- Le contrôle de la coagulation et de la fibrinolyse.
- La captation et le relargage des fractions lipidiques.

Parmi toutes ces fonctions, un composé chimique ressort, cadre d'intérêts de nombreuses études expérimentales : le monoxyde d'azote NO, ou oxyde nitrique. Ce composé chimique est synthétisé au niveau endothélial, à partir d'un acide aminé, la L-arginine, grâce à une enzyme, la NO synthétase (NOs), que l'on retrouve dans les cellules endothéliales et inflammatoires.⁸⁷ Cette libération de NO est provoquée par plusieurs substances, les E.D.R.F., endothelin derived relaxing factors. Le NO entraîne localement, en fonction des cibles cellulaires rencontrées, la relaxation des cellules musculaires lisses, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la modulation de la transmission neuronale. Il entraîne la génération de GMP cyclique, son second messenger, dont le principal effecteur est une protéine kinase GMPc-dépendante. Celle-ci favorise la relaxation des fibres musculaires lisses. Le monoxyde d'azote provoque donc une dilatation artério-veineuse puissante, en permettant l'augmentation du GMP cyclique intracellulaire, ce qui fait diminuer la concentration intracellulaire de calcium. Les médiateurs de cette réaction sont chimiques (acétylcholine, bradykinine, histamine...) ou physiologiques (tachycardie, augmentation du flux sanguin...), ou mécanique (distension de la paroi artérielle).⁸⁸

Ischémie ou vasodilatation des extrémités induites par l'exercice sont atténuées dans l'IC, par un mécanisme particulier : la dysfonction endothéliale. Cette dysfonction endothéliale est inconstante, et joue un rôle essentiel dans la désadaptation vasculaire à l'effort. Les travaux expérimentaux ont montré le rôle délétère de cette dysfonction endothéliale, dans l'IC chronique et le déficit en NO explique donc en partie la vasoconstriction rencontrée dans l'IC avancée. Les mécanismes responsables de ce processus sont l'altération fonctionnelle de la cellule endothéliale, la carence en L-arginine, l'activité anormale de NO synthétase, le défaut de libération ou la dégradation rapide du facteur de relaxation dérivé de l'endothélium, NO. La dysfonction des systèmes vasodilatateurs est présente dans les formes évoluées de l'IC, avec implication du NO, comme de l'endothéline et des diverses cytokines. Les cytokines interviennent dans la dysfonction endothéliale, en favorisant la production de radicaux libres oxygènes, augmentant le stress oxydatif et accélérant le catabolisme du muscle strié squelettique.⁸⁹ Dans l'IC, l'élévation d'angiotensine II et d'aldostérone, ainsi que de la noradrénaline, diminue la production de NO EDRF-dépendant, mais d'autres NO synthétases sont indépendantes de l'endothélium, et restent sensibles à l'action des dérivés nitrés (véritables donneurs de NO).

La dysfonction endothéliale est réversible avec le traitement I.E.C., donneur de NO, ou l'entraînement physique. La réponse aux vasodilatateurs endothélium-dépendants est réduite, et peut être restaurée par l'administration de L-arginine, précurseur de NO issu de l'endothélium.

4.9.7 Modifications de la paroi vasculaire

Le contenu sodique de la paroi endothéliale est augmenté au cours de l'IC, et contribue à la rigidité, à l'épaississement et à la compression des parois vasculaires, ce qui augmente les résistances vasculaires. Ce processus va donc contrarier la vasodilatation normale à l'exercice. Dans l'IC, les veines distales subissent également une vasoconstriction secondaire à l'activité du système nerveux sympathique et à l'action des vasoconstricteurs circulants

(noradrénaline, angiotensine II...), et cette veinoconstriction déplace la masse sanguine vers le cœur et les poumons, et, est un facteur de thrombose veineuse.

4.9.8 Dysfonction du baroréflexe

Le dysfonctionnement du baroréflexe joue un rôle important dans l'insuffisance cardiaque, et contribue à l'activation neuro-hormonale, délétère à long terme⁹⁰.

Les barorécepteurs sont des structures localisées essentiellement au niveau de la bifurcation carotidienne et de la crosse de l'aorte (barorécepteurs à haute pression), et dans les cavités cardiaques et les vaisseaux pulmonaires (barorécepteurs à basse pression).

Des influx nerveux efférents inhibiteurs en partent, vers le centre vasomoteur bulbaire, entraînant une inhibition du tonus sympathique et une majoration du tonus vagal. Ces afférences varient en quantité en fonction des pressions de remplissage et de la tension artérielle⁹¹.

Chez l'insuffisant cardiaque, au niveau des barorécepteurs, il existe une hyperactivité de la Na⁺K⁺ATPase membranaire, entraînant une hyperpolarisation, donc une élévation du seuil de décharge des cellules.

La dysfonction des barorécepteurs cardio-pulmonaires et artériels entraîne:

- L'augmentation des décharges sympathiques centrales, ce qui participe à l'élévation du taux de noradrénaline circulant, et donc diminue la densité et l'affinité des bêta-récepteurs adrénergiques.
- La libération de vasopressine, responsable d'une vasoconstriction, plus ou moins importante selon les territoires, et d'une rétention d'eau, avec renforcement du tonus sympathique d'origine central.
- La stimulation de la sécrétion de rénine.

La restauration du bon fonctionnement du baroréflexe, rôle dévolu aux digitaliques, contribue à améliorer l'état fonctionnel et le statut clinique, par accroissement du flux sanguin rénal, de la diurèse, contribuant à la diminution de la rétention hydrosodée. Elle améliore ainsi le pronostic de morbi-mortalité.

4.9.9 Conclusion

L'IC est une pathologie complexe, loin du modèle cardio-rénal, ou du modèle hémodynamique, décrits il y a quelques dizaines d'années. La compréhension de la physiopathologie des systèmes neuro-hormonaux, ou humoraux, en prouve la complexité.

Parmi tous ces systèmes décrits in supra, les deux principaux sont vasoconstricteurs, et, si leur mise en route permet une hémodynamique stable à court terme, les effets délétères au long cours l'emportent et en font des substances toxiques pour le myocarde, déstabilisant puis aggravant la maladie.

Depuis quelques années, on a compris que la maîtrise de l'évolution de l'IC passe, en partie, par la maîtrise des mécanismes neuro-hormonaux ; tant pour la composante congestive que pour la simple dysfonction de V.G. C'est ainsi que sont nés les grands essais de morbi-mortalité sur les thérapeutiques antagonistes de ces substances hormono-peptidiques.

4.10 CONCEPTS RECENTS

4.10.1 Kinines et Insuffisance cardiaque

4.10.1.1 Genèse

Si les IEC bloquent la transformation d'angiotensine I en angiotensine II, permettant une réduction de morbi-mortalité, ils inhibent également la dégradation de kinines, avec accumulation de bradykinines. Le rôle de ces dernières n'est pas toujours mis au grand jour dans l'IC chronique, indépendamment de la présence ou non d'IEC

Les kinines, comme la kallidine, sont libérées à partir du kininogène, par des kininogénases, dont les kallicroïnes plasmatiques et tissulaires, et sont détruites par des kininases, dont l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et l'endopeptidase neutre (NEP) sont des analogues structuraux. Bradykinine et kallidine sont vasodilatatrices et natriurétiques, et elles agissent également sur la production de prostaglandines vasodilatatrices. Ainsi, l'inhibition de ces kininases entraîne une accumulation de bradykinines, et celles-ci sont actives, grâce à deux récepteurs (BK-1 et BK-2). BK-1 est exprimé en cas de lésion tissulaire, et il est à l'origine du processus inflammatoire et de la perception douloureuse induite par les kinines. BK-2 transmet les effets cardiovasculaires des kinines.

4.10.1.2 Bradykinine et régulation de vasomotricité

La stimulation de BK-2 entraîne l'activation de la NO-synthase endogène, ce qui implique une production de NO qui s'oppose aux effets vasoconstricteurs et trophiques de l'angiotensine II. Sous IEC, ou sous ARA II, l'administration de bradykinines en IV induit une vasodilatation.

En cas d'IC, la régulation vasomotrice fine, dépendant de NO et de bradykinine, est altérée, avec des conséquences cliniques et thérapeutiques.

4.10.1.3 Bradykinine et régulation de la fonction cardiaque

L'existence d'un système kallicroïnes-kinines tissulaire myocardique est réelle, et la libération de kinine entraîne une action autocrine et paracrine régulant la fonction cardiaque. L'effet protecteur des kinines est relancé par l'observation de l'inhibition transitoire de production d'angiotensine II par les IEC, avec des effets bénéfiques qui perdurent au-delà du retour à la normale des taux plasmatiques et tissulaires d'angiotensine II. Ceci est dû en grande partie à la production du peptide par des voies alternes de synthèse (chymases...).

L'effet bénéfique des IEC au long cours implique la présence de kinines, et à l'augmentation des taux circulants et tissulaires de bradykinine.

L'effet anti-hypertenseur des IEC implique également les bradykinines. L'effet sur l'amélioration de la relaxation du VG est bradykinine-dépendant et NO-dépendant. La bradykinine atténue significativement le raccourcissement des cardiomyocytes ventriculaires in vitro, si ces cellules sont cultivées avec des cellules endothéliales donneuses de NO, explication qui renforce le lien existant entre bradykinine et NO.

En fait, dans des situations pathologiques données, SRAA et système kallicroïnes-kinines sont activés simultanément, et la bradykinine doit protéger des effets délétères du SRAA.

4.10.1.4 Bradykinine et SRAA

Dans la régulation de la réabsorption sodée et de la fonction rénale, l'interaction entre SRAA et système kallicroïnes-kinines est évidente. L'activation du SRAA, lors de la déplétion sodée, entraîne une augmentation de production de bradykinine et de NO, par la stimulation du

récepteur AT-2 de l'angiotensine II. Afin de s'opposer à la vasoconstriction secondaire à l'activation du SRAA. Le rôle des récepteurs AT-2 dans la régulation de la voie des bradykinines est démontré, car l'addition d'un IEC et d'un ARA II n'affecte pas la voie de dégradation des kinines. Ceci explique aussi comment la régulation du système cardiocirculatoire est affinée.

4.10.1.5 Bradykinine et remodelage du VG

Les bradykinines sont impliquées dans le remodelage ventriculaire post-ischémique, élément d'évolution vers l'IC.

Dans l'ischémie aigue, les kinines sont libérées massivement par le myocarde, et semblent jouer un rôle protecteur: en administration intracoronaire, elles réduisent la taille de l'IDM.

Une étude expérimentale démontre une réponse incomplète des IEC en cas de déficience en kininogènes. Les IEC par contre ont un effet remarquable sur le remodelage du VG quand le système kallibréines-kinines est opérationnel. L'administration, après IDM, d'un antagoniste de BK-2, s'accompagne d'une augmentation du dépôt de collagène dans le tissu interstitiel, ce qui semble expliciter l'effet protecteur des kinines. Cependant, une étude démontre un effet délétère des bradykinines sur le myocarde en présence d'un excès d'angiotensine II.

4.10.1.6 Conclusion.

Dans des conditions physiopathologiques particulières, l'organisme bénéficie d'un système kallibréines-kinines intact, avec des conséquences sur la thérapeutique à venir et sur le renfort éventuel des autres voies neuro-hormonales (inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de l'endopeptidase neutre).

4.10.2 Cytokines et Insuffisance cardiaque

Les connaissances récentes des mécanismes physiopathologiques de l'IC ont permis de s'intéresser au rôle de l'inflammation et de l'activation du système immunitaire, impliquées dans la progression de la pathologie.

Les cytokines pro-inflammatoires interviennent dans la genèse du remodelage structural et fonctionnel du VG, mais aussi, dans l'évolution vers la cachexie de l'IC terminale. L'hypothèse du rôle des cytokines n'est pas encore totalement élucidée, et de nombreuses étapes de l'activation immunitaire dans cette pathologie complexe restent inconnues, mais elle est fondée sur de nombreuses expérimentations et constatations biologiques. Il en ressort que les cytokines, produites après un stress, ou suite à une lésion myocardique, exercent une toxicité directe ou indirecte sur le myocarde, exacerbant les anomalies hémodynamiques, facilitant l'apoptose, et accélérant l'évolution vers l'IC terminale^{92 93}.

4.10.2.1 Rappels

Les cytokines sont des protéines de bas poids moléculaire, exprimées par certaines cellules, en réponse à des stimulus variés, dont le principal semble être le stress. Actuellement, on considère que tous les types cellulaires sont compétents pour synthétiser ces molécules; ainsi, dans le myocarde, tumor necrosis factor (TNF-alpha), et les interleukines 1 et 6 (Il-1 et Il-6) sont exprimées par tous les types cellulaires, en réponse aux diverses agressions, et en dehors de toute activation de cellules immunocompétentes.

Les cytokines sont différentes des hormones par deux caractéristiques principales: la production par des cellules non spécifiques, et l'action locale, autocrine et paracrine (pour des concentrations standard). Leurs effets interviennent après liaison à des récepteurs spécifiques mais ubiquitaires, mais également par effet membranaire direct.

4.10.2.2 Physiopathologie

Les causes de surexpression de ces molécules sont encore mal élucidées:

- Cascade d'événements à point de départ hémodynamique, comme l'élévation des pressions de remplissage, des conditions de charge myocytaire, avec étirement excessif de la cellule, pouvant conduire à la biosynthèse de l'ARN m du TNF-alpha et de sa protéine. Les taux circulants élevés seraient le reflet de la surexpression par les myocytes lésés, soumis au stress prolongé.
- Hypoperfusion périphérique, conduisant à une production de cytokines extra-myocardique. L'hypoxie et la production de radicaux libres seraient à l'origine d'une cascade d'événements favorisant l'apoptose musculaire périphérique, avec accroissement de dysfonction endothéliale, ce qui crée un cercle vicieux avec l'hypoperfusion et la dysfonction du VG.
- Translocation bactérienne d'origine intestinale, liée à l'ischémie, et libérant des endotoxines, ce qui active le système immunitaire. C'est la théorie la plus controversée, car faisant intervenir le concept de congestion, qui ne semble pas intervenir dans la surexpression des cytokines.

4.10.2.2.1 TNF alpha

Cette cytokine a été mise en évidence d'abord à cause de son action anti-tumorale, mais ses activités biologiques sont nombreuses. Elle a une action cytotoxique et cytostatique, mais intervient également dans la croissance, la différenciation, et la fonction de nombreuses cellules.

In vivo, on retrouve une élévation de TNF-alpha dans les formes sévères de l'IC, en cas de poussées aiguës ou de manière plus prolongée. L'anorexie, la pyrexie, la cachexie, et l'activation de cellules immunocompétentes sont de son fait. TNF-alpha n'est pas exprimé dans le cœur normal, mais sa synthèse se réalise dans le myocarde défaillant. Ces effets surviennent après liaison à deux types de récepteurs membranaires: TNF R-1 et TNF R-2⁹⁴.

La libération extracellulaire de ces récepteurs peut neutraliser la bioactivité de TNF-alpha circulant, et représente une des voies thérapeutiques. Toutefois, au niveau cardiaque, il semble que l'on doit différencier l'activation de TNF R-1 dont les effets sont délétères, et TNF R-2 dont les effets semblent cardioprotecteurs⁹⁵. Le premier semble entraîner des effets inotropes négatifs, et apoptotiques, contrairement au second. L'évaluation est en cours, avec une possibilité thérapeutique de tampons biologiques contre les effets délétères du TNF-alpha.

Etanercept est un récepteur soluble qui vient d'être évalué, et qui agit en captant TNF-alpha circulant, et en prévenant son action au niveau de la surface des cellules myocardiques et du système circulatoire, bloquant le signal de la réponse inflammatoire induite par la cytokine et conduisant à la progression de l'IC.

4.10.2.2.2 Interleukines

Dans l'IC, on a retrouvé des taux circulants élevés de certaines interleukines, et l'expérimentation est en cours. Actuellement Il-1 et Il-6 sont les deux molécules mises en avant dans la pathologie. Il-1 est exprimée par des lymphocytes T activés et stimule l'activation macrocytaire, en situation de stress; les myocytes ischémiés la synthétisent également; son rôle semble être prépondérant dans la pathogénie de cardiomyopathies dilatées, en freinant l'hypertrophie myocytaire compensatrice. Il-6 est une molécule multifonctionnelle, jouant un rôle essentiel dans des phénomènes inflammatoires complexes; elle favorise la libération de peptides vasoactifs, possède un rôle protéolytique, et stimule l'expression d'autres cytokines, dont le TNF-alpha; il existe une interaction entre les effets

protéolytiques délétères de TNF-alpha et Il-6; in vitro, la surexpression d'Il-6 entraîne une dégradation protéique, avec atrophie musculaire, fonte musculaire et dilatation cardiaque. Il-1 et Il-6 participent à la dégradation irréversible de l'IC, et une élévation de leur taux plasmatiques est retrouvée, au fur et à mesure de la dégradation de la dysfonction ventriculaire ⁹⁶.

4.10.2.2.3 Cytokines et IC

Les effets délétères des cytokines pro-inflammatoires ont été amplement démontrés dans les études expérimentales, parallèlement à l'élévation des taux de TNF-alpha, des récepteurs R-1 et R-2, d'Il-1 et Il-6. Le TNF-alpha module immédiatement, ou de façon retardée la fonction du VG, avec des anomalies de contractilité associées.

SOLVD montre que pour des taux de TNF-alpha supérieurs à 6,6 pg/ml, la mortalité globale est significativement augmentée. Il-6 semble également avoir une valeur pronostique, et représente un facteur prédictif indépendant de mortalité pour les classes de N.Y.H.A. II à IV ⁹⁷.

Il existe une bonne corrélation avec la gêne fonctionnelle, mais pas avec l'activation neuro-hormonale, sauf pour les facteurs natriurétiques.

Le mécanisme de ces dernières est une altération de l'homéostasie calcique. Par ailleurs, elles participent également à l'expression du NO, par la voie des NO-synthases inducibles et constitutives. Ces dernières, inexprimées dans le tissu normal, voient leur expression stimulée de façon transcriptionnelle dans l'IC, et, ainsi la synthèse d'une quantité importante de NO a des effets myocardiques et vasculaires délétères. Il existe un effet inotrope négatif, par stimulation de GMP cyclique, altérant l'homéostasie calcique (par blocage des courants calciques entrants). NO intervient aussi en activant la phosphodiesterase (PDE 2), réduisant la contractilité en baissant les concentrations intracellulaires d'AMP cyclique. Il semble exister un rôle au niveau de la transduction du signal adrénergique, qui serait altéré.

4.10.2.2.4 Cytokines et remodelage

Les cytokines participent au remodelage, en altérant l'expression des gènes fœtaux, en facilitant l'hypertrophie myocytaire, en altérant la fonction, et en induisant l'apoptose.

TNF-alpha favorise la dégradation de la matrice protéique extracellulaire. In vivo, des injections de TNF-alpha entraînent une dilatation cardiaque, avec augmentation de volume télédiastolique du VG. La molécule stimule l'apoptose, en activant les systèmes protéolytiques intracellulaires, et en diminuant les concentrations de protéine Bcl 2, cardioprotectrice. Elle agit aussi sur les molécules d'adhésion cellulaire (Vcam).

4.10.2.3 **Conclusion**

L'implication des cytokines, modulateurs de la réaction inflammatoire, a été démontrée dans le pronostic de la pathologie, bien que la controverse subsiste: sont-ils des facteurs d'évolutivité ou des marqueurs de gravité ?

Elles constituent peut-être une voie thérapeutique d'avenir, et les premières molécules sont en cours d'évaluation, qui sont des récepteurs solubles, dont le rôle est la captation de la surproduction de cytokines (étanercept). A noter également que d'autres molécules ont un effet favorable sur la production de ces cytokines, et en particulier du TNF-alpha: IEC et bêtabloquants. C'est le cas également de l'entraînement physique.

4.10.3 **Autres systèmes hormono-peptidiques**

Outre les systèmes vasodilatateurs et vasoconstricteurs classiques, d'autres systèmes hormonaux et peptidiques ont une activité en cas d'insuffisance cardiaque.

4.10.3.1 Calcitonin-gene-related peptide

Le CGRP est un autre peptide vasodilatateur potentiel, intervenant dans l'insuffisance cardiaque, au niveau des terminaisons nerveuses parasympathiques cardiaques, mais aussi vasculaires et du SNC.

Des perfusions courtes de ce peptide ont donné des effets bénéfiques dans l'IC expérimentale⁹⁸. La voie est donc à suivre.

4.10.3.2 Stéroïdes

Les stéroïdes cataboliques, comme le cortisol, ont des concentrations plus élevées dans l'IC, mais sans signification. Pourtant, le métabolisme basal est plus élevé, ainsi que l'insulino-résistance induite et l'oxydation des acides gras libres, ce qui modifie l'équilibre énergétique^{99 100}.

La déhydroépiandrostérone semble plus sensible à l'IC, avec des taux diminués, corrélés à ceux des peptides natriurétiques, à la sévérité de l'atteinte, et au stress oxydatif¹⁰¹.

4.10.3.3 Insuline

Dans l'IC, on retrouve à la fois une hyperinsulinémie et une insulino-résistance. Cet état va contribuer à la rétention hydrosodée, par une action antidiurétique¹⁰². Mais le niveau de cette anomalie est très variable, et mal corrélé au degré de dysfonction du VG.

L'insuline augmente, par ailleurs la vasodilatation musculaire dans le muscle squelettique, et elle a donc une action hémodynamique indirecte dans l'IC. Elle a également une action indirecte au niveau vasculaire en favorisant la libération d'endothéline dont on connaît l'action vasoconstrictrice. L'hyperinsulinisme va donc induire au niveau endothélial une vasoconstriction, qui serait le point de départ des lésions vasculaires rencontrées dans le diabète. Parallèlement, l'insuline semble également stimuler la production de NO au niveau des cellules endothéliales, ce qui permet en fin de compte de maintenir l'homéostasie vasculaire¹⁰³. Dans le diabète, on retrouve des anomalies de production de NO, avec troubles de la vasodilatation, autre point de départ de l'athérosclérose vasculaire. Le diabète accélère la dysfonction du VG en cas de cardiopathie ischémique¹⁰⁴.

4.10.3.4 Leptine et dénutrition

Les taux plasmatiques de leptine sont élevés dans l'IC, et favorisent l'anorexie, la perte de poids, par inhibition de l'appétit¹⁰⁵. Dans plus de 45% des IC, cette leptine est élevée, mais les relations entre masse grasse, insulino-résistance, système sympathique et ce neuropeptide restent à préciser.

La malabsorption gastrique et intestinale est courante en cas d'IC sévère, par stase et congestion mésentérique et intestinale. La dénutrition devient une cachexie, si la perte de poids dépasse 7% en 6 mois, pour un patient non-oedémateux. La prévalence de cet état est mal établie, variant de 16% à 61%, en fonction de la gravité de l'IC. C'est un état multifactoriel, où interviennent le manque d'exercice, l'activation neuro-hormonale et immunitaire¹⁰⁶.

4.10.3.5 Adrénomédulline

L'adrénomédulline est un puissant peptide vasodilatateur et natriurétique, récemment localisé dans les cellules endothéliales, le rein et le myocarde.

Il existe une augmentation de ses concentrations plasmatiques chez les insuffisants cardiaques, et cette augmentation est corrélée significativement à la gravité de la dysfonction ventriculaire ($p=0,03$)¹⁰⁷. Le rôle physiopathologique précis reste encore à déterminer, et les recherches sont en cours¹⁰⁸.

4.10.3.6 Cardiotrophine-1.

C'est un peptide qui intéresse le remodelage, et essentiellement la phase d'hypertrophie excentrique.¹⁰⁹ Les ARNs messagers de ce peptide sont exprimés lors du remodelage, et corrélés à l'hypertrophie. La synthèse est cardiaque. Il pourrait servir d'élément diagnostique précoce à l'avenir, au stade d'hypertrophie¹¹⁰.

4.10.3.7 Peptide kaliurétique.

Il fait aussi partie d'une voie expérimentale récente, et semble être actif dans le cadre de la rétention hydrosodée¹¹¹. Il se différencie des autres peptides natriurétiques par sa constante augmentation dans l'IC, alors que les peptides natriurétiques n'ont pas la même cinétique, au cours de l'évolution.

4.10.4 Stress oxydatif

L'intérêt de la pathologie induite par la production de radicaux libres est majeur depuis quelques années, et il est évident que le rapport avec une pathologie chronique comme l'IC a été cherché¹¹². Les effets délétères des radicaux libres ont été démontrés dans les hauts niveaux d'exposition que représentent l'hypoxémie et la reperfusion myocardique, mais l'exposition à des bas niveaux de stress oxydatif est encore mal appréciée¹¹³.

Il semble que le stress oxydatif modéré induise une apoptose au niveau des cardiomyocytes et des fibroblastes¹¹⁴. L'adjonction d'un agent facilitant la libération de NO atténue le stress oxydatif et l'apoptose provenant d'un stimulus mécanique, comme l'étirement musculaire prolongé. Le stress mécanique sur le myocarde accroît le stress oxydatif dans le tissu et conduit ainsi à l'apoptose.

Par ailleurs, on connaît désormais le rôle joué par les cytokines pro-inflammatoires dans la physiopathologie de l'IC, et le TNF-alpha induit un stress oxydatif, stimulant donc la production de radicaux libres et déclenchant une apoptose, en stimulant la croissance cellulaire, avec augmentation de la synthèse protéique et expression du gène foetal (in vitro, on a démontré que l'exposition cellulaire aux radicaux libres conduisait à l'apoptose et active des facteurs de croissance cellulaire qui sont associés à la synthèse protéique et à l'expression des gènes foetaux).

Les radicaux libres oxygènes peuvent donc induire l'expression immédiate de gènes associés à la croissance myocytaire, à la prolifération fibroblastique, ainsi que l'activation d'oncogènes (Fas/Ras)¹¹⁵.

Le stress oxydatif est accru au sein du myocarde, lors de la transition de l'hypertrophie compensée vers la défaillance myocardique¹¹⁶. L'administration de vitamines antioxydantes, comme les vitamines E et C, peut ralentir ou arrêter l'évolution vers la défaillance myocardique, in vitro.

Il est donc évident que le stress oxydatif joue un rôle délétère, conduisant au remodelage ventriculaire et à l'insuffisance cardiaque, et que les thérapeutiques antioxydantes sont une voie thérapeutique intéressante dans la prévention de l'évolution (propriété ancillaire de certains bêtabloquants comme carvédilol)¹¹⁷.

4.10.5 Facteurs de croissance peptidique

In vitro, quelques facteurs de croissance cellulaire stimulent la croissance des cardiomyocytes et des fibroblastes: PDGF, TGF bêta-1, BFGF, AFGF. Ils agissent essentiellement comme des inducteurs de l'expression du gène foetal des cardiomyocytes¹¹⁸.

Après un infarctus du myocarde, il existe une augmentation de l'expression des ARNm de TGF bêta-1, d'abord au niveau du tissu infarcté, puis au niveau du tissu sain¹¹⁹. Ce phénomène est retrouvé in vitro avec la norépinéphrine, ou la surcharge du V.G., ce qui semble indiquer

une médiation du remodelage par tous les facteurs de croissance, en présence d'une stimulation neuro-hormonale ou d'un facteur mécanique ¹²⁰.

4.10.6 Hormone de croissance

L'hormone de croissance et le facteur de croissance insuline-like (GH et IGF-1) sont des modulateurs de croissance et du métabolisme musculaire, y compris au niveau myocardique ¹²¹.

L'hormone de croissance a des effets inotropes positifs chez le sujet sain, et ce principe est la base des études réalisées dans les cardiomyopathies dilatées et l'insuffisance cardiaque ¹²².

Les études rétrospectives des cas d'hypopituitarisme antérieur ont retrouvé une mortalité cardiovasculaire élevée, liée à une athérogénèse accrue, et donc une fréquence accrue d'IC. Les acromégales, avec sécrétion accrue de GH, ont également une propension à l'IC, par hypertrophie du VG.

Les études expérimentales ont permis d'expliquer l'action de la GH, et de son effecteur tissulaire IGF sur le myocarde. Il existe une action sur la contractilité myocardique par le biais des transports calciques. IGF a un effet autocrine et paracrine sur le myocarde avec un inotropisme positif et une action trophique sur le myocyte, entraînant une hypertrophie des myocytes et une augmentation des myofibrilles ¹²³. Dans les cardiomyopathies primitives, un traitement à court terme par la GH permet d'obtenir des résultats cliniques et hémodynamiques positifs, avec amélioration du débit cardiaque, au repos et à l'effort. Ces résultats sont pourtant tempérés par le développement d'une résistance à la GH, et également la possibilité de se retrouver devant une cardiomyopathie de type acromégalique.

Enfin, chez le patient avec une IC très évoluée et une cachexie, l'hormone de croissance peut jouer le rôle de mécanisme compensateur, en stimulant la prise alimentaire et en induisant une reprise de l'adiposité ¹²⁴.

La voie thérapeutique peut donc paraître intéressante en théorie, mais les résultats sont aléatoires in vivo, et la marge thérapeutique peut s'avérer étroite ^{125 126}.

L'avenir dira si l'hormone de croissance pourra être intégrée dans l'arsenal.

4.10.7 2,3-diphosphoglycerate

Dans l'IC, il existe une diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, secondaire à une augmentation du 2,3-diphosphoglycérate (DOG). Le niveau d'infléchissement de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine est un mécanisme compensatoire qui facilite le transport de l'oxygène. L'augmentation de DOG, l'acidose tissulaire et le ralentissement circulatoire agissent en synergie pour maintenir la libération d'oxygène aux tissus, même en cas de débit cardiaque réduit.

De plus on a montré que l'érythropoïétine et le fer sont des traitements adjuvants en cas d'anémie associée à l'IC (étude prospective randomisée de Silverberg, en 2001).

5 PRONOSTIC DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

5.1 FACTEURS PRONOSTIQUES

L'insuffisance cardiaque est une pathologie grave, et son évolution conduit à un pronostic sombre. De nombreuses recherches tendent à améliorer diagnostic et pronostic. L'évaluation de ce dernier reste une étape importante de la prise en charge, surtout pour un patient jeune, susceptible de bénéficier d'une transplantation cardiaque, et une meilleure connaissance du pronostic de la maladie permet de retarder le moment de la transplantation, surtout en cette période de pénurie de greffons. Si de nombreux patients ont dépassé l'âge de la transplantation, le pronostic reste un élément important de surveillance et de renforcement du traitement médical.

L'étude de Framingham retrouve une médiane de survie de 3,2 ans pour les hommes et de 5,4 ans pour les femmes. Aux USA, la pathologie intéresse 1% de la population (2,5 à 3 millions d'individus). La survie à cinq ans avoisine 25% chez l'homme et 38% chez la femme. Dans toutes les études cliniques, la mortalité à cinq ans est de 50% à 75%, répartie entre mort subite et aggravation hémodynamique (comparable à la mortalité liée au SIDA, ou pour cancer pulmonaire, pour des tranches d'âge tout de même plus élevées). Les statistiques notent un fléchissement récent concernant les femmes et les patients de moins de 65 ans.

Le risque de décès est rapporté à la déchéance myocardique, plutôt qu'aux manifestations fonctionnelles liées à la mauvaise adaptation périphérique. Aux USA, le décès par IC intéresse environ 230 000 patients par an. Il est multifactoriel: aggravation progressive de la maladie, sur le plan clinique et hémodynamique, décès par mort subite, par un autre événement cardiaque, qui peut être sans rapport avec l'IC (embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde), ou décès par cause extracardiaque. Toutes ces données permettent mieux de cerner l'enjeu humain et financier, et l'impact de la recherche thérapeutique.

Il existe de nombreux facteurs ayant une valeur pronostique dans l'IC chronique en analyse univariée, comme facteurs prédictifs de survie. Leur dépistage est une étape actuellement cruciale, puisqu'il faut dépister les patients à risque de décès à brève échéance, ou d'aggravation irréversible, et qui pourront bénéficier du traitement optimal, et au mieux d'une transplantation. On peut mesurer le risque de développer une IC, chez un patient à risque, en utilisant des analyses multivariées, avec pression artérielle, présence de diabète, âge, masse myocardique... Ces éléments permettent de prendre en charge la prévention de la maladie et retarder ainsi son apparition, mais aussi, de hiérarchiser l'approche thérapeutique.

Il est à noter également que l'éducation du patient rentre en ligne de comptes, mais difficilement quantifiable, comme le niveau social, la compréhension et l'adhésion au traitement, le régime, le repos et l'activité, ainsi que les consultations médicales.

Il n'y a pas de modèle prédictif parfait associant plusieurs facteurs indépendants. L'évaluation du pronostic de l'IC doit avoir plusieurs finalités: outre l'objectif de transplantation, il faut objectiver les patients nécessitant un avis spécialisé, les patients justifiant d'une prise en charge par une équipe spécialisée, multidisciplinaire, et ceux qui nécessitent un traitement médical ou un traitement chirurgical.

On doit donc bénéficier d'un panel de facteurs prédictifs, adaptés à toutes les situations.

5.2 AGE ET SEXE

L'IC augmente de fréquence et de gravité avec l'âge. Le nombre de décès est de 7,4/100 000 habitants (dans la classe 45-64 ans), mais 50,8/100 000 habitants (pour les 65-74 ans), et 289,1 (pour les 75-84 ans) ¹²⁷.

Le vieillissement favorise les perturbations structurelles et fonctionnelles du myocarde, notamment au niveau diastolique, ainsi que la sensibilité neuro-hormonale et la co-morbidité. Après 75 ans, le risque de décès ou de réhospitalisations est de 40% dans les 12 mois ¹²⁸.

Les facteurs psychosociaux (isolement, dépression) sont des éléments d'aggravation. En ce qui concerne le sexe, les études antérieures ont conclu à un meilleur pronostic pour le sexe féminin. Ce qui s'explique en partie par la plus grande fréquence de la dysfonction diastolique secondaire à l'HTA chez les femmes de plus de 65 ans, et la plus grande proportion d'hommes atteints par une cardiopathie ischémique (si celle-ci a une valeur discriminative!). Il ne semble pas y avoir d'influence du sexe dans les cardiopathies ischémiques ¹²⁹. L'étude SOLVD donne égalité en ce qui concerne le sexe.

5.3 SIGNES FONCTIONNELS

La sévérité des symptômes (classification de la NYHA) est prédictive de mortalité, et l'ancienneté est témoin de formes avancées. Le pronostic s'établit ainsi:

- Classe IV, 80% de décès à 2 ans.
- Classes II et III, 30% à 40% de décès à 2 ans.
- Classe I, 20% de décès à 2 ans.

La TA systolique inférieure à 100 mm Hg est de mauvais pronostic ainsi qu'une évolutivité marquée par de nombreux épisodes de décompensations, malgré le traitement bien conduit.

La syncope (sauf anémie et hypotension iatrogène) est un indice de risque majeur de mort subite.

Un angor témoigne d'une zone myocardique viable, plus ou moins étendue, dont la revascularisation améliore le pronostic, la FE du VG et la tolérance fonctionnelle, mais cette revascularisation passe par la recherche systématique d'une viabilité myocardique.

La cachexie est un bon facteur discriminant, indépendant de l'âge, de la classe fonctionnelle, de la FE du VG, et du pic de VO₂; l'association avec le dernier a une valeur pertinente (62% de décès à 1 an, avec une VO₂ < 14 ml/kg/mn).

5.4 ETIOLOGIE DE LA CARDIOPATHIE

Elle est controversée dans le pronostic.

La cardiopathie ischémique a une mortalité plus élevée (pour Franciosa: 54% de survie à 1 an, contre 77%), ou pas de différence significative; l'étude de Framingham retrouve des résultats inverses.

On note, toutefois, que dans les cardiopathies non ischémiques, certains patients s'améliorent (alcool, myocardites infectieuses, post-partum...).

5.5 ELECTROCARDIOGRAMME

5.5.1 Fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire a un rôle controversé.

Il n'existe pas d'augmentation de morbi-mortalité dans les IC de stades II et III de la NYHA, d'après les études VHeFT I et II.

L'étude SOLVD lui donne un rôle péjoratif.

Dans l'IC sévère de stade III fort ou IV, sans antiarythmique de classe I, mais sous IEC, il n'y a pas de différences de mortalité entre le rythme sinusal et la fibrillation auriculaire (75% et 66%, non significatif).

A noter également, selon CIBIS II, qu'il existe une absence de régression de mortalité pour les patients en fibrillation auriculaire, sous bêtabloquant, phénomène dont l'explication n'est pas encore donnée.

5.5.2 Arythmies ventriculaires

Les arythmies ventriculaires sont une cause fréquente de décès dans l'insuffisance cardiaque chronique. Dans l'étude Framingham, on estime entre 40% et 50% la mort subite, donc probablement d'origine rythmique. Cependant, elle est plus importante en proportion dans les IC de stade NYHA I et II (50% à 60%) que dans les IC plus sévères (20% à 30%).

Par ailleurs, il existe une diminution depuis les années 80-90 de la mortalité globale et de la mort subite (respectivement de 33% à 16%, et de 20% à 8%), et ceci par l'utilisation croissante des IEC, et à un degré moindre, de l'amiodarone. Récemment, sont apparues des techniques non médicamenteuses qui font discuter l'intérêt des antiarythmiques.

L'allongement, la dispersion et la variabilité de l'intervalle QT sont des paramètres indépendants. L'augmentation de la dispersion du QT (> 80 ms), mesurée sur douze dérivations, est un facteur de risque de mort subite important, et lié au degré de fibrose ventriculaire.

Les ESV fréquentes, avec doublets ou T.V. non soutenues, sont de mauvais pronostic, mais reflètent plutôt la sévérité de l'IC qu'une réelle valeur de mort subite, et avec une valeur prédictive qui dépend de l'étiologie. De plus, l'étude CAST a montré que l'utilisation d'un antiarythmique de classe Ic n'améliore pas le pronostic.

La présence de potentiels tardifs ventriculaires à l'ECG à haute amplification, et l'existence de tachycardie ventriculaire soutenue, après stimulation programmée, signent la sévérité de l'IC, mais ne prédisent pas la mort subite¹³⁰. Les troubles du rythme graves et permanents sont le témoin de la déchéance myocardique, mais leur fréquence ne peut avoir valeur indépendante de pronostic. Les arythmies ventriculaires sont sévères quand elles sont complexes, et l'accès de tachycardie ventriculaire entraîne une mortalité accrue (V HeFTII)

La répartition nyctémérale de ces arythmies suggère un mécanisme indépendant de l'étiologie. La prédominance matinale est en rapport avec le raccourcissement maximal des périodes réfractaires¹³¹.

5.5.3 Fréquence cardiaque. Variabilité sinusale. Baroréflexe

De nombreux marqueurs indiquent l'activation du système nerveux autonome, mais en cardiologie, ils sont fondés sur l'analyse du rythme cardiaque. L'activation de la branche sympathique de ce système a donc, comme on l'a déjà vu valeur pronostique.

La fréquence cardiaque de repos est le paramètre le plus simple, et souvent le plus négligé. Il indique la mise en jeu d'un mécanisme compensateur de la détérioration de la fonction myocardique. Ainsi, dans l'étude de Framingham, le risque d'IC, chez des patients

hypertendus (de 54 à 94 ans), passe de 1,4% pour une Fc de 64 b/mn, à 6,2% pour une Fc > 85 b/mn, et en croissance continue.

La variabilité sinusale a déjà été abordée au cours de ce travail (cf. Diagnostic). L'évaluation de la sensibilité du baroréflexe est un bon facteur prédictif de mortalité, pour les cardiopathies ischémiques (injection de phényléphrine)¹³².

Diminution de variabilité sinusale et atténuation du baroréflexe sont liées, ainsi que le lissage de la variation nyctémérale. Cette diminution de la variabilité (RR < 70 ms), ou de la sensibilité du baroréflexe (< 3 ms de raccourcissement de RR), après un IDM, implique un risque de mortalité cardiaque de 3% à deux ans. Quand les deux tests sont positifs, le risque monte à 17%. C'est un facteur indépendant de la FE du VG. L'hyperactivité sympathique et l'atténuation de l'activité vagale comportent un risque arythmique, mais aussi un risque lié à l'augmentation de l'agrégabilité plaquettaire, à la vasoconstriction et à l'augmentation de la contrainte pariétale.

5.6 ANOMALIES BIOCHIMIQUES

L'hyponatrémie est un facteur prédictif puissant pour la mortalité, quelles que soient les données hémodynamiques.

L'élévation de la créatininémie est péjorative, surtout en empêchant les posologies fortes d'IEC.

L'hypokaliémie est un facteur défavorable, au niveau rythmique.

L'hypomagnésémie aggrave les arythmies ventriculaires et le pronostic à long terme.

Les anomalies hépatiques ne sont prédictives de mortalité qu'en cas d'IC terminale.

5.7 STIMULATION NEURO-HORMONALE

5.7.1 Généralités

L'étude SOLVD a différencié les stimulations hormonales intervenant dans les processus qui conduisent à l'IC:

- ANP:70% de survie à 2 ans, si taux < 125 pg/ml, et 50% si taux > 125 pg/ml.
- Activité rénine plasmatique: corrélation négative avec hyponatrémie, reflet de la surcharge du VG.
- Endothéline-1 a une valeur-seuil de 5 pg/ml.
- Troponine I est le témoin de la destruction myofibrillaire, et un excellent facteur pronostic.

5.7.2 Noradrénaline

Un taux élevé est un facteur de mauvais pronostic. Pour une FE inférieure à 35%, chez un patient asymptomatique, l'élévation du taux précède le développement de l'IC. Un taux supérieur à 393 pg/ml est péjoratif, avec survenue d'événements coronaires et augmentation de la mortalité. A 24 mois, la survie est faible si le taux circulant est supérieur à 800 pg/ml.

5.7.3 Peptides natriurétiques

ANP et BNP augmentent avec la sévérité de l'IC. Il existe une corrélation positive entre taux plasmatiques et niveau de pressions de remplissage et une corrélation négative avec les indices de fonction VG.

Actuellement, l'intérêt du dosage de BNP se confirme, car l'élévation de ce peptide est précoce, précédant la dysfonction du VG, et prédictif de morbi-mortalité, indépendamment des facteurs hémodynamiques, et permettant le suivi du traitement. De plus, le dosage de BNP est facile et rapide, et il représente actuellement une bonne alternative à l'échographie pour déterminer l'origine d'une dyspnée. D'autre part, il permet le suivi du traitement d'un patient, par la prédiction de morbi-mortalité et sa corrélation avec le traitement par bêtabloquant.

5.7.4 Endothéline-1

Un taux élevé est un facteur pronostique puissant pour la mortalité, quel que soit le niveau de l'IC.

Pour un taux supérieur ou égal à 5 pg/ml, la mortalité à un an est supérieure de 21%. Le taux d'endothéline-1 reflète cependant la sévérité de l'IC et s'élève en fonction de la classe de la NYHA.

5.7.5 Troponine

La maladie coronaire étant la cause majoritaire d'IC, et la progression de l'IC ischémique résultant de la destruction chronique de myocytes viables, et de la dysfonction des myocytes ischémiés et viables. Les marqueurs de nécrose cellulaire doivent être retrouvés; ainsi, les troponines T et I sont des marqueurs sensibles mais variables selon les dosages. Dans les formes avancées d'IC, on trouve en effet un taux élevé de troponine I, même dans les cardiopathies non ischémiques; si le taux est supérieur à 0,05 ng/ml, la fréquence des événements cardiovasculaires à un an est grande (86% vs-27%). Pour ce qui est du facteur

non coronarien, on sait qu'il existe une ischémie sous-endocardique, pouvant induire une nécrose cellulaire, voire une apoptose, observée dans les cardiomyopathies.

5.8 CAPACITE FONCTIONNELLE

5.8.1 Mesure du pic de VO₂

C'est un indicateur puissant du pronostic, supérieur à la durée de l'effort, et sa valeur prédictive de survie est certaine, au même titre que la fraction d'éjection¹³³, mais le débat reste entier quant au niveau de prise en charge (50% de la VO₂ pour l'âge). Elle peut être couplée à la mesure de la production de gaz carbonique (VCO₂).

C'est un facteur indépendant de la clinique et de la biologie¹³⁴. C'est un bon reflet du débit cardiaque maximal à l'effort qui témoigne de la réserve cardio-circulatoire. Une valeur seuil de 14 ml/kg/mn est retenue pour la sélection des patients en attente de transplantation cardiaque (10ml/kg/mn est la valeur limite de très mauvais pronostic, avec une zone d'incertitude comprise entre 10 et 18ml/kg/mn, et au-delà de 18 ml/kg/mn, le pronostic à deux ans est considéré comme bon)¹³⁵.

La valeur pronostique de cette capacité fonctionnelle est variable selon les auteurs:

- Pour Szlachcic, la valeur-seuil est de 10ml/kg/mn, avec 70% de décès à 1 an si VO₂ inférieure et seulement 14% si VO₂ supérieure¹³⁶.
- Pour Franciosa, la valeur-seuil est aussi 10 ml/kg/mn, avec 70% à 80% de décès à 1 an en dessous de cette valeur, et, à 15 mois, une moyenne pour les vivants de 17 ml/kg/mn contre 10 ml/kg/mn pour les morts¹³⁷.
- Une étude de Gibelin, retrouve au seuil anaérobie, 8,6 ml/kg/mn en cas de décès, et 14,6 ml/kg/mn pour les vivants¹³⁸.
- Likoff démontre que la FE du VG, la VO₂ max et une cardiopathie ischémique, sont trois paramètres indépendants et prédictifs de mortalité. La survie à 70 semaines est de 75% pour une VO₂ max supérieure à 13 ml/kg/mn, et 55% si elle est inférieure à 13 ml/kg/mn.

5.8.2 Test de marche de 6 minutes

Pour refléter le niveau d'activité habituelle d'un patient en IC, après de nombreux tâtonnements, la mesure de la distance parcourue à la marche pendant 6 minutes semble être le reflet le plus proche de la réalité. En effet, la réalisation d'un test d'effort maximal n'est pas logique pour les patients impliqués, sujets le plus souvent âgés, avec une activité physique de toute façon réduite.

Le test de marche est facile à réaliser, et son coût est faible. Il se déroule dans un couloir de longueur connue, le patient devant couvrir un maximum de distance, en pouvant marquer des pauses ou ralentir si nécessaire¹³⁹. Le test est donc limité par les symptômes et sa corrélation avec un test d'effort classique jugé maximal.

Mais le test de marche est encore discuté en tant que valeur pronostique, car mal corrélé au pic de VO₂, vraisemblablement par des facteurs subjectifs (motivation) ou objectifs (traitement, entraînement...). A court terme, la valeur prédictive semble meilleur. Il semble donc utile essentiellement à identifier les patients les plus atteints par la pathologie.

5.8.3 Autres paramètres cardio-respiratoires

Deux autres paramètres indépendants respiratoires sont en passe de détrôner la consommation maximale d'oxygène:

- L'augmentation excessive de ventilation, appréciée par le rapport VE/VCO₂¹⁴⁰.

- L'augmentation insuffisante de la fréquence cardiaque, appréciée par l'index chronotrope.

Le premier est une augmentation de l'espace mort, avec la nécessité de maintenir un niveau normal de Pa CO₂. L'augmentation de VE/VCO₂ témoigne également d'une stimulation accrue de la commande centrale de la ventilation. L'augmentation de l'espace mort est due à une accentuation de l'inadéquation ventilation/perfusion. L'augmentation de la réponse ventilatoire peut aussi être secondaire à une hypersensibilité des réflexes ventilatoires, chémorécepteurs périphériques et centraux, et ergorécepteurs musculaires.

La mesure de ces échanges pulmonaires permet donc de préciser les facteurs pronostiques, avec une sensibilité accrue par rapport à la VO₂ (à 6 mois, 20% de mortalité pronostiquée contre 2%, et, à 36 mois, 50% contre 7%, pour les patients hyperventilants/normaux).

5.9 BILAN ET PARAMETRES HEMODYNAMIQUES

L'exploration hémodynamique invasive de l'IC garde peu de place dans le pronostic de la maladie, surtout au regard de l'âge des patients, souvent élevé, et à l'existence d'une insuffisance rénale concomitante.

Les résultats, à ce niveau, sont très discordants et décevants, et aucun paramètre ne se révèle décisif. Seule l'amélioration hémodynamique sous traitement est prise en compte, comme élément favorable. La survie est médiocre pour les patients porteurs d'anomalies hémodynamiques marquées (index cardiaque inférieur à 2,25 l/mn/m²), mais c'est un indice de recueil difficile et peu sensible ¹⁴¹.

La mesure des pressions ventriculaires gauches garde peu d'intérêt, depuis l'avènement de l'échocardiographie et du Doppler. Une élévation de la pression télédiastolique du VG témoigne indirectement d'une élévation de la pression capillaire moyenne, en faveur d'une altération sévère de la fonction ventriculaire gauche.

Ainsi, la pression artérielle pulmonaire, la pression capillaire pulmonaire (> 16 mm Hg), et le débit cardiaque, n'ont pas d'intérêt majeur en tant que valeur prédictive ¹⁴². Le volume d'éjection indexé est un paramètre péjoratif.

5.10 ECHOCARDIOGRAPHIE

Les valeurs pronostiques sont diverses, pour de nombreux paramètres (fraction de raccourcissement, diamètre ou volume télédiastolique et télésystolique...). Mais la fiabilité n'est pas excellente.

C'est le volume du VG qui est le plus utilisé en échographie, et un VG dilaté et globulaire, témoin d'un résidu télédiastolique, est un facteur pronostique péjoratif. Le degré de dilatation du VG est un facteur pronostic indépendant, que l'on évalue le volume (par angiographie) ou le diamètre (par échographie). La valeur-seuil du diamètre télédiastolique du VG est de 80 mm.

La FE du VG est décevante, car la mesure est trop imprécise ¹⁴³, mais elle garde une valeur pronostique correcte (ainsi, une FE du VG inférieure à 25% est un facteur de risque majeur comparé à une F.E. > 35%) ¹⁴⁴. V He FT I retrouve une valeur-seuil de 28%, avec une mortalité annuelle de 22% pour une FE inférieure à 28%, et seulement 13% de mortalité si la FE est supérieure à 28%. C'est surtout la répétition de la mesure, tous les six mois qui a une excellente valeur prédictive. La FE du VG permet également de distinguer une dysfonction systolique, et une dysfonction diastolique, considérée comme de meilleur pronostic. Dans les cardiomyopathies dilatées, cependant, minceur des parois, sphéricité du VG et dilatation du VD sont des facteurs péjoratifs.

La FE du VD est très discriminante ¹⁴⁵, dans les cardiopathies ischémiques et en cas de FE du VG basse, mais la mesure est difficile, même par technique isotopique ¹⁴⁶. Elle est corrélée à la tolérance à l'effort ¹⁴⁷, et reste un test intéressant dans l'évaluation fonctionnelle de l'IC chronique.

La fraction de raccourcissement des diamètres est un bon facteur pronostique indépendant (inférieur à 20%, avec surveillance semestrielle). Il en est de même pour la vitesse du flux tricuspide dans les HTAP (si > 2,5m/s).

L'étude du flux transmitral est importante, et son aspect restrictif en Doppler pulsé est un facteur de mauvais pronostic, témoignant de pressions de remplissage élevées ¹⁴⁸. Le facteur le plus performant semble être, pour la fonction diastolique, la diminution du temps de décélération de l'onde E mitrale. Il indique une perte de distensibilité myocardique, avec augmentation du résidu télédiastolique.

L'association de divers paramètres semble plus discriminative.

5.11 ISOTOPES

La FE isotopique est un facteur prédictif puissant, pour la quasi totalité des études, et l'augmentation à l'effort est une valeur prédictive supérieure à la VO₂.

La scintigraphie à la MIBG (métaiodobenzylguanidine) quantifie les anomalies de recaptage de noradrénaline, et représente un facteur pronostique indépendant puissant.

5.12 TRAITEMENTS

5.12.1 Diurétiques

La nécessité de recourir à de fortes doses est un témoin de la sévérité de l'IC.

L'hyperaldostéronisme secondaire peut accélérer la progression de l'IC.

L'association diurétique de l'anse et thiazidique majore le risque de décès, par majoration de l'hypokaliémie.

5.12.2 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

La prescription d'IEC diminue la mortalité de 23%. 30% des patients reçoivent la dose adéquate ou plus, alors qu'ATLAS a démontré une relation bénéfice-dose.

5.12.3 Bêtabloquants

Les résultats des grandes études multicentriques ont donné des résultats convaincants sur la morbi-mortalité, mais la proportion de patients traités reste faible.

5.13 CONCLUSION

Les facteurs pronostiques sont nombreux et n'ont pas la même valeur pronostique. Il y a des facteurs cliniques simples (âge, étiologie de l'IC, classe fonctionnelle, mesure de VO₂ max), des facteurs liés à la fonction pompe (FE du VG et du VD), des facteurs de la balance sympathico-vagale, et de nombreux facteurs neuro-hormonaux, mais il n'existe pas de marqueur standard de la mort subite.

Une combinaison de plusieurs critères sert à l'évaluation de modèles pronostiques, pour la sélection de patients à risque.

Ainsi existe un modèle fondé sur la récolte de 80 données non invasives, allant de la FE du VG, à l'étiologie, la fréquence cardiaque, la tension artérielle, le pic de VO₂, la natrémie...

5.14 ARYTHMIES ET INSUFFISANCE CARDIAQUE

5.14.1 Introduction

Les arythmies, supra-ventriculaires et ventriculaires, sont fréquentes dans l'IC chronique. 80% des patients en IC ont des extrasystoles ventriculaires (ESV), et 50% à 60% des tachycardies ventriculaires (TV) non soutenues. La mort subite compte pour 40% à 50% dans la totalité des décès. La fibrillation auriculaire est également souvent présente dans l'IC, avec une interférence de l'une sur l'autre, sans que l'on sache exactement la portée du trouble du rythme sur la pathologie.

On sait que l'hypertrophie cardiaque compensée est arythmogène (Swynghedauw). L'enquête de Framingham montre que l'hypertrophie du VG (mesurée par échographie) est un excellent facteur prédictif de mortalité. Un lien fort existe entre HVG et troubles du rythme d'une part, et l'âge d'autre part. La fréquence des extrasystoles ventriculaires polymorphes et bigéminées, et des arythmies plus complexes, varie en fonction de l'âge, mais en normalisant à l'âge, les troubles du rythme sont plus fréquents chez les patients ayant une HVG.

Plusieurs mécanismes sont incriminés dans la genèse de ces arythmies: changements de structure myocardique, ischémie, activation neuro-hormonale. D'autres facteurs précipitent leurs apparitions : troubles électrolytiques (hypokaliémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie), interactions médicamenteuses avec la fonction VG (inhibiteurs calciques) ou la stabilité électrique (agents antidépresseurs, et paradoxalement certains antiarythmiques), mais également toxicité des digitaliques, et pathologies intercurrentes, comme hyperthyroïdie et pathologies respiratoires. Dans l'approche de ces arythmies, il est donc essentiel de corriger, après avoir reconnu ces facteurs, d'améliorer la fonction myocardique, de diminuer la contrainte pariétale et l'activation sympathique, grâce essentiellement aux IEC et aux bêtabloquants. Ensuite, on peut envisager un traitement médical ou par défibrillateur automatique implantable (DAI), même si le traitement médicamenteux reste controversé et inférieur au traitement mécanique, en termes de mortalité et de morbidité.

5.14.2 Arythmie ventriculaire

Au stade initial, la mortalité globale est basse, mais la mort subite en représente les deux tiers. Dans les formes plus avancées de la maladie, la mortalité globale est plus élevée, mais la mort subite est plus basse en proportion, et souvent due à des bradyarythmies ou des dissociations électromécaniques.

Tous les facteurs hémodynamiques prédisposent à la mort subite, et le traitement antiarythmique est peu adapté, du fait de la dépression myocardique associée. Fréquence et type d'arythmies sont corrélés à l'état du myocarde sous-jacent, mais pas à l'étiologie de l'IC. On trouve ainsi autant d'arythmies graves dans les IC d'origine ischémique que sur coronaires saines.

Les accès de tachycardie ventriculaire sont associés à une augmentation de mortalité, mais les TV non soutenues ne sont pas prédictives de mort subite et ne permettent pas d'identifier des patients à risque, nécessitant un traitement. La mortalité est ainsi secondaire à l'aggravation progressive de l'IC, et non à la mort subite. Les arythmies sont un facteur de risque indépendant, et la valeur pronostique péjorative vient de la détérioration importante du myocarde.

En cas d'arythmie ventriculaire non soutenue, le choix du traitement se fait entre amiodarone et bêtabloquant. Les résultats du traitement par amiodarone sont variables, et les études réalisées ont donné des résultats variables. Ainsi, les bêtabloquants peuvent prendre une place prépondérante dans le traitement, en jouant sur la mort subite, comme sur celui de la

morbidité par aggravation de la pathologie. Ils sont à manier avec précaution, surtout à la phase d'initiation.

Pour les tachycardies ventriculaires soutenues, ou la fibrillation ventriculaire ressuscitée, le défibrillateur implantable a prouvé son efficacité supérieure sur le traitement médical. Progrès technique et diminution des coûts en favoriseront les indications dans un proche avenir. Les indications seront limitées par l'âge des patients, la sévérité de l'IC, et les pathologies intercurrentes.

En dernier lieu, on note que le traitement de l'arythmie asymptomatique n'améliore pas la survie et ne diminue pas la mort subite. Il n'existe par ailleurs aucun essai contrôlé pour le traitement d'une arythmie symptomatique objectivant un bénéfice. La manière de prédire le bénéfice est controversée et contraire à l'éthique.

5.14.3 Mort subite

Les décès inattendus par défaillance cardiocirculatoire, survenant dans un délai d'une heure après le début des symptômes pour des patients ayant une dysfonction VG stable, et sans autre cause d'arrêt circulatoire, définissent la mort subite. 45% environ des patients en IC meurent subitement, probablement de troubles du rythme graves, causes ou conséquences d'une ischémie myocardique, d'une rupture d'anévrisme, d'un accident vasculaire cérébral ou d'une embolie.

Deux causes sont essentiellement retrouvées:

- Tachycardies: TV soutenue, fibrillation ventriculaire inaugurale, torsades de pointe.
- Bradycardies: dissociation électromécanique, bradyarythmie.

Les tachycardies sont plus fréquemment responsables de mort subite. La prédiction de ces troubles rythmiques est difficile, car la mort subite est multifactorielle. Cette prédiction est facile en cas de myocarde très détérioré, mais beaucoup plus ardue dans les atteintes modérées où, pourtant, c'est la cause de mortalité la plus fréquente. De nombreux facteurs prédictifs ont été proposés, parmi lesquels on retient: les antécédents de syncopes, voire d'arrêts ressuscités (récurrence de 50%, peu importe l'étiologie).

5.14.4 Fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire (FA) est un trouble rythmique fréquent, mais controversée, quant à son impact dans la pathogénie de l'IC. L'analyse prospective épidémiologique réalisée à partir de Framingham montre que dans la population tout venant, l'ACFA est un facteur de risque important, après ajustement pour les autres risques.

Dans l'IC, la fréquence est élevée, sept fois plus que dans la population générale (3%) : 21% chez la femme et 28% chez l'homme, jusqu'à 40% chez le sujet âgé.

Dans l'IC évoluée, la FA est un élément pronostique pour la mortalité globale et la mort subite. L'intermittence et la permanence de la fibrillation auriculaire sont des facteurs d'aggravation de l'IC, par un effet hémodynamique délétère: disparition de l'apport auriculaire télédiastolique, gêne au contrôle physiologique de l'adaptation à l'effort et à la tachycardie. La chronicité modifie de surcroît la structure anatomique, histologique et moléculaire de l'oreillette. Elle est accompagnée de crise polyurique, traduction clinique de l'expression des gènes de peptides natriurétiques. La répétition des crises aboutit à la déplétion de ces peptides. La FA, chez des patients en IC et rythme sinusal, aggrave significativement la classe fonctionnelle, l'index cardiaque et la VO₂ max.

Malgré cela, la signification pronostique est controversée : survie aggravée dans une étude ancillaire de V He FT I, ou aucun effet sur la survie (Deadwania). La FA n'est pas un facteur de risque indépendant. La meilleure stratégie de prévention de l'ACFA est le traitement de

fond de l'IC, qui permet de réduire la taille des oreillettes et de prévenir l'activation neuro-hormonale.

Pour ce qui est du traitement, on peut considérer comme efficaces l'anticoagulation et la cardioversion par choc électrique externe, dont le succès dépend de la taille de l'oreillette. Là encore, l'amiodarone peut intervenir, en améliorant les taux de conversion électrique. Pour la fibrillation permanente, on se contente de contrôler la fréquence cardiaque moyenne. Chez les patients asymptomatiques, on peut alors utiliser les inhibiteurs calciques, les bêtabloquants ou les digitaliques, ces derniers restant le premier choix en cas de symptomatologie, et une association à l'amiodarone peut alors s'avérer utile, voire à un bêtabloquant.

Actuellement la solution la plus radicale est la technique ablatrice, séduisante mais encore peu utilisée: ablation du nœud auriculoventriculaire, avec implantation d'un stimulateur ventriculaire. Les indications de cette technique doivent être portées après tout autre ressource thérapeutique médicale.

On note enfin, dans le post infarctus, une surmortalité liée à la prise d'antiarythmique de classe I (Vaughan-Williams), par un effet inotrope négatif (étude CAST).

5.14.5 Mécanismes physiopathologiques

Les connaissances biologiques du substratum cellulaire de l'hypertrophie, de la fibrose et des modifications de la composition protéique de la membrane cellulaire, permettent d'isoler trois mécanismes fondamentaux pour une arythmie, sévère ou bénigne:

- La réentrée, mécanisme de maintien des arythmies, est directement liée à la fibrose myocardique, créant une voie alternative et un bloc de conduction, ralentissant la conduction.
- L'automatisme anormal, augmenté dans les cellules hypertrophiées, est fondé sur deux substratums biologiques: les modifications de transport calcique du reticulum sarcoplasmique avec augmentation de concentration de Ca cytosolique, avec apparition de courants oscillants assez puissants pour générer des potentiels d'action répétitifs. Le second est la réexpression des canaux ioniques, déclenchant des dépolarisations lentes dans le nœud sinusal, participant à la programmation fœtale.
- L'activité déclenchée anormale, générant un potentiel d'action est due à une post-dépolarisation précoce ou tardive, précoce favorisée par la prolongation du potentiel d'action (augmentation de la durée du QT), provenant de la régulation négative de l'expression génique codant pour les sous-unités du canal potassique.

5.14.6 Arythmies et insuffisance cardiaque

- Anomalies de structure: fibrose, hypertrophie, tissu cicatriciel...
- Anomalies neuro-hormonales: activation sympathique, angiotensine II, réduction du tonus vagal...
- Perturbations métaboliques: surcharge calcique, déplétion potassique.
- Thrombus intra-cardiaque.
- Dilatation ventriculaire et étirement des fibres myocardiques.
- Effet iatrogène: digitaliques, bêta-agonistes, inhibiteurs des phosphodiesterases, antiarythmiques...

5.14.7 Conclusion

Le traitement moderne de l'IC permet d'améliorer les symptômes et la qualité de vie des patients, l'espérance de vie depuis l'avènement des IEC, mais pas la survenue de morts rythmiques. La mort par aggravation de l'IC diminue, par amélioration de la fonction du VG, mais les traitements n'agissent pas sur le substratum arythmogène, plus en rapport avec des altérations du système nerveux autonome.

6 PREVENTION: DE LA DETECTION AU TRAITEMENT

6.1 INTRODUCTION

Si l'insuffisance cardiaque est actuellement un des problèmes majeurs de Santé Publique dans le monde, il nécessite la mise en place de tous les moyens préventifs, afin d'en limiter l'incidence dans la population, compte tenu de sa fréquence, son évolutivité et sa gravité.

La prévention primaire passe par la reconnaissance et le traitement des principaux facteurs de risque que sont actuellement HTA et maladies coronaires. De plus, à l'heure actuelle, la détection des dysfonctions asymptomatiques est possible, grâce à la large utilisation des échocardiographies et du Doppler, ainsi que de certains dosages hormonaux, dont actuellement, le facteur natriurétique BNP devient le fer de lance.

HTA, coronaropathies, ainsi que la pathologie valvulaire, sont toutes accessibles à un dépistage précoce et à un traitement efficace, étape capitale quand on connaît la rapidité du retentissement sur la fonction du VG et la contractilité.

En premier lieu, la prise en charge des facteurs de risque est essentielle dans la prévention, et encore trop souvent négligée. Le traitement des dyslipidémies athérogènes, même modérées, réduit l'incidence des événements coronariens (étude 4S: mortalité globale diminuée de 30%, dans l'IDM et l'angor, avec baisse de 20% du risque d'IC)¹⁴⁹. La prévention de l'HTA permet de contrôler un facteur de risque majeur de cardiopathie ischémique, d'hypertrophie ventriculaire et donc d'IC.

Chez les patients ayant fait un IDM, la revascularisation précoce, avec maintien de la perméabilité de l'artère coronaire incriminée, limite l'étendue de la nécrose et de l'ischémie péri lésionnelle. Le traitement de l'ischémie résiduelle, de la sidération et de l'hibernation myocardiques favorise la récupération, en prévenant l'apparition ou l'aggravation du remodelage et de la dysfonction du VG.

Le dépistage précoce des anomalies valvulaires, et leur correction chirurgicale, dès retentissement sur le V.G., limitent l'apparition d'une IC.

Les études récentes portant sur les différents processus et voies de signalisation du remodelage et de la dysfonction du VG ont mis l'accent sur des axes thérapeutiques nouveaux, autres que les IEC et les bêtabloquants, encore trop souvent sous-utilisés. Ainsi on s'intéresse à l'endothéline, aux vasopeptidases, au stress oxydatif, aux cytokines et à l'apoptose, à l'angiogénèse.

Pourtant, l'épidémiologie de cette pathologie reste floue, mal appréciée, car la difficulté existe de standardiser la maladie, qui est l'aboutissement de nombreuses autres pathologies, d'horizons divers, et de diagnostic complexe, non binaire (ne reposant pas sur un examen complémentaire simple ou un dosage biologique indiscutable).

C'est ainsi que se crée une balance entre la prévention (HTA, coronaropathies et valvulopathies) qui tend à faire baisser les chiffres, et le vieillissement de la population associé au meilleur pronostic quand la pathologie est installée, qui gonflent les chiffres. D'autre part, le diagnostic posé sur des éléments cliniques est fragile, par défaut et par excès. L'IC peut être latente, traduite par une simple fatigabilité avec limitations des activités, et d'autres symptômes plus évocateurs, comme la dyspnée, peuvent être en rapport avec une autre pathologie. Si les examens complémentaires fiables permettent de détecter une dysfonction asymptomatique du VG, on ne peut envisager de les pratiquer sur toute une population, afin d'en estimer l'incidence réelle, et c'est ainsi que les enquêtes épidémiologiques ont été réalisées sur des populations privilégiées (en dehors de Framingham), introduisant un biais.

6.2 PREVENTION ET ETIOLOGIES

6.2.1 HTA

Elle a une grande prévalence dans la population générale, et entraîne une hypertrophie myocardique, facteur de risque indépendant de l'IC. Elle concerne 12% à 30% des patients hypertendus. La régression de l'hypertrophie est l'apanage de nombreuses thérapeutiques antihypertensives, mais il est difficile de trouver la meilleure, la plus efficace et la mieux tolérée. Le dépistage de l'HTA, et son traitement est une des pierres angulaires de la prévention de l'IC. Ainsi l'étude VACS, pour des patients traités correctement pour une HTA diastolique, retrouve un bénéfice significatif sur l'apparition d'une IC. L'étude SHEP, réalisée avec des hypertendus âgés (HTA systolique pure), retrouve une diminution du risque d'IC de 49% ($p < 0,001$) et de 81% avec une histoire coronarienne associée ($p = 0,002$)¹⁵⁰.

6.2.2 Ischémie coronaire

Autre grande étiologie de l'IC, et souvent associée à l'HTA (87% de corrélation dans l'étude Framingham). La prévention débute aux facteurs de risque cardiovasculaires, avec une correction à long terme (tabagisme, excès pondéral, sédentarité, diabète, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie...). Le respect des mesures hygiéno diététiques passe d'abord par la volonté de chacun, avant de nécessiter un traitement. Si les lésions coronaires existent, et sont symptomatiques, la solution est la revascularisation. C'est le seul moyen permettant d'éviter ou de retarder l'apparition de l'IC. A la phase aigüe d'un IDM, revascularisation et thrombolyse sont les seuls moyens qui permettent d'améliorer ou de préserver la fonction du VG, en prévenant la nécrose dans le territoire reperfusé¹⁵¹. On peut associer à ce niveau un traitement médical, par IEC et/ou bêtabloquant^{152 153}. Le bénéfice est lié à la prévention du réinfarctus et du décès par IC.

6.2.3 Valvulopathies

La correction chirurgicale doit être précoce, mais le plus souvent l'IC est installée avant le dépistage, et la prévention reste difficile (pathologie essentiellement dégénérative à l'heure actuelle). La prévention de l'endocardite infectieuse est un moyen indirect de prévention de l'IC.

6.2.4 Cardiomyopathies rythmiques

Pouvant évoluer sur cœur sain ou sur une dysfonction du V.G., ces cardiomyopathies, dont la fibrillation auriculaire est l'étiologie principale, restent un concept plus ou moins controversé. L'important reste la réduction précoce du trouble du rythme. Il existe également des bradycardies chroniques qui sont des facteurs de risque quand elles surviennent sur une cardiopathie préexistante, et dont le traitement est la stimulation au long cours.

6.2.5 Cardiotoxicité

L'existence de substances cardiotoxiques doit être recherchée avant de conclure à une cardiomyopathie primitive. La première de ces substances est l'alcool, et l'éthylisme est fréquent en France, y compris dans la population âgée (50% des cardiomyopathies de l'adulte). Le sevrage peut alors être synonyme de guérison. Les anthracyclines ont une cardiotoxicité retardée (plusieurs années après l'arrêt de la chimiothérapie). Les antiarythmiques de classe I (Vaughan-Williams) ont un effet inotrope négatif.

6.2.6 Facteurs favorisants

En dernier lieu, il ne faut pas négliger les facteurs déclenchants d'une éventuelle poussée d'IC. Il faut ainsi prévenir les facteurs favorisants pouvant grever morbidité et hospitalisations:

- Eviter les écarts de régime hydrosodé, et la non observance du traitement de l'IC et /ou de son étiologie.
- Eviter les infections grippales, par la vaccination, et les surinfections broncho-pulmonaires par une antibiothérapie précoce et adaptée.
- Eviter la maladie thromboembolique par la mobilisation, voire un traitement anticoagulant.
- Rechercher la cause d'une anémie chronique.
- Dépister la iatrogénicité, comme celle de l'amiodarone avant la cardiomyopathie.

6.3 CONCLUSION

L'incidence de l'IC augmente de façon exponentielle avec l'âge, et le vieillissement de la population augmente la prévalence de la pathologie. Chez le sujet âgé, déjà exposé à tous les facteurs de risque favorisant l'apparition d'une IC, il faut encore ajouter la possibilité de présenter des troubles liés à une dysfonction diastolique.

Les thérapeutiques récentes de l'IC, IEC et bêtabloquants, améliorent la survie à partir du premier symptôme, mais accroissent encore la prévalence de la maladie. La réduction de mortalité dans le post infarctus implique l'apparition d'une IC tardive, 5 à 10 ans après l'accident initial, éventuellement après une ou plusieurs récurrences, chez des patients qui seraient déjà décédés auparavant, sans développer d'IC. Ceci éclaire bien le paradoxe de la stabilité de la prévalence malgré l'amélioration de la prise en charge thérapeutique.

Si la prévention passe en premier lieu par le dépistage et le traitement des facteurs de risque coronariens et de l'HTA, on y associe le traitement protecteur du myocarde, de l'ischémie, des contraintes mécaniques et rythmiques, infectieuses et emboliques, ainsi que la prévention des accidents toxiques et allergiques.

6.4 RECIDIVES DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'IC chronique se caractérise par une alternance de poussées évolutives et de phases de rémission, avec une exacerbation entraînant des poussées de plus en plus rapprochées, longues et difficiles à juguler jusqu'à la détérioration irréversible. Les hospitalisations sont ainsi plus rapprochées et coûteuses, alors qu'elles auraient pu être évitées par une meilleure surveillance à domicile, avec adaptation préventive du traitement médical.

Les taux de réadmission varient de 25% à 65%, selon l'âge du patient et sa localisation. Le plus souvent, elles surviennent dans les 6 à 12 premiers mois après l'hospitalisation initiale. Les causes sont variables, liées soit à une complication, ou à une pathologie intercurrente, soit à la mauvaise observance du traitement médical et des conseils hygiéno-diététiques, mais varient selon les auteurs.

La cause la plus fréquente (Ghali) est la mauvaise observance du traitement (64%), par arrêt intempestif d'un traitement majeur ou gros écart diététique. Arrivent ensuite une HTA mal contrôlée (44%), l'apparition d'une arythmie (35%), une infection pulmonaire (17%) et des facteurs iatrogènes (21%).

Un facteur déclenchant est retrouvé dans 93% des cas (Opasich), avec 25% d'arythmie, 30% de surinfections pulmonaires et seulement 15% de mauvaise observance et 10% de facteurs iatrogènes.

6.4.1 Arythmies

La fibrillation auriculaire est le facteur le plus souvent en cause, particulièrement fréquente chez le sujet âgé, dans sa forme chronique, les formes paroxystiques étant des facteurs de décompensation fréquemment retrouvés. La controverse persiste sur sa signification pronostique, variant selon les auteurs entre bénignité et facteur de surmortalité.

Néanmoins, elle est responsable, en moyenne de 25% à 35% des réhospitalisations pour décompensation des patients stables au préalable, chez le sujet avec dysfonction diastolique, ou avec une hypertrophie majeure du VG. La disparition de la systole auriculaire réduit le débit cardiaque de 30% à 40%, élevant rapidement les pressions pulmonaires et favorisant les oedèmes aigus. La restauration de cette systole améliore le débit cardiaque, la FE du VG, la tolérance à l'effort et le pic de VO₂.

Fibrillation auriculaire et fréquence ventriculaire rapide, en fonction de la répétition, de la prolongation, ou de la permanence de l'arythmie, provoquent des poussées aiguës d'IC globale, sur des cœurs peu compliants ou insuffisants.

6.4.2 Poussées d'HTA

En général, la TA des patients en IC évoluée est basse. Ceci limite l'usage des vasodilatateurs, des diurétiques et des bêtabloquants. Chez le sujet âgé, il existe souvent de brutales poussées d'HTA liées à la diminution de la compliance vasculaire, et d'autres causes (stress, régime sodé intempestif, fièvre...). Il existe également des augmentations de postcharge brutales, sur dysfonction de VG stable. Ainsi, sur une série de réhospitalisations, on note 44% de patients avec TA minima inférieure à 110 mm Hg. Normalisation des chiffres tensionnels et réduction de postcharge sont les axes thérapeutiques, et une aubaine pour les vasodilatateurs, les IEC et ARA II, et les dérivés nitrés.

6.4.3 Ischémie myocardique

Les effets délétères de l'ischémie prolongée sur la fonction systolodiastolique sont connus, entraînant des anomalies de contractilité segmentaire et de relaxation. L'ischémie silencieuse,

fréquente chez le sujet diabétique ou hypertendu, voire coronarien, détériore la fonction du VG et favorise la décompensation aiguë, par la répétition des crises.

Si l'ischémie est prolongée, survient alors l'hibernation myocardique, avec dysfonction du VG persistante au repos, compensant une réduction chronique du flux coronaire, ou diminution de la réserve coronaire. L'amélioration de cette fonction après revascularisation est possible, favorisée récemment par les examens de la viabilité myocardique. On retrouve une hibernation myocardique dans 25% des angors stables, et 75% des angors instables.

6.4.4 Mauvaise observance du traitement

C'est un fait courant, facile à expliquer et à améliorer. Elle est corrélée à l'âge moyen des patients, mais aussi à l'insuffisance d'explication sur les traitements entrepris, leur impact et leur efficacité. Les oublis sont fréquents, voire les arrêts intempestifs de thérapeutiques essentielles comme les IEC et les diurétiques. Une information meilleure des patients, une éducation des familles, de l'entourage peuvent faciliter l'observance et supprimer les arrêts intempestifs. La surveillance peut être facilitée par un carnet de suivi, avec les posologies journalières et les effets secondaires éventuels.

7 TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE

7.1 INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque chronique a un pronostic encore médiocre, malgré les progrès réalisés dans la prise en charge, tant diagnostique que thérapeutique. Le taux de mortalité annuel varie entre 10% et 40%, en fonction de la classe fonctionnelle initiale, de l'âge et du sexe, mais indépendamment de l'étiologie.

L'amélioration du pronostic va consister en un dépistage précoce et un traitement étiologique rapidement mis en route, avant l'apparition de lésions ventriculaires irréversibles.

Plusieurs classes thérapeutiques sont à notre disposition pour lutter efficacement contre l'atteinte fonctionnelle, la morbidité et la mortalité. Il existe donc trois niveaux de prise en charge:

- Des mesures non médicamenteuses, essentiellement hygiéno-diététiques, et la réadaptation fonctionnelle.
- Un traitement pharmacologique utilisant plusieurs classes thérapeutiques.
- Un traitement chirurgical ou interventionnel.

7.2 OBJECTIFS DE TRAITEMENT

La prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque symptomatique demande une polythérapie actuellement fondée sur le contrôle des différents systèmes neuro-hormonaux, et la tendance est à l'accentuation, avec le bémol apporté par les mauvais résultats des derniers essais thérapeutiques.

Quatre objectifs sont à atteindre:

- Traiter le mécanisme causal.
- Inverser, arrêter ou freiner le processus.
- Améliorer symptômes et qualité de vie des patients.
- Améliorer le pronostic.

7.2.1 Traitement du mécanisme causal

C'est une étape fondamentale à ne pas négliger: traitement de la maladie coronaire de l'HTA, du diabète, d'une valvulopathie. Ce sont toutes des étiologies importantes à prendre en compte avant le traitement particulier de l'IC, en elle-même, traitement palliatif. Le traitement de l'HTA et du diabète peut réduire de façon considérable la survenue ou la récurrence d'une IC, mais pour la maladie coronaire, en revanche, en dehors des bêtabloquants, la revascularisation n'a pas établi d'intérêt certain en termes de morbi-mortalité, dans des études contrôlées.

7.2.2 Traitement des symptômes

7.2.2.1 Diurétiques

Les diurétiques sont un traitement palliatif, indispensable pour l'amélioration des symptômes et de la capacité fonctionnelle à l'effort, par une action sur les conséquences volémiques de l'IC, mais avec risque d'aggravation du processus lui-même au long cours (par activation réactionnelle du SRAA et du système sympathique). Compte tenu de cela, on doit réduire la posologie au strict minimum, quand la symptomatologie s'est amendée. La synergie est possible entre les diurétiques de l'anse et les thiazidiques, avec un risque accru de mortalité, par troubles du rythme secondaires aux troubles ioniques.

Une place particulière doit être réservée à la spironolactone dans les IC sévères et à dose minimale (25 mg/j).

La voie des facteurs natriurétiques est plus logique, mais actuellement moins efficace.

Les antagonistes des récepteurs A-1 de l'adénosine, qui augmentent le débit rénal, mais moins la natriurèse, seront probablement plus un complément qu'un traitement remplaçant les diurétiques¹⁵⁴.

7.2.2.2 Réadaptation fonctionnelle

Actuellement, la réadaptation fonctionnelle n'est plus contre-indiquée, car on a démontré qu'elle vise à corriger les conséquences de l'IC sur les vaisseaux et les muscles périphériques. Elle améliore ainsi la vasodilatation endothélium-dépendante, la densité capillaire, et augmente la force musculaire, en normalisant la répartition typologique des fibres musculaires. Dans ces formes actuelles, elle n'a pas d'effets bénéfiques reconnus, en bien ou en mal, sur la géométrie et la fonction du VG, et les bénéfices sur l'immunité, le tonus sympathique, et le stress oxydatif sont mal connus.

7.2.2.3 Antiarythmiques

Le risque arythmogène est important dans l'IC, mais seule l'amiodarone s'est révélée efficace, et relativement sûre au niveau ventriculaire et supraventriculaire, tout en restant modeste pour la mort subite.

7.2.2.4 Digoxine

Dans la prise en charge de l'IC, la molécule reste intéressante en cas de fibrillation auriculaire. DIG a montré une réduction de morbidité en cas de rythme sinusal, pour des posologies faibles (digoxinémie <1 ng/ml). Toutefois, elle reste déconseillée pour les patients coronariens, à cause de la recrudescence d'événements majeurs.

7.2.3 Traitement à visée cardiaque

7.2.3.1 Axe neuro-hormonal

Les années 1990 ont consacré les traitements antagonistes des systèmes neuro-hormonaux, dont la classe thérapeutique, actuelle pierre angulaire du traitement de l'ICC, que sont les IEC, grâce à leur action conjuguée sur l'hémodynamique et l'axe neuro-hormonal. Ensuite, se sont rajoutés, outre les bêtabloquants, les antagonistes de l'aldostérone, et plus récemment les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Mais la mise en place de ces traitements s'est heurtée à de nombreux écueils, qui ont souvent fait reculer le praticien, et considérer cet axe de traitement comme étant loin de la panacée dans l'ICC.

D'abord la tolérance initiale n'est pas toujours bonne, et l'IC peut s'aggraver en début de traitement (bêtabloquant et antagoniste de l'endothéline), ou la fonction rénale se détériorer (IEC).

Le traitement peut être incomplet (il en est ainsi du blocage du SRAA par les IEC et la spironolactone, ou du système sympathique par les bêtabloquants), ou d'autres voies métaboliques interviennent (chymases et formation d'angiotensine II), ce qui laisse supposer en l'existence d'un échappement thérapeutique.

C'est ainsi que souvent, les patients reçoivent des posologies faibles, voire insuffisantes afin de limiter les effets secondaires délétères (insuffisance rénale, hypotension...).

Le blocage neuro-hormonal total a même été remis en question, suite à de grandes études multicentriques pour cause d'inefficacité ou à cause d'effet délétère des associations (ARA II et association IEC+bêtabloquant+diurétique, dans ELITE II, Val He FT, ENCOR...).

7.2.3.2 Bêtabloquants

Ces molécules sont devenues convaincantes dans le traitement de l'ICC, et qui démontrent que le traitement le plus efficace n'est certainement pas inotrope positif. Le mécanisme d'action reste encore un peu flou: l'hypothèse qui prévaut aujourd'hui est l'amélioration de l'équilibre énergétique du myocarde, par réduction des besoins (bradycardie, réduction de pression artérielle, et des contraintes ventriculaires), augmentation de la perfusion diastolique du sous-endocarde et modification de répartition des substrats énergétiques. L'hypothèse de down regulation des bêta-récepteurs n'est plus au goût du jour. Par contre, la régression du remodelage est essentielle, expliquant l'effet sur la progression de la maladie. La vidange ventriculaire est également améliorée par réduction de la pression artérielle. La baisse de stimulation catécholergique diminue le risque de décès par infarctus de myocarde ou troubles du rythme, avec un effet positif sur la mort subite.

Actuellement, le bêtabloquant fait impérativement partie de l'arsenal thérapeutique, avec un bénéfice complémentaire de celui des IEC, de la classe fonctionnelle NYHA II à la classe IV (sans surcharge hydrosodée).

7.2.3.3 Dérivés nitrés

Utiles dans l'IC sévère, grâce à la possibilité de réduire la précharge, dans les poussées aiguës.

La réduction de mortalité a été démontrée en association à l'hydralazine, mais cette dernière molécule, mal tolérée, n'est pas commercialisée en France. Les effets des dérivés nitrés seuls au long cours, ne sont pas connus, par absence de grandes études de morbi-mortalité.

7.2.3.4 Inotropes positifs

Les thérapeutiques inotropes positives sont apparues comme le traitement le plus logique de l'IC, en améliorant la contractilité du myocarde et du myocyte, rapidement après l'initialisation du processus, mais leur cote est en baisse, devant l'inefficacité de certaines molécules, et la hausse de la mortalité arythmique causée par d'autres. L'augmentation des contraintes, les anomalies du milieu extracellulaire et de la vasodilatation coronaire, le stress oxydatif, l'activation des systèmes neuro-hormonaux interviennent pour leur propre compte, et le traitement initial ne suffit pas, ou du moins n'est-il pas suffisamment sûr dans des normes d'efficacité. L'augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire, la diminution de la phosphodiesterase III, ou la conséquence des deux, c'est-à-dire l'augmentation du calcium intracellulaire, accélèrent la déchéance myocardique, en majorant le risque de troubles du rythme graves.

La classe des sensibilisateurs des protéines contractiles au calcium (comme le lévosimendan) peut encore sembler être une alternative correcte aux inotropes classiques.

7.2.3.5 Autres options médicamenteuses

Pas d'antagoniste efficace, à ce jour, sur la vasopressine (essais actuels avec des antagonistes des récepteurs V-1, et V-1+V-2).

Les agonistes spécifiques des facteurs natriurétiques ANP et BNP, comme les inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP), les inhibiteurs mixtes de la NEP et de l'ECA, et les analogues de BNP (nésiritide, peptide de synthèse utilisé dans les formes aiguës se comporte comme un diurétique) ne donnent pas les résultats escomptés ¹⁵⁵.

Il en est de même pour les inhibiteurs de l'endothéline, qui hésitent encore entre antagonisme spécifique des récepteurs et inhibition de l'enzyme de conversion de l'endothéline.

L'action antagoniste sympathique centrale est délétère sur le pronostic (MOXON) ¹⁵⁶.

Les inhibiteurs de MMP sont en cours d'évaluation expérimentale ¹⁵⁷.

L'administration de l'hormone de croissance reste discutée.

L'érythropoïétine peut améliorer la fonction du VG chez les patients anémiés.

7.2.3.6 Alternative des cytokines

Considérée comme une avancée significative, afin de limiter la progression de l'IC, du remodelage et de l'apoptose, le blocage de l'activation des cytokines (TNF-alpha) n'a pas donné de résultats encourageants dans les études récentes avec l'anticorps soluble spécifique du TNF-alpha, étanercept (RECOVER, RENAISSANCE), qui ont été arrêtées pour défaut d'efficacité (pas assez d'efficacité, ou voie sous-cutanée inadaptée). Les cytokines ont un effet délétère dans l'IC, par une action inotrope négative, en augmentant le stress oxydatif, et en altérant l'effet du NO, et, en périphérie, la cachexie musculaire.

7.2.3.7 Chirurgie et prothèses

A côté du traitement médical, la chirurgie a une place adjuvante

La cardiomyoplastie n'a pas démontré d'efficacité significative.

Le défibrillateur peut légitimement prévenir la mort subite, mais il est coûteux, et les indications encore mal définies; il est sûrement intéressant pour les déchéances myocardiques

importantes, mais les défibrillateurs y sont moins efficaces, d'autant plus que les patients meurent quelques mois plus tard, par aggravation de l'IC.

L'assistance circulatoire au long cours est en phase de développement. Les assistances prolongées sont séduisantes, en inversant le remodelage et en permettant une récupération myocardique. Mais le sevrage est grevé de nombreux échecs.

La plastie mitrale a un haut risque de décès et la correction des IM fonctionnelles est modeste¹⁵⁸.

La revascularisation par laser a été abandonnée, au même titre que la reconstruction du ventricule gauche de Batista.

La prévention du remodelage par les sacs péricardiques (système Acorn) est en cours d'évaluation quant aux complications éventuelles (myopéricardite constrictive).

7.2.4 Stimulation cardiaque

Elle corrige les asynchronismes auriculo-ventriculaires, interventriculaires et intraventriculaires. Elle permet d'améliorer les fonctions systoliques et diastoliques, réduit la fuite mitrale sans augmenter la consommation d'O₂ du myocarde. Elle optimise le traitement médical, en facilitant l'utilisation des bêtabloquants.

7.2.5 Thérapies cellulaire et génique

C'est la voie de recherche la plus prometteuse et séduisante, pour les greffes de cellules musculaires périphériques et de cellules souches.

Les cardiomyocytes fœtaux ne peuvent être obtenus facilement et en grande quantité.

Les cellules souches ont un énorme potentiel, avec différenciation en cardiomyocytes (étude de Düsseldorf).

L'administration exogène de VeGF, ou l'hyperexpression du gène codant, peut améliorer la fonction du VG, en améliorant la vascularisation segmentaire des cardiopathies ischémiques, ou sous-endocardiques dans les cardiopathies non ischémiques.

7.3 TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE EN FONCTION DE L'ATTEINTE

7.3.1 Traitement symptomatique

Le but du traitement symptomatique est de diminuer la congestion veineuse pulmonaire (diurétiques et/ou dérivés nitrés), d'allonger la durée de la diastole par le ralentissement de la fréquence cardiaque (bêtabloquants, inhibiteurs calciques bradycardisants, digitaliques en cas de fibrillation auriculaire irréductible), d'améliorer la distensibilité passive du VG en agissant sur le remodelage (IEC, antagoniste de l'aldostérone), voire agir sur la distensibilité active. L'utilisation des diurétiques sera prudente, pour ne pas baisser excessivement la précharge, surtout quand on s'adresse à des personnes âgées.

7.3.2 Traitement étiologique

Le but est de faire régresser l'hypertrophie liée à une HTA, en utilisant des antihypertenseurs qui ont cette propriété.

En cas de coronaropathie, le traitement interventionnel sera le choix de première intention, puis viendra le traitement médical, avec toute molécule permettant de diminuer la dysfonction diastolique ischémique. Dans le cas d'un rétrécissement valvulaire aortique, la chirurgie de remplacement permettra peut-être de normaliser la fonction diastolique.

7.3.3 Traitement des conditions pathologiques associées

Le but est de maintenir une hémodynamique correcte. Il s'agira de maintenir ou de rétablir la systole auriculaire dans son efficacité (choc électrique externe), dans sa pérennité, par stimulation cardiaque en cas d'asynchronisme auriculo-ventriculaire, lié à un trouble conducteur, ou à une cardiomyopathie obstructive (alternative à la chirurgie).

En général, le traitement de la dysfonction diastolique est difficile et insatisfaisant. La dysfonction diastolique pure est rare, et les conditions font qu'il existe presque toujours une part de dysfonction systolique. Par ailleurs, les conditions d'apparition de ce type d'IC sont individuelles, et le schéma thérapeutique global est difficilement envisageable comme traitement standard.

7.3.4 Dysfonction systolique asymptomatique

La dysfonction systolique asymptomatique est constituée des patients qui présentent une cardiomégalie radiologique, et une fraction d'éjection ventriculaire gauche <35% en échocardiographie, mais sans symptômes cliniques.

Le moment essentiel est celui où l'on décide de la mise en route d'un traitement spécifique, actuellement sujet à controverses, en particulier pour le traitement par IEC. Le seul enseignement provient de l'étude SOLVD, bras prévention: les IEC retardent la progression vers l'IC, et diminuent le nombre des hospitalisations. Aucun effet favorable sur la mortalité n'a actuellement été démontré, pour cette catégorie de patients. L'étude SAVE confirme les enseignements de l'étude précédente, en retrouvant une réduction de 20% à 30% de la survenue de l'IC au décours d'un infarctus du myocarde, avec une augmentation de l'espérance de vie.

Les diurétiques ne sont pas indiqués à ce stade; au contraire, on démontre une activation précoce des systèmes neuro-hormonaux, et en particulier du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Pour les bêtabloquants, les résultats semblent positifs, comme indiqués par les essais sur le carvedilol et les études post-infarctus.

La question essentielle qui reste en suspens, pour les IEC et pour les bêtabloquants, est la valeur seuil de la FE du VG à prendre en compte pour initier un traitement.

7.3.5 Dysfonction systolique symptomatique

C'est une insuffisance cardiaque symptomatique, mais stable, correspondant à une classe fonctionnelle II de la NYHA (New York Heart Association).

A ce stade, les I.E.C. sont la thérapeutique de référence, en association avec un traitement antagoniste adrénergique, si nécessaire, et, à la dose maximale tolérée comme le suggère l'étude «ATLAS». Les diurétiques seront initiés, en première intention, seulement s'il existe des signes de rétention hydrosodée, et en modulant la posologie en fonction de l'état clinique.

Les études montrent qu'il est préférable de réserver l'association IEC-diurétique à la suite d'un premier épisode de rétention.

En deuxième intention, les diurétiques doivent être initiés, en cas d'échec de la monothérapie par IEC, et après 6 semaines de traitement, en ajustant la posologie, voire en révisant le diagnostic étiologique (part ischémique dans une cardiomyopathie dilatée hypokinétique...).

A ce stade, on peut donc rajouter un traitement étiologique, par bêtabloquant, dérivés nitrés, revascularisation, ou autre geste chirurgical (chirurgie valvulaire, anévrismectomie...). Les digitaliques peuvent avoir également un intérêt, surtout en cas de fibrillation auriculaire associée, tout en sachant que leur arrêt peut entraîner une aggravation de l'IC.

7.3.6 Insuffisance cardiaque aggravée

A ce niveau, l'important est d'éliminer une cause déclenchante:

- Extracardiaque:
 - Ecart de régime hydrosodé.
 - Introduction récente d'un traitement autre qu'habituel (anti-arythmique, bêtabloquant, A.I.N.S, inhibiteur calcique...).
 - Alcoolisme.
 - Dysfonction rénale (diurétique+IEC...).
 - Infections, anémie...
 - Embolie pulmonaire.
- • Cardiaque:
 - Fibrillation auriculaire ou autre arythmie supra-ventriculaire.
 - Bradycardie excessive (bêtabloquant...).
 - Ischémie myocardique.
 - Aggravation d'une valvulopathie.
 - Réduction excessive de la précharge (diurétique+I.E.C.).

Il faut donc intervenir afin de corriger ou de supprimer la cause éventuelle.

Sinon, le traitement pharmacologique est utilisé à des posologies plus agressives: dose optimale d'IEC, majoration des diurétiques, avec possibilité d'associer plusieurs molécules, introduction de digitaliques, même en dehors de toute arythmie complète par fibrillation auriculaire (l'étude DIG montre l'amélioration fonctionnelle des patients de classe III et IV de la NYHA, en rythme sinusal, sans effet sur la mortalité globale, mais avec majoration du risque de troubles rythmiques graves).

Mais essentiellement, on aura recours aux bêtabloquants (CIBIS II, COPERNICUS...).

7.3.7 Insuffisance cardiaque terminale

Elle se caractérise par la persistance d'un stade IV de la NYHA, en dépit d'un diagnostic correct et d'un traitement optimal. C'est l'insuffisance cardiaque réfractaire, pour laquelle le traitement peut faire appel aux médicaments inotropes par voie intraveineuse, transitoirement (agonistes dopaminergiques, inhibiteurs des phosphodiesterases, calcium-sensibilisateurs...). C'est également le stade de l'indication de la transplantation cardiaque, de l'assistance circulatoire temporaire, de la contre pulsion intra-aortique, et de l'ultrafiltration. A ce stade, le coût thérapeutique est élevé, et le pronostic sombre.

7.3.8 Dysfonction diastolique

L'insuffisance cardiaque diastolique, ou à fonction systolique conservée, reste encore actuellement une entité mal connue, malgré sa prédominance dans la population âgée, et le recours systématique à l'échocardiographie comme moyen de dépistage. Forme fréquente, elle est souvent sous-estimée, surtout chez les patients âgés. Toutes les étiologies sont représentées dans la dysfonction diastolique: ischémie myocardique, HTA, hypertrophie, péricardite...

Le traitement doit donc être approprié, et comporte trois axes d'intérêt:

- Traitement symptomatique.
- Traitement étiologique.
- Traitement des conditions pathologiques associées.

Pourtant la prise en charge reste encore relativement empirique et mal codifiée.

Le traitement spécifique vise à ralentir la fréquence cardiaque, en restaurant le rythme sinusal si nécessaire, par l'adjonction de bêtabloquant ou d'inhibiteur calcique, mais en évitant de trop réduire la précharge (nitrés ou diurétiques).

Les IEC améliorent la relaxation ventriculaire, et, à long terme, l'hypertrophie ventriculaire. Les digitaliques sont contre-indiqués car ils diminuent la compliance du VG.

7.3.9 Insuffisance cardiaque et personnes âgées

En dehors de la dysfonction diastolique du VG, fréquente dans les classes d'âge élevées, la spécificité repose sur l'évolution vers des caractéristiques physiologiques particulières, qui impliquent des modifications au niveau de la physiopathologie et de la prise en charge thérapeutique.

Ainsi, il existe des changements de fonction cardiovasculaire, au repos et à l'effort, un déconditionnement physique, avec réduction des masses musculaires, une sédentarité, une altération du statut nutritionnel, des maladies intercurrentes. S'y ajoute la moindre adhésion au traitement, et la mauvaise observance de ce dernier.

La prudence sera de rigueur avec les diurétiques, car, à cet âge, la loi de Starling devient prépondérante, et la baisse excessive de la précharge mal tolérée. On peut ainsi balancer entre l'augmentation de posologie nécessaire, par baisse de l'absorption et diminution de l'efficacité, liée à la diminution de l'efficacité rénale, et retard d'élimination, et le risque accru d'hyperkaliémie. Les IEC sont bien tolérés, mais nécessitent une surveillance renforcée, surtout en début de traitement. Les digitaliques sont dangereux, car le surdosage augmente avec l'âge, et la dose thérapeutique minimale est souvent la meilleure (digoxinémie entre 0,7 et 1,2 ng/ml), tout en gardant une efficacité hémodynamique optimale.

7.3.10 Arythmie et insuffisance cardiaque

Les arythmies sont fréquentes dans l'IC, tant au niveau ventriculaire que supra-ventriculaire. La mort subite représente 40% à 50% des modalités de décès de tous les patients.

Avant tout, il faut corriger les facteurs déclenchants éventuels, hydro électrolytiques et iatrogènes. Ensuite, en première intention, le traitement associant IEC et bêtabloquant permet de diminuer la rigidité pariétale, facteur d'arythmie. Le traitement anti-arythmique sera réservé aux arythmies non soutenues, mais sévères et symptomatiques. L'amiodarone est encore couramment utilisée, malgré ses nombreux effets indésirables, mais une place de choix sera probablement faite, à l'avenir, aux défibrillateurs implantables (dont la limite actuelle reste encore essentiellement le coût prohibitif).

Pour la fibrillation auriculaire, on doit tenter coûte que coûte la réduction, par cardioversion systématique, malgré les nombreux échecs, souvent liés à la dilatation auriculaire gauche excessive. Là encore, l'amiodarone peut aider à la restauration du rythme sinusal, en première intention, ou en favorisant la cardioversion. Si l'arythmie auriculaire persiste, il faut alors s'efforcer de ralentir la réponse ventriculaire à la fibrillation, en plus du traitement anticoagulant: bêtabloquant, inhibiteur calcique pour les patients asymptomatiques, digitaliques, avec ou sans amiodarone, pour ceux qui sont symptomatiques.

7.4 DIURETIQUES DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

7.4.1 Introduction

Les molécules de cette classe thérapeutique jouent toujours un rôle-charnière dans le traitement de l'insuffisance cardiaque en luttant contre les signes de rétention hydrosodée (oedèmes pulmonaires et périphériques), par inhibition de la réabsorption tubulaire rénale, du sodium, du potassium, du chlore et de l'eau. Cette action tend à tomber en désuétude, par la prévention de la pathologie qui privilégie d'autres classes thérapeutiques, comme les IEC ou les bêtabloquants, ce qui amoindrit la part prise par la rétention hydrosodée dans l'IC ¹⁵⁹. Cependant, cette classe médicamenteuse reste très utile en cas de poussées aiguës.

Les diurétiques les plus utilisés dans l'IC sont les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques. Les antagonistes de l'aldostérone sont traités à part.

7.4.2 Propriétés

On distingue schématiquement deux classes ¹⁶⁰:

- Les diurétiques agissant au niveau de l'anse de Henle (furosémide, bumétanide...).
- Les diurétiques agissant au niveau du tubule distal (thiazidiques, métolazone, épargneurs de potassium...).

Tous les diurétiques augmentent le volume urinaire, mais l'essentiel est l'augmentation de l'excrétion sodée, par inhibition de la réabsorption tubulaire rénale. Dans l'IC, il existe une diminution de l'excrétion fractionnelle de sodium (rapport entre la fraction éliminée et la fraction filtrée par les glomérules). Ainsi, les diurétiques de l'anse augmentent l'excrétion de 20% à 25%, améliorant la clairance de l'eau libre, et ils ont une efficacité persistante, malgré l'altération de la fonction rénale (clairance <5 ml/mn). A l'opposé, les diurétiques thiazidiques n'augmentent que modérément la fraction excrétée (5% à 10%), et diminuent la clairance de l'eau libre, en perdant de leur efficacité dans l'insuffisance rénale (clairance <30 ml/mn).

Les diurétiques de l'anse sont donc privilégiés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, surtout lors des poussées aiguës (OAP), et dans les IC sévères, avec défaillance polyviscérale ¹⁶¹.

Les cibles de ces molécules sont les différents systèmes de transport du sodium, de la cellule tubulaire vers la circulation. La voie d'action, en dehors des antagonistes de l'aldostérone, est endoluminale, c'est-à-dire après avoir été filtré par le glomérule rénal, ce qui explique la moindre efficacité dans l'insuffisance rénale. Ils sont donc qualifiés de salidiurétique, car agissant essentiellement sur l'excrétion sodique, et non sur le débit urinaire (aquadiurétiques), et ceci, en fonction de leur site d'action (ou niveau de réabsorption).

Les diurétiques augmentent donc l'excrétion fractionnelle de sodium, selon les différents sites d'action. De 1% chez le sujet normal, on passe à 5% au niveau du tube collecteur, 10% au niveau du tubule distal et 20% à 25% au niveau de l'anse de Henle. Ils agissent donc au niveau de la cellule tubulaire, en diminuant le transport sodique, avec une action sur quatre systèmes de transport spécifiques:

- Anhydrase carbonique dans le tubule proximal (acétazolamide).
- Co-transporteur Na/Cl de la branche ascendante de l'anse (diurétiques de l'anse).
- Co-transporteur Na/Cl dans le tube distal (thiazidiques et assimilés).
- Canal sodique dans le canal collecteur (amiloride).

Si de nombreuses études montrent la faculté d'accroître l'excrétion sodique, par diminution de la réabsorption tubulaire de sodium et d'eau, diminuant ainsi les signes fonctionnels de rétention, les diurétiques de l'anse sont les plus efficaces. Mais au long cours, apparaît un effet délétère, par stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone, avec augmentation de l'activité rénine plasmatique ¹⁶². Cette activation neuro-hormonale a deux conséquences:

- Apparition d'une résistance aux diurétiques, et en corollaire, utilisation d'une association diurétique jouant sur des mécanismes différents (thiazidique + diurétique de l'anse, avec les risques d'hypokaliémie et de troubles rythmiques, surtout si la fonction rénale est altérée) ^{163 164}.
- Prescription de la dose minimale nécessaire au maintien de l'équilibre; en sachant que l'arrêt ne permet pas d'empêcher la rétention, et qu'il ne faut pas hésiter à augmenter fortement les doses dans les formes réfractaires, en changeant de voie d'apport si nécessaire.

Des études à court terme ont montré l'action des diurétiques sur la pression veineuse centrale (PVC), la congestion pulmonaire, l'ascite, les oedèmes périphériques et le poids corporel. Des études plus anciennes avaient montré l'amélioration de la fonction cardiaque et de la tolérance à l'effort ¹⁶⁵.

Il n'existe pas d'études à long terme sur l'efficacité des diurétiques, en termes de morbidité et de mortalité, bien qu'ils sont couramment associés à la diminution de symptomatologie et du nombre d'hospitalisations. Ce type d'études de morbi-mortalité s'est avérées positif pour d'autres traitements, en présence de diurétiques.

Pour conclure sur l'efficacité du traitement, on peut dire que:

- Les diurétiques seuls ne permettent pas de maintenir l'équilibration de la pathologie, pour des patients auparavant équilibrés.
- Les IEC seuls n'agissent pas efficacement sur la rétention hydrosodée, malgré l'accroissement de l'excrétion urinaire de sodium, même avec des doses minimales d'IEC.
- Les risques de rétention diminuent avec l'association digitaliques et/ou IEC, permettant de diminuer les posologies diurétiques au minimum.

On doit donc individualiser les posologies de diurétiques, et préférer une prise biquotidienne, à forte dose; on privilégie également les diurétiques de l'anse aux autres familles, sauf en cas d'association. La prise concomitante d'IEC doit entraîner une certaine prudence, surtout chez les personnes âgées, car la déshydratation va accentuer hypotension et insuffisance rénale. La disparition des signes de rétention doit être progressive, sinon il y a risque de troubles métaboliques, pouvant alors aggraver l'IC: alcalose métabolique, hyponatrémie, hypokaliémie, hypomagnésémie (métolazone).

L'association d'un thiazidique à un diurétique de l'anse va permettre de maintenir une efficacité, qui s'atténue à cause de l'hypertrophie compensatrice du néphron distal et la réabsorption accrue de sodium, mais au prix d'une augmentation de morbi-mortalité (par dyskaliémie et risque accru de troubles du rythme) ¹⁶⁶.

7.4.3 Indications

La place actuelle des diurétiques reste donc essentielle en cas de rétention hydrosodée, en complément du traitement digitalique, et surtout de l'association IEC et bêtabloquant; c'est-à-dire, quand la relation pression-volume se modifie, aggravée par l'activation du système rénine-angiotensine, par l'élévation des résistances périphériques due au système sympathique, et par les oedèmes périphériques qui réduisent la surface du lit artériolo-capillaire.

Ils agissent sur la précharge qui induit la stase pulmonaire; et la déplétion hydrosodée va diminuer les pressions pulmonaires, les volumes ventriculaires et la contrainte diastolique. Ils

permettent ainsi d'améliorer l'inotropisme et la FE du VG, en association aux thérapeutiques agissant sur la postcharge, vasodilatateurs artériels comme les IEC.

Les diurétiques soulagent les symptômes, mais le pronostic dépend d'autres classes thérapeutiques.

7.4.4 Particularités

Des propriétés particulières à chaque classe sont à souligner:

- Acetazolamide.

Molécule seulement utilisée dans le glaucome et l'insuffisance respiratoire chronique.

- Thiazidiques et apparentés.

Ils augmentent l'excrétion fractionnelle de Na^+ et de Cl^- , et l'excrétion urinaire de K^+ et Mg^{++} . Ils sont hypocalciurians, et inhibent le pouvoir de dilution de l'urine (hyponatrémie). Ils sont indiqués dans l'HTA et dans l'IC modérée. L'action hypotensive est un effet direct sur les résistances vasculaires (potentialité des I.E.C.).

- Diurétiques de l'anse de Henle.

Ils ont une action rapide et brève sur la réabsorption de Na^+ , K^+ et Cl^- , avec diurèse abondante, et limitée dans le temps. Ce sont les diurétiques de l'urgence (OAP). L'efficacité persiste en cas d'hypovolémie, ce qui peut être dangereux, et entraîner une déshydratation extracellulaire.

- Diurétiques du canal collecteur.
- Les diurétiques d'épargne potassique (amiloride) et les antagonistes de l'aldostérone.

Ils ont une action natriurétique limitée, mais ils diminuent l'excrétion de K^+ , H^+ , avec risque d'hyperkaliémie et d'acidose. Cet effet reste modéré en association aux autres diurétiques. L'intérêt de ces molécules a été relancé par l'étude RALES, sur la morbi-mortalité dans les IC sévères (classes de NYHA III et IV), avec l'obtention d'une réduction de mortalité de 30% et des hospitalisations de 35%.

7.4.5 Effets secondaires

Les risques liés à la prescription de diurétiques sont de trois ordres:

- Déplétion hydro-électrolytique et désordres métaboliques.
- Activation neuro-hormonale.
- Hypotension et insuffisance rénale.

7.4.5.1 Déplétion électrolytique et hydrique, désordres métaboliques

L'hyponatrémie est le risque commun à tous les diurétiques, mais la déplétion la plus importante concerne le potassium : l'hypokaliémie est la plus fréquente et prédispose aux troubles du rythme cardiaque sévères, surtout avec l'association à une autre molécule (deuxième diurétique, digitalique...). Les épargneurs potassiques ont une efficacité supérieure à la supplémentation potassique, mais une déplétion constituée est très longue à corriger, même après arrêt du diurétique et supplémentation quotidienne.

La déplétion hydroélectrolytique perturbe les échanges entre sodium et autres cations, majorée par l'activation du SRAA (d'où l'intérêt d'une association d'IEC et d'un antagoniste de l'aldostérone).

L'hypovolémie, surtout avec les diurétiques de l'anse, entraîne crampes, hypotension orthostatique, asthénie et insuffisance rénale fonctionnelle.

Les grandes hypokaliémies, avant de se manifester au niveau électrique (TV, torsades de pointe), se manifestent au niveau musculaire, avec des crampes, une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale.

L'hyperkaliémie est un désordre lié aux diurétiques du canal collecteur, surtout en présence d'une insuffisance rénale, ou une association médicamenteuse à risque (IEC, AINS...)

Les désordres acidobasiques sont le fait des salidiurétiques, qui peuvent entraîner une alcalose métabolique, et décompenser une insuffisance respiratoire chronique. Les épargneurs de potassium peuvent entraîner une acidose métabolique.

Les diurétiques de l'anse et du tubule distal entraînent des pertes accrues en magnésium, avec risques de troubles rythmiques.

On retrouve également une hyperuricémie, donc un risque de goutte.

Les diurétiques hypokaliémisants inhibent la sécrétion d'insuline, avec augmentation de la glycémie chez le non-diabétique.

Les diurétiques de l'anse augmentent la calciurie mécanisme utilisé dans les hypercalcémies néoplasiques).

Il existe enfin des désordres lipidiques, avec augmentation du cholestérol total, et du LDL cholestérol, impliquant une athérogénèse accrue au long cours, mais le risque est dose-dépendant.

7.4.5.2 Activation neuro-hormonale

Elle est majorée par les diurétiques. Il existe une activation du SRAA avec élévation de l'angiotensine II, pour combattre hypotension et dégradation de la fonction rénale, en cas d'hypovolémie. Ce qui augmente la fréquence et l'intensité des troubles hydroélectrolytiques à court terme, et aggrave la pathologie à long terme, tant que le patient ne bénéficie pas d'un traitement antagoniste.

7.4.5.3 Hypotension et insuffisance rénale

Les deux sont le signe d'un usage excessif de diurétiques, comme ceux d'une aggravation de la maladie, avec une relation de cause à effet entre les deux. La mise en cause de l'un ou l'autre dépendra de l'existence ou non d'une rétention hydrosodée: si elle est absente, l'hypovolémie prédomine et il faut diminuer, voire arrêter les diurétiques; si elle est présente, l'aggravation de la maladie est en cause, et il faut accentuer les possibilités thérapeutiques (autres agents vasodilatateurs, inotropes positifs pour passer le cap...).

7.4.5.4 Autres effets secondaires

On peut citer:

- Impuissance sexuelle et thiazidiques
- Gynécomastie masculine et aménorrhée des antagonistes de l'aldostérone
- Accidents immunoallergiques, angéites cutanées, cytopénies, hépatites, néphropathies interstitielles aiguës.

7.4.6 Conclusion

Le traitement diurétique reste un traitement standard de l'insuffisance cardiaque, en cas de rétention hydrosodée. Cependant il n'est pas nécessaire dans l'IC asymptomatique, compte tenu du fait qu'il favorise la stimulation du SRAA, avec son implication délétère sur l'évolution de la maladie.

L'utilisation correcte de cette classe thérapeutique requiert donc une sélection rigoureuse des patients, un suivi constant et régulier, afin de détecter les signes et symptômes, mais aussi les anomalies biologiques, pour prévenir un éventuel effet délétère, et une complication grave.

7.5 ANTAGONISTES DE L'ALDOSTERONE

7.5.1 Introduction

Les antagonistes spécifiques de l'aldostérone s'opposent, de manière spécifique et compétitive à l'action de l'aldostérone sur les récepteurs intracellulaires du tube contourné distal et du tube collecteur¹⁶⁷. Ils bloquent l'action de l'aldostérone au niveau des récepteurs rénaux, mais aussi myocardiques. A ce niveau, ils limitent, voire réduisent la fibrose myocardique (effet anti fibrogénique)¹⁶⁸.

Les effets rénaux sont une inhibition de la réabsorption de sodium, avec respect de la réabsorption d'H⁺ et K⁺.

Ces molécules, peu utilisées en tant que diurétique pur, ont bénéficié du regain d'intérêt apporté par les résultats récents de l'étude RALES; mais c'est surtout la compréhension des mécanismes physiopathologiques d'activation des systèmes neuro-hormonaux, et en particulier, l'échappement de l'aldostérone à l'inhibition du système rénine-angiotensine, qui a relancé l'utilisation de la spironolactone^{169 170}.

En effet, à court terme, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II diminuent le taux sérique d'aldostérone, mais le défaut d'inhibition à long terme devient délétère, exerçant un effet néfaste sur la structure et la fonction cardiaque, ainsi que sur les vaisseaux, par induction de l'augmentation des fibres collagènes tissulaires, donc de la fibrose myocardique et vasculaire¹⁷¹. C'est un effet complémentaire de celui de l'angiotensine II.

Le blocage de la production hormonale agit également sur l'équilibre électrolytique et hydrique, permettant ainsi de diminuer la progression de la maladie et l'apparition de troubles rythmiques graves.

7.5.2 Etudes cliniques et résultats

La première étude RALES a démontré l'efficacité de spironolactone dans l'IC sévère, ce qui a rajouté une nouvelle pierre à l'arsenal thérapeutique. On retrouve ainsi une diminution significative de la mortalité (-30%, p<0,001), et de la fréquence des hospitalisations (-35%, p<0,001), avec persistance de l'effet après deux ans de traitement. En ce qui concerne les causes de mortalité, le bénéfice est significatif sur la mort subite (-29%, p=0,02), et l'aggravation de l'IC (-36%, p<0,001)¹⁷².

Cette étude a été réalisée pour des IC sévères (classes fonctionnelles de la NYHA III et IV). La tolérance est excellente avec des posologies faibles (environ 25 mg/j), y compris pour les dyskaliémies, et cet effet est rapide (2 à 3 mois).

La seconde étude RALES, dont le but était d'évaluer l'effet de la spironolactone en association avec les différentes thérapeutiques de l'IC, a été interrompue prématurément, pour cause de résultats très favorables: mortalité diminuée de 27% (p<0,001) par progression de l'IC ou mort subite¹⁷³. L'association spironolactone-bêtabloquant semble supérieure à l'association avec les IEC.

La spironolactone prévient sans doute la mort subite par son effet anti fibrogénique, ainsi que les arythmies de réentrée. Il est probable également que l'aldostérone joue un rôle majeur dans la fibrose myocardique et ses complications, et que l'échappement du contrôle de la production hormonale sous IEC seuls, doit faire prescrire une association avec un antagoniste de l'aldostérone, afin de contrecarrer le phénomène de remodelage.

Des résultats au moins identiques sont attendus pour des atteintes myocardiques moins sévères, d'autant plus que les mécanismes pharmacologiques d'action des antagonistes de

l'aldostérone sont de mieux en mieux appréhendés (action sur le NO et sur la dysfonction endothéliale, action hormonale...).

Récemment, l'étude EPHEMUS (6630 patients inclus) avec éplérénone¹⁷⁴, dans l'infarctus avec dysfonction ventriculaire sévère (FEVG < 40%), et chez des patients sous IEC et bêtabloquant (ce qui n'était pas le cas de l'étude RALES) a retrouvé une baisse significative de la mortalité dans le groupe de patients traités par eplerenone (15% pour la mortalité globale et 21% pour la mort subite), avec 23% de réduction d'hospitalisations pour IC, ce qui semble renforcer l'intérêt de prescrire un antagoniste de l'aldostérone dans l'IC chronique, surtout en association avec un bêtabloquant. Cette étude semble également sonner le glas de l'association IEC-ARA II.

Le bémol apporté est le risque d'hyperkaliémie, majoré en cas d'association avec un IEC, ainsi que l'augmentation de la créatininémie, en cas de défaillance rénale. Il faut y ajouter les effets hormonaux divers: gynécomastie, troubles sexuels et anomalies du cycle menstruel.

Le prescripteur d'un antagoniste de l'aldostérone, doit avoir, au préalable, la connaissance de la fonction rénale du patient, surtout si celui-ci est âgé, ou s'il existe des médications associées.

7.6 IEC DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

7.6.1 Introduction

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) occupent la place privilégiée dans les différentes thérapeutiques ayant fait leurs preuves dans l'insuffisance cardiaque chronique. En effet, tous les essais contrôlés leur ont concédé le rôle de pierre angulaire du traitement de l'IC, devant les effets bénéfiques certains mis à jour par ces différentes études : amélioration du confort de vie des patients, et de leur aptitude à l'effort, amélioration du pronostic, avec réduction très significative de morbidité et de mortalité. Ces bénéfices sont dus aux effets conjugués de leur action hémodynamique, et des interactions neuro-hormonales.

Les IEC, vasodilatateurs mixtes, réduisent les pressions de remplissage, les résistances systémiques, donc la contrainte pariétale au niveau du VG, et qui améliorent l'index cardiaque. Ils agissent au niveau neuro-hormonal, en inhibant l'action délétère des systèmes vasoconstricteurs et antinatriurétiques.

Les IEC interfèrent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, en inhibant la formation d'angiotensine II, sérique et tissulaire, peptide vasoconstricteur puissant, systémique et rénal, stimulus de l'hypertrophie et de la fibrose myocardique et vasculaire. Ce peptide est également responsable de la libération d'aldostérone, d'endothéline, et d'arginine-vasopressine, et interagit également sur le système sympathique.

L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est un des faits majeurs du processus de progression et d'aggravation, conduisant à l'IC. L'activation du système, au niveau tissulaire, autocrine et paracrine, rénale, cardiaque et vasculaire, est progressive et continue. Elle joue un rôle déterminant dans le processus de remodelage.

Les IEC vont avoir la possibilité de freiner, ou de prévenir le remodelage, l'apparition de la fibrose et de protéger la structure et la fonction du VG et des vaisseaux.

7.6.2 Effet hémodynamique

Le premier effet est hémodynamique. Les IEC sont vasodilatateurs mixtes, et déterminent une baisse des pressions de remplissage et des résistances vasculaires artérielles systémiques. Ils augmentent le volume systolique, le débit cardiaque, réduisent les pressions pulmonaires, sans accélération réflexe de la fréquence cardiaque.

La permanence des effets bénéfiques hémodynamiques sur les pressions capillaires et le débit cardiaque est réelle après plusieurs mois de traitement, à condition que les doses soient suffisantes pour un effet bénéfique immédiat.

7.6.3 Effets neuro-hormonaux

Ces effets distinguent les IEC des autres vasodilatateurs.

Les IEC réduisent l'activité sympathique, et celle des autres systèmes vasoconstricteurs. On note ainsi, sous IEC, une baisse des concentrations plasmatiques de noradrénaline, avec réduction du tonus sympathique, et restauration du baroréflexe. Les IEC rétablissent la variabilité sinusale et augmentent le tonus vagal.

Ils entraînent une chute des concentrations d'angiotensine II (incomplète et transitoire), d'aldostérone et, par effet indirect, d'arginine-vasopressine.

Ils élèvent les concentrations de bradykinine et de prostaglandines vasodilatatrices.

Les IEC corrigent la dysfonction endothéliale, en augmentant la libération de NO¹⁷⁵.

Chez l'hypertendu, il existe une amélioration de la réserve coronaire et de la microcirculation.

Les IEC améliorent la survie des patients en hyponatrémie, alors que celle-ci est un marqueur de mauvais pronostic.

7.6.4 Effets coronaires et anti-ischémiques

L'angiotensine II est un peptide vasoconstricteur coronaire, et les IEC améliorent le rendement énergétique myocardique, en réduisant les besoins du muscle en oxygène, ainsi que les pressions de remplissage et la contrainte pariétale, la pression artérielle moyenne et la fréquence cardiaque.

Les IEC intra-coronaires augmentent le flux sanguin et réduisent la contractilité segmentaire. Les effets anti-ischémiques et anti-athéromateux sont suspectés après l'étude SAVE (réduction de 25% des récurrences d'infarctus et d'événements coronariens), et confirmés par les études dans le post-infarctus et en prévention des infarctus et de l'angor instable.

Dans SOLVD (bras préventif et curatif), on obtient une réduction de 20% du risque d'événements coronaires, sur plus de trois ans.

Dans l'athérogénèse, l'enzyme de conversion, par ses effets sur le tonus vasculaire, la croissance cellulaire, l'oxydation des lipides et l'hémostase, a une position prépondérante. Son inhibition tissulaire freine ou réduit la prolifération endothéliale, corrige la dysfonction endothéliale et stabilise la plaque athéromateuse.

L'essai HOPE montre l'intérêt de traiter les sujets à risque, en prévention des accidents ischémiques. Il s'agissait de patients aux antécédents de diabète, d'accident ischémique cérébral, coronaire ou périphérique. Après quatre ans, on notait une baisse de la pression artérielle moyenne (-3,4 mm Hg), et une baisse du taux d'AVC de 13%, et d'IDM de 5%. Le bénéfice cardiovasculaire était précoce, dès la première année, avec une mortalité totale réduite de 17%, sans modification de la mortalité cardiovasculaire. On notait également une réduction des indications de revascularisation myocardique et des hospitalisations pour IC.

L'étude EUROPA est en cours, évaluant la mortalité cardiovasculaire globale, les risques d'IDM, d'AVC et d'IC, ainsi que de revascularisations, chez des patients aux antécédents de cardiopathie ischémique (10 000 patients inclus).

7.6.5 Effets rénaux

Les IEC élèvent le débit rénal et la natriurèse. Ils élèvent le tonus de l'artériole efférente, abaissent la pression hydrostatique intracapillaire glomérulaire, la fraction de filtration et le débit de filtration glomérulaire. Ils sont contre-indiqués en cas de sténose bilatérale des artères rénales, et déterminent en moyenne, une augmentation de 10% à 15% de la créatininémie, surtout s'il existe une hypovolémie. Ils diminuent le recours aux diurétiques, et les effets délétères de ces derniers, au niveau métabolique (hypokaliémie et hyponatrémie)¹⁷⁶.

7.6.6 Effets cliniques dans l'IC

Les différents essais ont enrôlé plusieurs milliers de patients, avec dysfonction systolique, et une FE du VG inférieure à 45%. Les patients bénéficiaient d'un traitement classique.

Les résultats montrent une amélioration des symptômes et de l'état clinique. Le risque de décès et la morbidité sont réduits, ainsi que le nombre d'hospitalisations. Et ceci, quelle que soit l'étiologie de la cardiopathie initiale.

7.6.6.1 Qualité de vie

L'amélioration de la qualité de vie est un objectif essentiel du traitement, et les études ont montré une amélioration rapide de la dyspnée et de la fatigue, avec changement de classe fonctionnelle, diminution du nombre d'hospitalisations et d'aggravations de l'IC. Le confort de vie est amélioré pour plusieurs années, en association avec le traitement digitalo-diurétique.

7.6.6.2 Performance à l'effort

Les débits musculaires augmentent sous IEC, au repos et à l'effort. La durée de l'effort est accrue de 20% à 30%, et la consommation maximale d'oxygène de 15% à 20%. Ce bénéfice provient de l'amélioration des débits régionaux, et de l'augmentation de la réactivité vasculaire périphérique, induite par la réduction locale des vasoconstricteurs et la charge en sodium des parois vasculaires ¹⁷⁷.

7.6.7 Effets sur structure et fonction du VG

On note une réduction significative des volumes télésystolique et télédiastolique, des pressions télédiastoliques et une augmentation de la FE du VG. Les boucles pression-volume ventriculaires se déplacent vers la gauche (vers la droite sous placebo), sans déplacement en haut ou en bas, ni aplatissement de la pente de la courbe en diastole.

La FE du VD est améliorée sous traitement, quand les sujets présentent une altération importante de la fonction ventriculaire.

Chez les patients asymptomatiques, la progression de la dilatation du VG et de la dysfonction systolique est plus lente que chez les patients symptomatiques.

Dans le post-infarctus, les IEC réduisent la dilatation du VG, pour des patients symptomatiques ou non.

Ces effets semblent liés à la diminution de la tension pariétale circonférentielle, et ainsi, les IEC préviennent le remodelage ventriculaire gauche après infarctus, et pour les autres étiologies de l'IC. Cet effet est d'autant plus important que le patient est symptomatique et que la progression du remodelage est rapide.

7.6.8 Morbidité et mortalité

En dehors du post-infarctus, plusieurs études à large échelle, à moyen ou long terme, ont montré l'efficacité des IEC sur la progression de la maladie et sur la mortalité:

7.6.8.1.1 Captopril-Digoxin Multicenter Trial (300 patients) ¹⁷⁸.

Le captopril a montré son efficacité, comparé au placebo et à la digoxine, en apport conjoint aux diurétiques. Le résultat est significatif sur l'amélioration de la tolérance à l'effort, sur la diminution des doses de diurétiques, sur la diminution des hospitalisations pour aggravation de la maladie, toute cardiopathie confondue.

7.6.8.1.2 Vasodilator Heart Failure Trial (800 patients) ¹⁷⁹.

L'énalapril contre l'association hydralazine (300 mg)-dinitrate d'isosorbide (4x40 mg), pour des IC de classes NYHA II et III, a montré une diminution significative de mortalité, à deux ans (-28%).

7.6.8.1.3 SOLVD Treatment Trial (2 600patients) ¹⁸⁰.

Enalapril contre placebo, dans l'IC modérée à sévère (classe NYHA II et III), et traitement au long cours (moyenne de 41 mois), a montré une réduction significative de mortalité (-16%) et une réduction très significative du risque combiné décès/hospitalisations pour aggravation (-26%).

7.6.8.1.4 CONSENSUS.

Enalapril à forte dose (40 mg/j), pour des IC très sévères (classe de NYHA IV), à court terme (6 mois), a montré une réduction significative de mortalité (-27%), mais pas de réduction significative du risque combiné décès/hospitalisations pour IC ¹⁸¹.

7.6.8.1.5 Etudes dans le post-infarctus

Dans le post-infarctus, les différentes études réalisées avec les IEC retrouvent une baisse significative de la mortalité et de l'apparition d'une IC:

Dans SAVE, on retrouve une baisse de 19% de la mortalité ($p = 0,019$), et de 22% de l'IC ($p = 0,02$)¹⁸².

Dans AIRE, la mortalité baisse de 27% ($p = 0,002$), et l'IC de 23% ($p = 0,017$)¹⁸³.

Pour TRACE, les chiffres sont de 22% pour la baisse de mortalité ($p = 0,001$) et de 29% pour la baisse d'IC ($p = 0,003$)¹⁸⁴.

En résumé, les différentes études sur les IEC dans l'IC (plus de 30 études contre placebo) ont permis d'intégrer plus de 7 000 patients en dysfonction VG marquée, tout type de cardiopathie confondu, et permettent de conclure à l'action très favorable et significative de cette classe de molécules, sur les symptômes, améliorant le statut fonctionnel et diminuant le risque de décès et/ou d'hospitalisations pour aggravation, et ce, quel que soit le degré de gravité de cette IC (classes de N.Y.H.A. II à IV)¹⁸⁵.

7.6.9 Utilisation pratique

Tous les patients porteurs d'une dysfonction systolique du VG, quelle que soit l'étiologie, doivent bénéficier du traitement par IEC, à la dose maximale tolérable.

Le traitement doit être entrepris sans tarder, en première intention, afin d'éviter le risque léthal alors que le patient aurait pu bénéficier de ce traitement protecteur.

Ils doivent être prescrits avec des diurétiques, s'il existe une histoire récente de rétention hydrosodée, car les diurétiques servent à maintenir la balance électrolytique, et à prévenir les oedèmes périphériques et pulmonaires. Pour les quelques cas sans antécédent de rétention, les IEC peuvent être utilisés avant les diurétiques¹⁸⁶.

Outre les diurétiques, ils peuvent être associés aux digitaliques et aux bêtabloquants.

Les IEC sont utiles pour améliorer les symptômes et l'état clinique, diminuer la morbi-mortalité des patients en IC modérée à sévère. Les IEC peuvent également diminuer le risque de développement d'une IC, chez les patients asymptomatiques, mais porteurs d'une dysfonction ventriculaire gauche¹⁸⁷.

Les contre-indications sont très rares: grossesse, allergie aux IEC.

Des précautions sont à apporter en cas d'hypotension marquée, d'insuffisance rénale, en cas de sténose des artères rénales, ou d'hyperkaliémie. Si le patient est trop instable, et risque un choc cardiogénique, un traitement inotrope est nécessaire en première intention, avant de pouvoir le réévaluer.

Le traitement doit être débuté par de petites doses, afin d'éviter les risques d'hypotension sévère, et augmenté progressivement jusqu'à la dose maximale tolérée. On doit surveiller la fonction rénale et la kaliémie, le risque hypotensif ou rénal. La rétention hydrosodée peut diminuer l'efficacité du traitement, et la déplétion majore les effets délétères des IEC. C'est pourquoi, il faut optimiser la posologie des diurétiques avant d'initier le traitement par IEC¹⁸⁸. Plus de 90% des patients supportent le traitement à court et long terme; la fuite potassique est diminuée avec le traitement, par interférence sur le système hormonal, en particulier la production d'aldostérone. Pourtant, quelques patients nécessitent une supplémentation potassique, avec surveillance biologique accrue, surtout depuis le renouveau des antagonistes de l'aldostérone.

La dose d'IEC est souvent inférieure à la dose-cible recherchée, et plus proche de la posologie initiale, mais l'efficacité est dose-dépendante. Il a été démontré une efficacité supérieure à forte posologie, en ce qui concerne les effets hémodynamiques, neuro-hormonaux, ainsi que sur les symptômes et la survie, avec une tolérance tout aussi bonne (ATLAS)^{189 190}.

Il est donc important de ne pas prescrire de faibles doses, mais, au minimum, la dose-cible retenue dans les études cliniques. De plus, l'efficacité du traitement n'est pas immédiate, et, si les effets secondaires se voient le plus souvent dans les 48 premières heures, le bénéfice du traitement n'est perçu qu'entre le premier et le deuxième mois, voire plus tard ¹⁹¹.

Enfin, le traitement par IEC doit être maintenu, coûte que coûte, et son arrêt conduit à la détérioration clinique, et augmente donc le risque de décès.

Une attention particulière doit être portée à la co-prescription d'aspirine, car il semble exister une interférence sur la production de prostaglandines, qui conduit à la diminution de l'efficacité hémodynamique des IEC ¹⁹². et de l'efficacité sur la survie cardiovasculaire, du moins à dose classique, ce qui ne doit pas justifier l'arrêt de la co-prescription ¹⁹³.

7.6.10 Utilisation selon l'étiologie

Dans les IC ischémiques, les effets sont largement démontrés, et la prescription prolongée réduit la morbidité et la mortalité. La réduction d'événements coronaires est donc un argument majeur pour la prescription d'IEC dans les dysfonctions ischémiques.

Dans les cardiopathies d'origine hypertensive, les IEC sont un traitement symptomatique et étiologique, et permettent une régression de l'hypertrophie du VG de 15% à 18%.

Dans les cardiomyopathies dilatées, il existe un bénéfice de morbi-mortalité, prouvé dans des études souvent non contrôlées.

Dans les dysfonctions asymptomatiques, la prescription d'IEC doit être réelle quand la FE du VG est inférieure à 40%, dans le post-infarctus (SAVE), avec limitation de la dilatation et de l'hypertrophie du VG, de la dégradation de la FE du VG, et régression du nombre d'aggravations d'IC, et d'événements coronaires aigus.

Les autres études montrent l'induction de la réduction de morbidité et de mortalité (AIRE, TRACE, GISSI III, ISIS IV).

7.6.11 Risques du traitement IEC

La majorité des effets secondaires liés aux IEC provient des deux propriétés pharmacologiques:

- Suppression (en grande partie) de production d'angiotensine II, avec hypotension, détérioration de fonction rénale et rétention potassique.
- Action sur les bradykinines, avec toux et œdème angioneurotique.

7.6.11.1 Hypotension artérielle

C'est l'effet secondaire le plus fréquent, avec signes cliniques variés: asthénie, vertiges...

Cette hypotension est habituelle en début de traitement, mais reste le plus souvent asymptomatique. Elle est à considérer, si elle devient symptomatique: dégradation de la fonction rénale, vision trouble, syncopes. Si ces symptômes sont plus fréquents dans les premiers jours de traitement, ils peuvent survenir à tout moment, et sont proportionnels à la réponse à l'inhibition de l'enzyme de conversion, favorisés par une hyponatrémie marquée (<130 mmol/l) ou une diurèse prononcée ¹⁹⁴. L'initiation doit impliquer une adaptation des posologies de diurétiques. Mais les patients ayant eu une hypotension initiale doivent rester des candidats au traitement au long cours.

7.6.11.2 Détérioration de fonction rénale

En cas d'hypoperfusion rénale, la filtration glomérulaire est dépendante de la vasoconstriction de l'artériole efférente, sous la dépendance de l'angiotensine II. Les IEC peuvent donc entraîner une insuffisance rénale fonctionnelle; celle-ci apparaît chez les patients qui ne

supportent pas de variation de l'homéostasie (classe fonctionnelle IV de la NYHA, ou hyponatrémie sévère).

Une augmentation notable de la créatinine est assez fréquente dans le traitement (15% à 30% des patients de classe III, mais 5% à 15% de classe II), avec un risque majoré en cas de sténose de l'artère rénale ou de traitement par les AINS. Encore une fois, un certain degré d'insuffisance rénale est tolérable.

7.6.11.3 Hyperkaliémie

Elle peut apparaître au cours du traitement, et entraîner des troubles électrophysiologiques sévères, souvent en cas de détérioration de la fonction rénale, ou en cas de supplémentation en potassium, ou de prise de diurétiques épargneurs de potassium. Ce trouble électrolytique est aussi favorisé par un diabète.

7.6.11.4 Toux

La toux est fréquente: 5% à 15% des patients traités, et c'est la raison majeure d'un arrêt de traitement.

Elle apparaît souvent dans les premiers mois de traitement, et disparaît en quelques semaines après l'arrêt, avec réapparition en cas de reprise. On ne doit pas non plus mésestimer une aggravation de l'IC sous-jacente avec début d'œdème pulmonaire. C'est un effet de classe, pouvant se révéler invalidant, avec comme seul recours, l'arrêt du traitement, et son remplacement par un ARA II.

7.6.11.5 Œdème angioneurotique

C'est un effet secondaire rare (- de 1%), mais du fait de la gravité potentielle de l'œdème de Quincke, sa suspicion entraîne l'arrêt du traitement.

7.6.12 Echappement aux IEC

L'échappement aux IEC entraîne une mortalité importante, malgré le traitement.

Il existe réellement un échappement biologique, avec une action sur la production d'aldostérone. Dans les traitements au long cours, on note une élévation progressive de l'aldostérone, et les mécanismes sont multiples: tachyphylaxie, production d'aldostérone en dehors du SRAA. On sait que l'angiotensine II a une synthèse extra-SRAA, avec entre autres, la voie des chymases. Enfin, on sait également que l'aldostérone a une production dose-dépendante du traitement IEC.

7.6.13 Sous utilisation des IEC

Si les IEC sont les premiers à avoir montré une efficacité en termes de morbi-mortalité, ils restent encore sous-utilisés, pour diverses raisons ¹⁹⁵:

- Non reconnaissance de l'IC comme pathologie de Santé Publique importante.
- Mauvaise appréciation du bénéfice clinique des IEC ¹⁹⁶.
- Bénéfice/coût mal apprécié.
- Erreur de croire que le bénéfice clinique ne correspond pas aux résultats des études cliniques, ou qu'ils ne dépassent pas les effets secondaires.

Un effort d'éducation des praticiens et des patients est entrepris (guide pratique, conférence de consensus...), afin de voir les IEC devenir effectivement la pierre angulaire du traitement de l'insuffisance cardiaque ¹⁹⁷.

7.6.14 Conclusion

- Amélioration hémodynamique:
 - Réduction de la précharge, des résistances vasculaires systémiques, de la contrainte pariétale.
 - Amélioration du débit cardiaque.
- Réduction de l'activité neuro-hormonale:
 - Réduction des concentrations de catécholamines.
 - Réduction des concentrations d'angiotensine II.
 - Réduction transitoire des concentrations d'aldostérone.
 - Inhibition des systèmes rénine-angiotensine tissulaires.
- Inhibition du remodelage cardiaque et vasculaire.
- Amélioration des circulations périphériques.
- Amélioration fonctionnelle et de la capacité d'effort.
- Réduction de morbidité et de mortalité.

7.7 ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II

7.7.1 Introduction

L'angiotensine II est le peptide essentiel du système rénine-angiotensine-aldostérone, qui joue un rôle capital dans l'IC, en contribuant à la genèse et à la progression de la pathologie. Les effets délétères, à court- et à long terme, sont l'élévation des conditions de charge ventriculaire, l'augmentation de la sécrétion d'aldostérone, la facilitation de la rétention hydrosodée, et du remodelage cardiaque et vasculaire. Ce peptide peut aussi être produit par d'autres voies que le SRAA, par l'intermédiaire d'autres enzymes (chymase, enzymes du système CAGE).

L'angiotensine II agit par l'intermédiaire de récepteurs cellulaires présents dans les différents tissus, de plusieurs types (AT-1 à AT-4).

Seuls les deux premiers nous intéressent:

- Le récepteur AT-1 est un récepteur à sept domaines membranaires (comme le récepteur adrénergique), et son mécanisme d'action intercellulaire passe par un couplage à une protéine G, à l'adénylate cyclase et à l'AMP cyclique. La liaison au récepteur AT-1 favorise la vasoconstriction, directement et indirectement, par le biais de l'activation sympathique. Le récepteur est responsable de la rétention hydrosodée, par stimulation de la sécrétion d'aldostérone. Il détermine croissance et prolifération cellulaire, avec prolifération fibroblastique et collagène, et augmentation de la synthèse protéique dans les cardiomyocytes. Cette stimulation favorise également l'activation des autres systèmes vasoconstricteurs, endothéline, arginine-vasopressine, ions superoxydes, ainsi que la modification de l'expression des gènes.

Cette activation joue donc un rôle-phare dans l'initiation et la réalisation du remodelage vasculaire.

- Le récepteur AT-2 est exprimé essentiellement au cours de la vie fœtale. Chez l'adulte, on le retrouve dans le tissu myocardique, dans les zones cicatricielles à forte activité fibroblastique, et au niveau des zones de dépôt de collagène, dans le cœur défaillant. La mise en jeu de ce récepteur AT-2 freine les phénomènes de croissance et de prolifération; le récepteur est couplé à une protéine G, permettant l'activation du système enzymatique tyrosine phosphatase, qui s'oppose indirectement à l'action des kinases. Cet effet anti croissance semble donc être un effet bénéfique, limitant le remodelage myocardique.

C'est pourquoi ont été développés des antagonistes spécifiques des récepteurs AT-1 de l'angiotensine, afin de ne pas contrecarrer les effets des récepteurs AT-2.

7.7.2 Différences entre ARA II et IEC

Les ARA II ont une action inhibitrice de l'angiotensine II, donc un effet antiprolifératif théoriquement supérieur, par une action sur les chymases, action qui échappe au contrôle des IEC. Par contre, leur inhibition est plus spécifique que les IEC, et ils n'ont pas de rôle sur le système des bradykinines et des prostaglandines endothéliales. L'accumulation plasmatique de bradykinine participe aux effets rénaux et systémiques des IEC, intervenant également sur la libération de NO endothéliale. Les bénéfices des IEC, par l'intermédiaire du système kallibréine-kinine est encore imprécis, notamment sur l'hémodynamique glomérulaire (les ARA II sont moins déprimeurs de la fonction rénale). La bradykinine participe également au

remodelage myocardique et vasculaire, mais probablement aussi aux effets secondaires des IEC, toux et œdème angioneurotique.

Les antagonistes des récepteurs AT-1 de l'angiotensine II (ARA II) ont une pharmacocinétique plus favorable à la monoprise que les IEC, avec une action prolongée pour des posologies réduites, et un rapport vallée-pic favorable.

7.7.3 Effets neuro-hormonaux

Le blocage des récepteurs AT-1 de l'angiotensine II, par un antagoniste, au cours de l'IC, permet une diminution des concentrations d'aldostérone et une augmentation compensatrice des taux d'angiotensine II et de rénine.

Une étude a démontré, après comparaison entre une augmentation de posologie quotidienne d'IEC, et une association dudit IEC avec un ARA II, une réduction significative du taux d'aldostérone en présence de l'association, et une diminution équivalente dans les deux groupes de la noradrénaline (du moins pour les taux élevés).

L'absence d'augmentation de la fréquence cardiaque sous ARA II, malgré l'effet vasodilatateur certain, provient de l'ajustement du baroréflexe.

L'association à un IEC ne génère pas de chute tensionnelle majeure, ni d'accélération de fréquence cardiaque, mais améliore significativement la variabilité sinusale.

L'apport de l'association d'un ARA II aux IEC est une amélioration du blocage de la production d'angiotensine II, et la diminution de la toux, due à l'accumulation de bradykinine au niveau pharyngé. L'inconvénient est la perte de vasodilatation induite par l'accumulation de bradykinine. Une étude est en cours sur cette association, On Target, dont les résultats sont attendus en 2006 (inclusion de 200 000 patients). En sachant également, dans les conclusions de l'étude Val He FT, que l'association IEC+ ARA II+bêtabloquant est délétère en termes de mortalité, et que l'antagonisme neuro-hormonal tout crin n'est probablement pas l'avenir du traitement de l'IC chronique.

7.7.4 Effets hémodynamiques

L'effet hémodynamique favorable a été démontré pour les ARA II, qui sont des vasodilatateurs mixtes, à prédominance artérielle. Ces molécules réduisent ainsi les résistances périphériques, augmentent le débit cardiaque, en faisant chuter les pressions de remplissage, sans augmentation de fréquence cardiaque.

C'est un effet de première prise, persistant au long cours, sans phénomène d'échappement, et, c'est un phénomène dose-dépendant. S'y ajoute la diminution des pressions capillaire et artérielle pulmonaires.

7.7.5 Clinique et capacité d'effort

Sur la symptomatologie et la capacité d'effort, les effets sont identiques aux IEC.

Dans l'étude ELITE 1, le losartan (50 mg/j) améliore significativement les classes fonctionnelles de la NYHA, et cette amélioration fonctionnelle est comparable à l'utilisation de captopril (150 mg/j).

Pour l'étude RESOLVD, dans des IC de classes NYHA II et III, avec FE < 40%, le candesartan est comparable à l'énalapril, pris isolément ou en association.

L'étude STRETCH, avec candesartan-cilexetil, démontre l'amélioration de la symptomatologie et de la tolérance à l'effort, pour l'antagoniste des récepteurs AT-1 de l'angiotensine II. La durée d'effort est améliorée, mais c'est un phénomène dose-dépendant ($p=0,045$, avec 16 mg/j). Il y a également une amélioration significative ($p<0,001$) de l>IDF (Index of Dyspnea and Fatigue) et du rapport cardiothoracique ($p<0,05$).

Une sous-étude de ELITE a montré des réductions des volumes télésystolique et télédiastolique de façon équivalente pour l'IEC et l'ARA II; alors que RESOLVD conclue à

une supériorité de l'association, en ce qui concerne ces paramètres. Enfin, l'impact des ARA II sur l'hypertrophie du VG est controversé (positif pour valsartan vs aténolol, et négatif pour losartan vs placebo).

7.7.6 Biologie et effets secondaires

ELITE 1 avait pour objectif principal d'apprécier la tolérance de losartan contre captopril, chez des sujets âgés. La tolérance rénale est comparable dans les deux groupes, avec une augmentation de créatininémie dans 10,5% des cas, mais la tolérance générale, rapportée aux arrêts de traitement, est meilleure pour losartan (12,2% vs-20,8%).

Pour les autres effets biologiques, on note, dans RESOLVD, une diminution persistante du BNP (Brain Natriuretic Peptide) dans le groupe associant IEC et ARA II, ainsi qu'une baisse non persistante de l'aldostérone. Dans l'étude ELITE 2, la tolérance de l'ARA II est cependant meilleure.

7.7.7 Mortalité

ELITE-1 n'est pas une étude de mortalité, le critère principal de jugement étant une association décès/hospitalisations: celui-ci est moins fréquent dans le groupe ARA II (-32%), mais sans significativité. Ce résultat amène tout de même une nécessité d'approfondissement, le hasard ayant pu expliquer le résultat négatif, du fait d'une population réduite (520 patients)¹⁹⁸.

ELITE-2 est entreprise sur les constatations de la précédente, avec un critère principal de jugement qui est la mortalité, avec inclusion d'une forte population (3150 patients), un suivi prolongé (jusqu'à 510 décès, ce qui fait un suivi moyen de 2 ans). Les résultats ne retrouvent pas de mortalité significativement différente dans les deux groupes (-12% en faveur des ARA II, $p=0,16$), ni pour la mort subite et les arrêts cardiaques récupérés (-20%, $p=0,08$). Aucune différence n'est significative pour la mort subite, ni pour la mortalité par aggravation de l'IC, ou par infarctus du myocarde, ou toute autre cause cardiovasculaire. Dans un sous-groupe associant un bêtabloquant, les résultats semblent meilleurs avec l'IEC. La conclusion de cette deuxième étude ELITE est que les IEC restent la référence dans le traitement de l'IC, en association aux diurétiques et aux bêtabloquants¹⁹⁹.

Dans l'étude RESOLVD, il n'est pas noté de diminution significative de mortalité sous candesartan, mais, il ne s'agit pas non plus d'une véritable étude de mortalité; elle ne permet de conclure que sur l'efficacité hémodynamique, la tolérance et la sûreté d'utilisation dans l'IC symptomatique. A noter, également un bénéfice supplémentaire de l'association avec un I.E.C., en ce qui concerne la dilatation du VG, et la réduction de l'activité neuro-hormonale.

L'essai Val-He FT, essai multicentrique incluant 5 000 patients comparant valsartan à un placebo, pour des patients recevant le traitement optimal standard, avec un critère principal de jugement basé sur morbidité et mortalité globale et cardiovasculaire. Le suivi moyen est de deux ans, et des sous-groupes sont formés en fonction des traitements inhibiteurs neuro-hormonaux utilisés. Les arrêts thérapeutiques ont été légèrement supérieurs dans le groupe valsartan par rapport au groupe au placebo (9,9% vs-7,2%). Pour ce qui est de la mortalité, il n'y a pas de différence significative entre valsartan et placebo (19,7% vs-19,4%), ni pour la mortalité combinée (28,8% vs-32,1%). Avec valsartan, on obtient donc une diminution du critère combiné mortalité globale: morbidité de 13% ($p=0,009$), et d'hospitalisations de 27,5% ($p<0,001$), et une amélioration significative de classe fonctionnelle de 23% ($p<0,001$), des signes et symptômes et de la qualité de vie (Questionnaire du Minnesota). Les résultats les plus significatifs sont obtenus dans le sous-groupe sans l'association avec un IEC: -33% de mortalité globale ($p=0,02$), -44% de morbidité ($p=0,0002$), ainsi qu'une diminution des hospitalisations pour IC ($p=0,01$), des marqueurs hormonaux (BNP: $p=0,0004$), et une amélioration significative de la FE ($p=0,0004$)²⁰⁰.

Enfin dans l'étude OPTIMAAL, comparant la morbi-mortalité entre captopril et losartan en post-infarctus, la mortalité, globale ou par mort subite, semble plus élevée dans le groupe ARA II ($p=0,07$).

7.7.8 Conclusion

Les IEC restent la pierre angulaire du traitement vasodilatateur de l'IC, car les ARA II ne démontrent pas d'efficacité supérieure, mais juste une meilleure tolérance, qui permet de remplacer les uns par les autres, en cas de contre-indication des IEC. Il est à noter qu'il ne semble pas exister de tolérance supérieure pour ce qui est hypotension ou insuffisance rénale. L'association des IEC et des ARA II, dans les études où ils l'ont été, montre une diminution de morbidité et de l'association décès/hospitalisations, mais pas de la mortalité globale, surtout en présence d'un bêtabloquant, ce qui tend à démontrer que le blocage neuro-hormonal toute direction n'est pas la panacée du traitement de l'IC. De plus, la tolérance est moins bonne (plus d'hypotension et d'insuffisance rénale fonctionnelle). L'effet de l'association n'est favorable qu'au plan hémodynamique (réduction de dilatation du VG) et neuro-hormonal.

Ceci n'a pas permis d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement en première intention de l'IC.

En attendant les résultats définitifs de l'étude CHARM²⁰¹ avec candesartan, qui viennent d'être présentés et semblent favorables d'un point de vue morbi-mortalité dans les deux bras «remplacement d'un IEC»²⁰² et «association à un IEC»²⁰³ et la compréhension des mécanismes physiopathologiques d'intrication des différents systèmes neuro-hormonaux. L'avenir semble proche pour l'utilisation d'une inhibition mixte de l'endothéline et de l'angiotensine II. D'autres études avec valsartan sont en cours, enrôlant 35 000 patients (VALUE et VALIANT).

7.8 TRAITEMENT BÛTABLOQUANT

7.8.1 Historique

Malgré les résultats obtenus dans le milieu des années 1970, dans de petites études réalisées dans les pays nordiques, et concernant l'usage du traitement bêtabloquant, chez des patients qui présentaient une dysfonction ventriculaire gauche sévère, le concept a été rejeté à la quasi-unanimité par la communauté scientifique. Pourtant, ces précurseurs nordiques (Waagstein, Swedberg...), en bravant l'interdit, avaient montré l'intérêt d'une faible dose de bêtabloquant dans l'insuffisance cardiaque chronique, avec un bon résultat fonctionnel et sur la fonction du VG, entraînant une diminution de la mortalité. Mais la méthodologie (études ouvertes) étant sujette à caution, les résultats sont restés lettre morte, surtout en considérant la pression des idées reçues.

Dans la première moitié des années 1980, des études anglo-saxonnes, à la méthodologie plus conforme, ne vont pas dans le sens des précédentes, et concluent à une aggravation de l'IC par l'usage des bêtabloquants. Mais le concept était différent avec l'usage de fortes doses pour une courte durée, et le doute restait permis.

Les dix années suivantes sont marquées par l'entêtement dans le sens des premiers auteurs (utilisation de faibles doses, progressivité du traitement...), ce qui corrobore leurs résultats, et le concept refait surface, d'autant plus que, parallèlement, l'idée inverse (traitement inotrope positif), séduisante et allant dans le sens de la physiopathologie, court d'échec en échec, entre efficacité non significative et aggravation significative de mortalité...

1994 est l'année-clef, année de parution de l'étude CIBIS, à grande échelle, qui montre la bonne tolérance du traitement bêtabloquant (bisoprolol) chez des patients en IC modérée. Il existe une diminution de morbidité, mais l'étude n'est pas assez puissante pour que la réduction de mortalité soit significative. La deuxième partie des années 1990 est l'heure des confirmations reconnues par la communauté scientifique. C'est la période des méta-analyses réalisées avec des molécules différentes, donnant souvent des résultats hétérogènes, et sujettes à caution: U.S. Carvédilol HF, CIBIS II, MERIT HF... Ces études permettent de démontrer qu'en respectant les précautions d'emploi, les bêtabloquants sont une des voies thérapeutiques les plus intéressantes en termes de morbi-mortalité, avec amélioration du confort de vie des patients, ainsi que de la fonction du VG, diminution des réhospitalisations et des morts subites, et accroissement de la survie²⁰⁴.

Depuis les études plus récentes ne font que confirmer l'intérêt de l'utilisation des bêtabloquants dans l'indication de traitement de l'IC chronique, transformant les idées reçues et les mœurs de la communauté médicale.

7.8.2 Bases physiologiques de leur utilisation

Les études cliniques ont démontré la corrélation entre les concentrations plasmatiques en noradrénaline, la gravité de l'insuffisance cardiaque et la mortalité de cette pathologie.

La conduction adrénergique, dans le cœur défaillant, contribue à la perte de réserve myocardique, et à la progression de l'histoire naturelle de l'IC.

Ainsi, les mesures des taux plasmatiques de noradrénaline servent de guide au pronostic de l'IC.

Les bases physiologiques de l'utilisation des bêtabloquants dans cette pathologie reposent sur les effets délétères de l'exposition prolongée aux catécholamines, avec hyperstimulation du système sympathique et ses effets biologiques sur les cardiomyocytes, et la régulation du système après désensibilisation vis-à-vis de la transduction du signal.

L'élévation des catécholamines circulantes est le *primum movens* de l'activité neuro-hormonale dans l'IC, créant une dysfonction myocytaire toxique qui facilite la nécrose cellulaire, par augmentation des concentrations en calcium et en AMP cyclique. S'y associent une déplétion en phosphates, riches en énergie, et des altérations progressives de la fonction mitochondriale.

Les effets inotrope et chronotrope positifs de la stimulation sympathique augmentent la dépense énergétique. Cette stimulation influe également sur les concentrations en angiotensine II, induisant hypertrophie myocytaire et fibrose interstitielle, et favorisant l'ischémie sous-endocardique; car le flux coronaire n'est pas augmenté, même en l'absence de lésions significatives. Elle favorise également la naissance de foyers arythmogènes, avec réentrée cellulaire de potassium, et augmentation de l'automatisme.

Les altérations de la voie de transduction du signal bêta adrénergique ont été mises en évidence, depuis la publication qui démontre la diminution d'AMP cyclique basal et stimulé. C'est une désensibilisation, qui, associée au déclin de la réserve myocardique et à l'affaiblissement de la réponse à l'effort maximal, définit l'IC.

Les taux de catécholamines circulantes entraînent les altérations des voies de conduction du signal, et la conduction adrénergique faible accroît la densité des récepteurs bêta adrénergiques, pour corriger les anomalies de transduction.

Les récepteurs bêta adrénergiques régulent, au niveau myocytaire, l'activité de l'adénylate cyclase, par le biais d'une protéine G régulatrice, qui modifie les concentrations intracellulaires d'AMP cyclique.

Dans l'IC, la stimulation hyper adrénergique entraîne une dérégulation de l'expression des récepteurs bêta-1 à la baisse (down régulation), avec le maintien du niveau de récepteurs bêta-2, et donc un rapport bêta-2/bêta-1 qui augmente de 40% environ.

Les deux mécanismes impliqués dans la régulation sont la désensibilisation directe des récepteurs par phosphorylation, et leur disparition de la surface membranaire, les éloignant de l'unité effectrice, l'adénylate cyclase.

La diminution de densité des récepteurs bêta-1 provient de la diminution de l'expression du gène codant pour le récepteur et de son ARNm; les concentrations de protéine G inhibitrice sont augmentées, et cette surexpression peut conduire à l'inhibition de l'adénylate cyclase.

La désensibilisation des récepteurs est liée à l'augmentation de l'expression de kinases spécifiques, entraînant une phosphorylation du récepteur occupé par l'agoniste, permettant la fixation d'une arrestine qui favorise le découplage. Cette réduction des bêta-récepteurs n'est pas uniforme dans le myocarde et prédomine dans la zone sous endocardique, ce qui suggère d'autres relations que la stimulation sympathique.

Mais l'altération de la fonction VG provient également des modifications d'expression génique de la protéine contractile, des transports calciques, et des effets métaboliques.

7.8.3 Propriétés des bêtabloquants

7.8.3.1 Introduction

Les bêtabloquants sont une classe hétérogène de molécules, qui diffèrent par des propriétés pharmacologiques diverses: présence d'une activité agoniste partielle, sélectivité, liposolubilité...

Actuellement, on dispose de trois générations de molécules, pas toutes utilisables dans le cadre du traitement de l'insuffisance cardiaque.

7.8.3.2 Classes de bêtabloquant.

La première génération (propranolol, timolol...) bloque de manière égale, simultanée, les récepteurs bêta-1 et bêta-2, et ne possède pas de propriétés ancillaires. Elle n'est pas utilisée dans le traitement de l'IC.

La deuxième génération est représentée par des agents sélectifs sur des récepteurs bêta-1 et bêta-2, mais sans propriétés ancillaires marquées (atenolol, bisoprolol, métoprolol...).

La troisième génération est hétérogène, sélective ou pas, mais avec des propriétés ancillaires importantes. Ainsi, carvedilol a des propriétés alphabloquantes, donc vasodilatatrices, réduisant la pré- et la post charge, une propriété antioxydante (in vitro) et antiproliférative (in vivo).

Ces propriétés ancillaires sont controversées, quant à leur utilité réelle dans le traitement de l'IC. Ainsi, il a été démontré que la vasodilatation s'atténuait avec le temps, avec un retour des résistances vasculaires systémiques à des valeurs proches de celles du placebo. Bucindolol, autre agent de troisième génération, non sélectif, a des propriétés mal appréciées, vraisemblablement alphabloquantes. Nebivolol est bêta-1 sélectif, avec des propriétés vasodilatatrices complexes, peut-être dues à une action sur NO.

7.8.3.3 Propriétés communes aux bêtabloquants.

- Abolition des effets délétères des catécholamines.
- Activité antiarythmique.
- Up-regulation des récepteurs bêta-adrénergiques.
- Correction du trouble de transduction du signal médié par la protéine G, du récepteur adrénergique vers l'adénylate cyclase.
- Amélioration de relaxation et de contraction par augmentation de l'énergie consacrée aux processus de synthèse et de réparation.
- Stimulation des réactions immunologiques.
- Inhibition de la stimulation du SRAA.
- Stimulation de production de peptides natriurétiques.
- Réduction de précharge et de postcharge par inhibition de l'effet vasoconstricteur secondaire à l'excès de tonus sympathique.
- Ralentissement de la fréquence cardiaque et amélioration de la FE du VG.
- Restauration de la variabilité sinusale.

7.8.4 Mécanismes d'action des bêtabloquants

Divers mécanismes ont été envisagés dans le cadre de l'amélioration apportée dans le traitement de l'IC, mais aucun ne peut expliquer à lui seul, tous les effets bénéfiques observés; ces mécanismes sont donc supposés, et encore mal élucidés.

7.8.4.1 Action sur le métabolisme myocardique.

L'effet métabolique le plus évident dans l'action du bêtabloquant est la réduction de la consommation d'oxygène, directement en rapport avec la baisse de la fréquence cardiaque. Ainsi, le rendement myocardique est accru, permettant la production d'un travail mécanique supérieur pour une énergie chimique identique, et l'amélioration de rendement de la fonction mitochondriale.

En outre, ils permettent d'utiliser préférentiellement au glucose, les acides gras libres, comme substrat métabolique, ce qui permet une réduction de la consommation d'oxygène par molécule d'ATP produite. Le blocage de la glycolyse réduit la production de lactates, réduisant le pH et améliorant l'environnement métabolique.

On obtient ainsi une amélioration du profil phénotypique des mécanismes intracellulaires, avec l'augmentation de l'ARN messenger de la SERCA, du récepteur à la ryanodine, de la chaîne lourde de la myosine...

7.8.4.2 Effet antioxydant.

L'effet est commun à toutes les molécules, avec une importance variable, mais les données scientifiques sont rares quant à cet effet. Ils concernent essentiellement le carvedilol.

Si la production de radicaux libres a été documentée, dans le myocarde insuffisant, le rôle exact de ces derniers est encore sujet de controverse. Les effets délétères potentiels sont probablement à rapporter à l'apoptose myocytaire.

7.8.4.3 Déplétion myocardique en catécholamines.

C'est un effet fort discutable et actuellement abandonné.

7.8.4.4 Effets sur la fonction myocardique.

Il existe un effet précoce sur la fonction diastolique, avec amélioration du remplissage protodiastolique, et réduction de la pression capillaire pulmonaire. Les bêtabloquants empêchent la déviation vers le haut de la courbe pression-volume, habituellement observée dans le myocarde défaillant à l'exercice.

7.8.4.5 Effets sur les récepteurs bêta.

Le bêtabloquant cardiosélectif entraîne une augmentation du nombre de récepteurs bêta-1 adrénergiques, ce qui n'est pas le cas du bêtabloquant non cardiosélectif. Mais l'effet bénéfique ne peut être rattaché à cette up-regulation, puisque inconstante, et que les récepteurs restent de toute façon bloqués. C'est plus l'état d'hyperadrénergisme qui serait en cause.

7.8.4.6 Effets neuro-hormonaux et immunologiques.

Le bêtabloquant intervient, comme on l'a vu, sur le système sympathique, mais aussi sur les autres systèmes hormonaux (angiotensine II, endothéline...), ainsi que sur le système immunologique modulateur des cytokines.

7.8.4.7 Effets bénéfiques potentiels des bêtabloquants.

L'amélioration de la fonction cardiaque, par le traitement bêtabloquant, peut résulter de l'interaction de plusieurs mécanismes:

- La protection du myocyte contre les effets toxiques des catécholamines, en particulier, de l'effet délétère de l'élévation de l'AMP cyclique et de la surcharge calcique. Ces effets sont semble-t-il tardifs, indépendants et dissociés des effets hémodynamiques; ils n'apparaissent qu'après plusieurs mois de traitement.
- La réduction de la fréquence cardiaque diminue la dépense énergétique, prolonge et améliore le remplissage, en augmentant le temps de perfusion coronaire. Cet effet est associé à une meilleure relation force-fréquence, le cœur défaillant étant moins performant à des fréquences élevées. Mais il est contrebalancé par la stimulation des récepteurs alpha, entraînant une vasoconstriction secondaire.
- Les effets vasodilatateurs de certaines de ces molécules sont médiés par l'effet antagoniste des récepteurs alpha-1 adrénergiques. Cet effet diminue la postcharge, mais accentue les éventuelles hypotensions. Par contre, les effets vasodilatateurs facilitent l'éjection ventriculaire et sont anti-ischémiques.
- La réduction des risques d'accidents coronaires aigus, phénomène que l'on n'a plus à expliciter, tant les publications ont été nombreuses dans le

post-infarctus, et pouvant provenir de la prévention de la rupture de la plaque athéromateuse.

- La protection à l'égard de la stimulation adrénérgique, avec pour contribution, l'amélioration du baroréflexe, de la fraction d'éjection, et la prévention de l'hypokaliémie. Cet effet électrophysiologique bénéfique renforce les effets bradycardisants et anti-ischémiques.

7.8.5 Effets cliniques et hémodynamiques des bêtabloquants

Les effets sont différents à court et à long terme. D'abord, l'intolérance immédiate est variable en fonction de la génération de bêtabloquant utilisée, pour ce qui est de la dysfonction systolique du VG: de 15% pour le propranolol (première génération), à 4% à 6% pour un bêtabloquant de deuxième ou de troisième génération (métoprolol ou carvedilol).

Les recommandations initiales des auteurs nordiques, quant au début du traitement, restent d'actualité: initiation de traitement avec une dose faible, et augmentation de posologie (titration) prudente, par paliers progressifs et prolongés, avant d'atteindre la dose-cible. La titration sera d'autant plus lente que la fonction du VG est altérée, et les résistances périphériques systémiques élevées.

7.8.5.1 Effets cliniques

Dans les cardiomyopathies dilatées et dans les cardiopathies ischémiques, l'amélioration de la classe fonctionnelle de la NYHA est constante, mais d'ampleur souvent modeste. L'effet majeur est le ralentissement de la progression de la maladie.

Les effets sur la qualité de vie sont hétérogènes et subjectifs et d'interprétation difficile; le plus souvent, l'évaluation réalisée au moyen d'un questionnaire (Minnesota LWHF questionnaire...) est non significative, alors que les évaluations globales, réalisées par le patient et le médecin sont significativement meilleures.

Cette absence de significativité des questionnaires ne s'explique pas, à la vue des améliorations obtenues sur des autres paramètres cliniques (amélioration difficile à apprécier car la situation initiale serait jugée suffisamment bonne?).

Ici, intervient aussi la durée des études et le nombre de patients inclus. La majorité des essais a été arrêtée prématurément devant la positivité des résultats de survie, et l'on constate que l'utilisation d'un bêtabloquant à long terme entraîne souvent des effets indésirables en début de traitement, et que les effets cliniques favorables n'apparaissent qu'au bout de plusieurs mois.

7.8.5.2 Effets hémodynamiques à court terme

Les effets hémodynamiques, en administration aigue, dans l'IC congestive, feront préférer les bêtabloquants cardiosélectifs aux non sélectifs, qui augmentent les résistances vasculaires systémiques.

Ainsi métoprolol (seconde génération, cardiosélectif) diminue la fréquence cardiaque et la tension artérielle. Le débit cardiaque diminue également, au prorata de la fréquence, mais cet effet inotrope négatif reste souvent modéré, avec peu de conséquences sur la pression de remplissage du VG, ni sur le volume d'éjection systolique. La consommation d'oxygène du myocarde, par contre, est fortement réduite, et les volumes de remplissage diastolique sont redistribués vers la phase active du remplissage, donnant un aspect moins restrictif. L'élastance artérielle est aussi améliorée au prorata de la bradycardie.

Les propriétés ancillaires des molécules ne sont pas négligeables, en particulier, l'effet alphabloquant, qui permet une meilleure tolérance, en réduisant les résistances vasculaires, avec diminution des pressions de remplissage et normalisation de l'index cardiaque, baisse de la pression capillaire pulmonaire.

Attention, l'utilisation à court terme de fortes doses de bêtabloquants est dangereuse, car les effets chronotrope négatif et inotrope négatif sont prépondérants.

7.8.5.3 Effets hémodynamiques au long cours.

Les effets hémodynamiques favorables apparaissent donc secondairement, après plusieurs semaines de traitement, en parallèle de l'amélioration clinique. Ces effets sont peu différents selon les molécules, et dépendent plus de l'activité antagoniste adrénergique.

Dans l'ensemble, il existe une baisse des pressions de remplissage du VG, avec augmentation du débit cardiaque, car l'augmentation du volume systolique est plus importante que la baisse de fréquence cardiaque. Cependant, cette baisse de la fréquence cardiaque, qui se maintient à long terme, est un facteur de bon pronostic, du moins, la baisse de fréquence par rapport à la fréquence de base initiale.

Ainsi, on obtient une récupération de la fonction et de la performance myocardique, avec, après 6 mois à 1 an de traitement, une réduction significative des pressions de remplissage, une augmentation du volume systolique et de l'index de travail systolique, sans altérations des résistances systémiques.

La fraction d'éjection du VG augmente progressivement, de 10% à 15% de la valeur initiale (voire 30% pour certains auteurs), avec une relation dose-dépendante. Ces effets se produisent sans augmentation de la consommation en O₂ du myocarde. L'interprétation de cette amélioration de la FE du VG n'a pas été aisée, car il faut admettre une amélioration de contractilité avec un traitement inotrope négatif; Le paradoxe a été levé par l'explication physiopathologique, faisant intervenir le remodelage ventriculaire, avec régression du volume du VG, et impliquant une amélioration de la fonction myocytaire.

L'explication est donc structurelle, et non, fonctionnelle.

7.8.5.4 Effet sur le remodelage

Les effets sur la masse et la géométrie ventriculaires, à long terme, sont bien connus, après les études réalisées avec métoprolol.

Pendant 2 à 3 mois après début de traitement, on note une réduction des volumes ventriculaires, et une amélioration de la fonction du VG. Après 18 mois, il existe une diminution de masse ventriculaire et une modification de forme, moins elliptique.

Les mêmes résultats ont été obtenus avec carvedilol, pour ce qui est du remodelage et de la fonction VG.

L'origine de ces effets n'est pas encore clairement établie, mais on doit souligner la primauté des effets hémodynamiques sur l'inhibition du remodelage ventriculaire.

Le rôle principal, dans ces effets, est probablement joué par la diminution de la contrainte pariétale, mais il ne faut pas négliger les effets indirects neuro-hormonaux, avec diminution des concentrations d'angiotensine II, d'endothéline et des cytokines pro-inflammatoires.

Mais, la fonction myocytaire intrinsèque s'améliore avant la réduction de remodelage, suggérant l'impact des bêtabloquants.

7.8.5.5 Effets neuro-hormonaux

Il y a réduction de l'activité rénine plasmatique, des concentrations de noradrénaline, de façon inconstante.

En fait, quelle que soit la molécule, les travaux publiés retrouvent des résultats variables, voire contradictoires (positif avec métoprolol).

En règle générale, on peut dire que les effets réducteurs dépendraient du niveau initial de l'activation et du degré d'amélioration clinique générale.

7.8.5.6 Effets sur l'aptitude à l'effort

Les essais avec des bêtabloquants non sélectifs ne montrent pas de gain d'effort.

Cette amélioration semble être l'apanage des molécules sélectives (comme métoprolol), où il est noté une amélioration de la capacité d'effort à long terme.

Il semble que la réduction de l'accélération cardiaque diminue l'impact du gain obtenu sur la fonction ventriculaire. L'efficacité des molécules cardiosélectives sur la durée de l'exercice s'explique peut-être par la régulation des récepteurs.

La tolérance à l'effort maximal (marche de 9 minutes) ne subit pas de modifications significatives, probablement par manque de compensation de l'augmentation du volume systolique à l'effort sur la baisse de la fréquence cardiaque maximale ; ce qui entraîne une réduction de débit cardiaque maximal, sans exclusion des anomalies d'utilisation de l'oxygène en périphérie.

Pour un effort sous-maximal, les effets sont plus favorables, avec des performances améliorées pour des efforts à pallier constant, ou pour un test de marche de six minutes. L'aptitude à l'effort semble donc plus une affaire de durée qu'une amélioration de l'intensité.

7.8.6 Résultats des études cliniques

7.8.6.1 Etude M.D.C. (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy)

7.8.6.1.1 Présentation

Etude américaine et européenne ²⁰⁵, en double-aveugle, contre placebo, qui intègre 383 patients, dont l'âge moyen est de 49 ans, 70% d'hommes porteurs d'une cardiomyopathie dilatée.

94% des patients sont de classes NYHA II et III, avec une FE isotopique inférieure à 35%. L'état hémodynamique est stable, avec une TA systolique supérieure ou égale à 90 mm Hg et une Fc supérieure ou égale à 45/mn. On retrouve 96% de tolérance à la dose-test de métoprolol (5mg x 2/j, pendant 2 à 7 jours). Les posologies de métoprolol ont été augmentées sur 1 mois ½ jusqu'à 100 mg en 2 à 3 prises.

Il y avait 80% de traitement classique associé, dont 78% d'IEC et diurétiques, et 78% de digitaliques.

Les critères d'exclusion étaient une coronarographie significative, un traitement bêtabloquant préexistant, ou par inhibiteur calcique. Le suivi était de 12 à 18 mois.

7.8.6.1.2 Résultats

On obtient 34% de baisse de la survenue d'un élément majeur ($p=0,058$), mais une mortalité globale identique.

A un an, il existe une amélioration significative de la FE du VG (13%, $p=0,0001$), ainsi que de la durée d'effort ($p=0,046$).

Il existe aussi une diminution des pressions capillaires pulmonaires de 5 mm Hg ($p=0,006$) et une amélioration significative de la qualité de vie et de la classe fonctionnelle de la NYHA.

Enfin, on ne note pas d'augmentation du nombre des patients ayant quitté l'étude, ni d'aggravation progressive de l'IC ($p=0,14$).

7.8.6.1.3 Conclusion

Le traitement bêtabloquant, en sus du traitement classique, pour des patients ayant une cardiomyopathie dilatée idiopathique et symptomatique a permis d'empêcher la détérioration clinique, d'améliorer les signes fonctionnels et la fonction VG, avec une bonne tolérance.

Il n'a pas été noté d'amélioration significative de la mortalité globale, ni de la morbidité, ni de diminution de la mort subite.

Aucun mécanisme physiopathologique ne peut expliquer de façon claire l'amélioration de la fonction du VG observée avec le traitement bêtabloquant, et la prescription concomitante d'un IEC n'altère pas le résultat.

L'effet le plus favorable est perçu chez un patient avec une cardiomyopathie dilatée, une FE du VG inférieure à 40%, sous réserve d'une bonne tolérance initiale et de l'augmentation progressive de la posologie.

7.8.6.2 Etude CIBIS I (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study)

7.8.6.2.1 Présentation

Etude multicentrique européenne ²⁰⁶, randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo, qui intègre 641 patients, 83% d'hommes, avec un âge moyen de 60 ans.

90% de classe NYHA III, et 5% de classe IV, une FE isotopique inférieure à 40% (moyenne à 25%).

On note 54% de cardiopathies ischémiques et 46% de cardiomyopathies dilatées. Les patients sont stables, ambulatoires, avec un traitement conventionnel incluant 90% d'IEC. La croissance de posologie est progressive et atteint une moyenne de 3,8 mg/j), et le suivi moyen est de 22 mois.

7.8.6.2.2 Résultats

Il n'y a pas de réduction significative de la mortalité (16,6% vs-20,9%, $p= 0,22$), quel que soit le mode de décès, mais celle-ci est significative pour les porteurs d'une cardiomyopathie non ischémique (11,9% vs-22,5%, $p= 0,01$), et d'une cardiomyopathie primitive (9,4% vs-20%, $p= 0,01$).

On note une amélioration significative de l'état fonctionnel, avec accroissement du nombre de patients ayant régressé d'une classe fonctionnelle (21% vs-15%).

Il existe une baisse de l'incidence des réhospitalisations pour décompensation cardiaque (19% vs-28%), et des incidents non mortels liés à l'IC (0,33 vs-0,48 épisodes/patient, $p< 0,001$).

On note également une bonne tolérance de traitement, sans majoration des arrêts prématurés (23% vs-26%), ni diminution du degré d'observance thérapeutique.

7.8.6.2.3 Conclusion

C'est la première étude à grande échelle prenant la mortalité comme critère principal de jugement.

Mais la puissance statistique est insuffisante, car la mortalité escomptée du groupe placebo, à 2 ans, est trop faible (20%).

On note donc le caractère non significatif de la baisse de la mortalité (-20%), ce qui n'exclue pas un réel bénéfice sur le pronostic.

Le traitement par bisoprolol est bien toléré, s'il est administré avec précaution, et à des doses progressivement croissantes.

On note une amélioration de l'état fonctionnel et une réduction du nombre d'hospitalisations pour décompensation d'IC.

CIBIS suggère que le bénéfice obtenu sous bêtabloquant est supérieur pour une cardiopathie non ischémique, car la réduction de mortalité est de 50% dans le sous-groupe concerné.

7.8.6.3 Etude CIBIS II

7.8.6.3.1 Présentation

Etude de mortalité réalisée avec bisoprolol qui intègre 2645 patients, dont 83% de la classe fonctionnelle III de la NYHA, avec des cardiopathies d'étiologies différentes, mais FE

inférieure ou égale à 35%, et un traitement conventionnel associé (99% de diurétiques, et 96% d'IEC)²⁰⁷.

Les patients étaient stables dans la symptomatologie.

Le suivi moyen de 1,3 an.

7.8.6.3.2 Résultats

On observe une réduction significative de la mortalité (-34%, $p < 0,0001$), qui concerne essentiellement la mort subite (-44%).

De plus, la morbidité est améliorée, avec une diminution des hospitalisations pour toute cause (-20%, $p = 0,006$), et pour IC aggravée (-32%, $p < 0,0001$). La tolérance est bonne.

Ces résultats très positifs pour la morbi-mortalité, ont entraîné une clôture précoce de l'étude, pour apporter le bénéfice thérapeutique aux patients. L'efficacité de bisoprolol dans les cardiopathies ischémiques est meilleure que dans la précédente étude, avec une tendance non significative à la baisse dans le groupe fonctionnel IV (groupe toutefois numériquement faible).

Par contre, les résultats sont non significatifs, pour la morbidité et la mortalité, chez les patients en ACFA ($p = 0,55$ et $p = 0,74$ respectivement).

7.8.6.3.3 Conclusion

CIBIS II montre l'effet favorable du bêtabloquant sur la survie des patients en IC stable, et l'amplitude de l'effet est compatible avec les résultats des méta-analyses antérieures.

C'est une étude sans phase de « run-in », avec des patients déjà traités par IEC et diurétiques.

Le résultat est obtenu quelle que soit l'étiologie de l'IC, la sévérité de la clinique, la valeur initiale de la FE, et du score de gravité. Mais ce résultat est plus important dans les cardiopathies ischémiques en classe de NYHA III. L'effet le plus remarquable concerne la mort subite, suggérant un effet plutôt antiarythmique, qu'une action spécifique sur la fonction cardiaque²⁰⁸. Et les résultats de cette étude ne concernent pas les patients instables, de classe NYHA IV.

Enfin, le résultat est indépendant de la réduction de la fréquence cardiaque, et de la fréquence cardiaque initiale.

L'absence de réponse chez les patients en ACFA peut s'expliquer par le fait que la molécule agit contre le système neuro-hormonal, de façon similaire pour le rythme sinusal et l'arythmie complète par fibrillation auriculaire, et indépendamment de la fréquence cardiaque.

7.8.6.4 Etude MERIT HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure)

7.8.6.4.1 Présentation

C'est une étude de mortalité, avec métoprolol en plus du traitement traditionnel, incluant près de 4 000 patients, avec une prédominance de classes fonctionnelles II et III de la NYHA²⁰⁹.

Toutes les étiologies sont représentées (65% d'origine ischémique), et l'âge moyen est de 63,5 ans, avec une majorité d'hommes (77,5%).

La FE du VG moyenne est de 28%.

L'initiation du traitement est progressive.

Il y a 90% de diurétiques et 89% d'IEC.

Le suivi moyen est d'un an, car il y a eu une interruption précoce, à la deuxième analyse intermédiaire, à cause de la réduction significative de mortalité.

7.8.6.4.2 Résultats

Les résultats sont, là encore, très favorables, avec une réduction de la mortalité très significative: -34% ($p= 0,00009$) pour la mortalité totale, - 41% pour la mort subite et -49% pour la mort par progression de l'IC .

En ce qui concerne les hospitalisations, la baisse est également significative (- 81%, $p< 0,001$) toutes causes confondues, ou pour aggravation d'IC (- 69%, $p< 0,001$), deux critères associés au décès.

Les résultats sont significatifs pour le nombre de jours d'hospitalisation ($p< 0,001$), la classe fonctionnelle de la NYHA évaluée par le médecin ($p= 0,003$), et le patient ($p= 0,009$).

La mortalité cardiovasculaire a été réduite de 38% ($p= 0,00003$), la mort subite (60% des décès) de 41% ($p= 0,0002$) et les décès par aggravation d'IC de 49% ($p= 0,0023$)²¹⁰.

7.8.6.4.3 Conclusion

La prise quotidienne d'un bêtabloquant, en plus du traitement classique, diminue significativement la mortalité des patients en IC de stades fonctionnels II à IV de la NYHA, toutes étiologies confondues: 1 décès épargné pour 27 patients.

Ces résultats sont valables pour tout type de mortalité, mort subite et aggravation de la pathologie.

L'effet est également bénéfique pour la qualité de vie, critère plus subjectif, évalué par l'amélioration de classe de la NYHA. La molécule est bien tolérée dans l'IC, avec une posologie maximale préconisée atteinte pour les 2/3 des patients.

Une analyse rétrospective retrouve un bénéfice important dans les IC sévères (classes de la NYHA III et IV): - 39% de mortalité ($p= 0,008$).

7.8.6.5 **Conclusion de CIBIS II et MERIT HF**

Il apparaît donc que le bêtabloquant entraîne une diminution significative de mortalité et une amélioration fonctionnelle dans les deux études.

La mortalité globale diminue d'environ un tiers, avec la majeure partie prise par la mort subite.

La mortalité par aggravation d'IC diminue de 50% dans les deux études.

Il existe également une réduction conséquente des hospitalisations pour IC (-30%) dans CIBIS II.

La tolérance évaluée sur plus de 6 000 patients est bonne, tant pour les classes II et III de la NYHA, que pour la classe IV²¹¹ (malgré le petit nombre de représentants), et avec le traitement conventionnel, quelle que soit l'étiologie de l'IC et l'âge du patient.

Les meilleurs résultats sont obtenus pour une IC modérée, d'étiologie ischémique, ce qui semble aller à l'opposé des conclusions des études précédentes.

7.8.6.6 **Etude RESOLVD**

7.8.6.6.1 Présentation

Etude complexe qui compare un IEC à un ARA II, et la combinaison des deux; une deuxième randomisation comporte l'adjonction d'un bêtabloquant (métoprolol) contre placebo, en plus du traitement habituel, et toute étiologie confondue²¹².

L'étude comporte de nombreux critères de jugement principaux (distance au test de marche, FE du VG, classe de la NYHA, taux hormonaux) qui ne facilite pas l'exploitation des résultats.

7.8.6.6.2 Résultats

L'adjonction de métoprolol n'a pas d'effet sur la tolérance à l'effort, mais le risque de décès est à la limite de la significativité ($p= 0,057$).

Pour la morbidité, il existe une diminution significative des hospitalisations pour aggravation de l'IC ($p= 0,026$), rapidement après l'adjonction de bêtabloquant.

7.8.6.6.3 Conclusion

L'extrême complexité du protocole ne permet pas de tirer des conclusions quant à la mortalité (à la limite de la significativité), après adjonction de métoprolol.

Pour la morbidité, l'adjonction du bêtabloquant donne un résultat rapidement favorable.

L'apport principal de cette étude est d'ordre biologique, en montrant l'action de la molécule sur les systèmes neuro-hormonaux, avec baisse de l'angiotensine II et de l'activité rénine plasmatique, et l'augmentation des facteurs natriurétiques ANP et BNP (comme pour le sujet hypertendu et le sujet normal).

7.8.6.7 **Etude BEST (Beta-blocker Evaluation Survival Trial)**

7.8.6.7.1 Présentation-Résultats

Etude semblable à CIBIS II ²¹³, mais avec une molécule proche de carvedilol. Plus de 2 000 patients ont été inclus, de classe NYHA III et IV, recevant 200 mg/j de bucindolol, ou placebo, en plus du traitement optimal.

Le suivi des patients est de 1 an, mais l'étude est arrêtée avant terme devant l'absence de significativité des résultats sur la survie: - 10% sur la mortalité totale ($p=0,1$), et - 14% sur la mortalité de cause cardiovasculaire.

7.8.6.7.2 Conclusion

L'explication avancée de l'échec des résultats attendus, avec une molécule proche de carvedilol, est l'existence d'une majorité de patients trop sévèrement atteints, et la trop forte proportion de patients de race noire, mauvais répondeur du traitement bêtabloquant (courbe évolutive superposable au placebo pendant 24 mois).

En considérant uniquement les individus de race blanche de l'étude, la réduction de mortalité est significative (-18%, $p=0,01$) avec une efficacité accrue quand la FE du VG est supérieure à 20%.

On note par ailleurs une baisse significative du taux de noradrénaline et une augmentation de la FE du VG.

L'excuse de la population noire mauvaise répondeuse au traitement ne tient pas, car COPERNICUS a analysé un sous-groupe de patients noirs, et les résultats sont comparables à la population blanche.

Les propriétés ancillaires de la molécule ne semblent pas en cause, si l'on considère les résultats obtenus avec carvedilol, et ceux de bucindolol, au niveau biologique (baisse de noradrénaline et pas d'up-regulation des récepteurs bêta).

Seul l'effet clinique est impliqué et bucindolol est moins efficace pour une raison non expliquée.

7.8.6.8 **U.S. Carvedilol Heart Failure Study**

Programme américain d'études réalisé avec carvedilol, bêtabloquant de troisième génération, aux propriétés antioxydante, alphabloquante, et antiproliférative, il regroupe quatre études dans le cadre du traitement de l'IC:

- Une étude dans l'IC légère (366 patients) ²¹⁴.
- Deux études dans l'IC modérée, MOCHA (345 patients) ²¹⁵ et PRECISE (278 patients) ²¹⁶.
- Une étude dans l'IC sévère (278 patients) ²¹⁷.

Toutes les cardiopathies sont représentées, avec IC de plus de 3 mois, et une FE du VG inférieure ou égale à 35%, et un traitement conventionnel depuis au moins deux mois.

Il existe une phase de «run in» de 2 semaines, servant de test de tolérance à la molécule, qui a été le principal sujet de controverse de ce programme.

7.8.6.8.1 Résultat global

Plus de 1 000 patients sont regroupés dans ces quatre études, majoritairement de classe fonctionnelle II et III de la NYHA, avec un suivi moyen de 6,5 mois.

On observe globalement une réduction de mortalité de 65% ($p < 0,001$), des hospitalisations pour cause cardiovasculaire de 27% ($p = 0,036$), et une diminution du risque combiné décès/hospitalisations de 38% ($p < 0,001$). L'aggravation de l'IC a été plus importante sous placebo, ce qui est somme toute logique avec la phase de «run in» ayant précédé l'étude proprement dite.

Pour nuancer les études du programme, il faut reconnaître que les décès survenus dans cette phase de «run in» n'ont pas été pris en compte dans les statistiques de mortalité (24 % sous carvédilol), ni dans l'aggravation de l'IC (1,4%).

De plus la statistique de mortalité ne repose que sur 53 décès en 6,5 mois, donc la puissance statistique est moindre de celle des grandes études sur les IEC (CONSENSUS, SOLVD...), où l'effet bénéfique sur la survie a été démontré sur plus de 1 300 décès.

7.8.6.8.2 Etude insuffisance cardiaque légère (mild to moderate heart failure)

Etude réalisée avec 366 patients de classe fonctionnelle NYHA II et III, avec un suivi de 12 mois.

Le risque de progression de l'IC diminue significativement (-48%, $p = 0,008$), effet indépendant du sexe, de l'âge, de la race, de l'étiologie de l'IC et de la valeur initiale de la FE du VG. La FE est améliorée significativement, comme le score d'IC et la classe de la NYHA.

En intention de traiter, carvédilol diminue significativement la mortalité globale (-77%, $p = 0,048$).

Dans les critères plus subjectifs, les évaluations globales de la qualité de vie par le patient et le médecin sont significativement en faveur de carvédilol ($p = 0,013$ et $p < 0,001$). Mais pour le questionnaire MLWHF (Minnesota Living With Heart Failure) la différence n'est pas significative. La tolérance à l'effort n'est pas non plus améliorée.

La conclusion est en faveur d'une association de carvédilol au traitement conventionnel, caril réduit la progression de la pathologie significativement dans l'IC légère à modérée.

7.8.6.8.3 MOCHA (Multicenter Oral Carvedilol Heart failure Assessment)

Etude menée avec 345 patients en IC modérée (moderate to severe heart failure), de classe NYHA II et III, avec suivi de 6 mois et 3 types de posologie (de 12,5 mg/j à 50 mg/j) dans le but d'étudier une courbe dose-réponse pour la molécule.

La distance de marche est significativement augmentée dans tous les groupes, mais sans différence significative entre les groupes (test de marche de six minutes et épreuve d'effort de neuf minutes). On ne note pas, par ailleurs, de modification de qualité de vie (MLWHFQ non significatif), ni de l'activation hormonale.

Par contre, les hospitalisations pour IC ont diminué significativement (58% à 64%, $p = 0,01$), et la FE a augmenté de façon significative ($p < 0,001$) avec une relation dose-dépendante. Le taux actuariel de mortalité globale a été réduit de 73% ($p < 0,001$), toute cardiopathie confondue, mais toujours avec un effet-dose, autant pour la mort subite (68%, $p = 0,035$) que pour l'aggravation de l'IC (84%, $p = 0,003$).

La conclusion de l'étude est que la baisse de la mortalité est importante, dose-dépendante (1^{er} essai à le démontrer). Le bémol est le faible nombre de décès qui fait perdre de la puissance statistique. La diminution de morbidité entraîne un bénéfice en terme de pharmaco-économie, et pour la qualité de vie; mais l'amélioration des critères objectifs n'implique pas d'amélioration des critères subjectifs.

Enfin, l'épreuve d'effort de neuf minutes sur tapis roulant est considérée, après cette étude, comme un test d'effort maximal.

7.8.6.8.4 PRECISE (Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol In Symptoms and Exercise)

Etude réalisée avec 278 patients en IC modérée à sévère, classe NYHA II à IV, la posologie variant de 50 mg/j à 100 mg/j (60% de patients NYHA III et IV). L'étude apprécie l'effet de la molécule sur la qualité de vie, les performances à l'effort et la FE du VG, dans un suivi moyen de 6 mois.

On note une amélioration significative de la symptomatologie et de l'état clinique, pour la classe NYHA ($p=0,014$), et les évaluations globales du patient ($p=0,002$) et du médecin ($p<0,001$).

La FE du VG est également améliorée significativement ($p<0,001$). Le risque combiné décès/hospitalisations baisse de 39% ($p=0,019$) et l'hospitalisation pour cause cardiologique baisse de 46% ($p=0,029$), toute étiologie confondue. Il n'y a pas de modifications significatives du test d'effort à l'épreuve de six minutes (sous maximal, $p=0,162$), ou au test d'effort de neuf minutes (maximal, $p=0,73$).

La conclusion est que la molécule améliore symptomatologie, gêne ressentie par les patients, et diminue la morbi-mortalité. Les effets sont favorables sur des paramètres d'efficacité proches de la clinique.

7.8.6.8.5 Etude insuffisance cardiaque sévère

Elle inclut 105 patients en classe NYHA III et IV (severe heart failure) avec des doses faibles de carvedilol pour un suivi de 6 mois.

La FE du VG augmente significativement ($p=0,004$), et la détérioration clinique évaluée par médecin et patients diminue. Cependant le test statistique est trop faible pour conclure sur la morbi-mortalité.

7.8.6.8.6 Conclusion du programme

Le résultat global des 4 essais du programme est une diminution de mortalité globale de 65% ($p<0,001$), du risque d'hospitalisations pour causes cardiovasculaire de 27% ($p=0,036$), et du risque combiné décès/hospitalisations de 38% ($p<0,001$). Ces excellents résultats ont fait arrêter l'étude précocement pour faire bénéficier tous les patients des bienfaits du traitement.

Cependant, ces résultats sont à pondérer, devant l'énorme différence dans la diminution de la mortalité entre USCHF (-65%) et CIBIS II (-34%), différence en rapport avec des biais statistiques, le «run in» et la faible puissance statistique, plutôt qu'avec les propriétés ancillaires de la molécule, ce qui demande confirmation par des études ultérieures.

7.8.6.9 **Autres études de carvedilol**

7.8.6.9.1 Etude rétrospective de SOLVD

L'analyse des deux branches de l'étude SOLVD (prévention et thérapeutique) retrouve 8% de patients sous bêtabloquant. Rétrospectivement, la mortalité dans ce sous-groupe est diminuée de façon significative, avec une réduction de 69%.

7.8.6.9.2 Etude Australia/New Zealand (ANZ-He FT)

Etude réalisée avec 415 patients en IC stable, de classe NYHA II et III, ayant une cardiopathie ischémique²¹⁸.

Le suivi moyen est de 12 et 19 mois, avec une dose faible de carvedilol en plus du traitement conventionnel.

A 12 mois, on note une progression significative de la FE du VG de 5,3% ($p < 0,001$), avec diminution des volumes télésystolique et télédiastolique. Par contre, on ne note pas d'amélioration de classe NYHA, ni de tolérance à l'effort.

A 19 mois, le risque combiné décès/hospitalisations baisse significativement de 26% ($p = 0,02$), ainsi que les hospitalisations pour cause cardiovasculaire de 23% ($p = 0,05$).

7.8.6.10 Conclusion des différents essais de carvédilol

Tous les essais semblent retrouver une nette amélioration de la morbidité, avec réduction significative des hospitalisations pour cause cardiovasculaire, ainsi que de la mortalité globale, liée à la mort subite ou à la déchéance de la pathologie.

Les critères hémodynamiques semblent également améliorés, avec une FE du VG accrue dans toutes les études, avec une relation dose-dépendante. On note aussi l'amélioration des volumes télédiastolique et télésystolique, avec corrélation à la survie. Tous ces critères s'entendent quelle que soit l'étiologie de la cardiopathie causale.

Pour ce qui est des critères subjectifs, comme la qualité de vie, la réduction de la gêne fonctionnelle, l'amélioration des symptômes, les résultats sont plus nuancés.

La tolérance à l'effort n'est pas améliorée, en évaluation des possibilités pour un effort sous-maximal, ou une épreuve d'effort maximale. Ce qui ne reflète pas les modifications fonctionnelles objectives.

Cependant, on peut aussi admettre que la période de suivi moyen est trop courte (6 mois), pour évaluer correctement la mortalité et le nombre de décès est statistiquement trop faible.

Ces essais plaident cependant pour une amélioration biologique de la fonction systolique intrinsèque, permettant de corriger partiellement les anomalies du cœur défaillant, et devant conduire à l'amélioration de l'histoire naturelle de l'IC.

L'amélioration de la fonction cardiaque n'entraîne pas obligatoirement une amélioration de symptomatologie, mais les critères retenus ne sont peut-être pas assez objectif (dissociation entre MLWHF questionnaire et les évaluations globales médecin/patients), et la durée de l'étude insuffisante (effet à plus long terme de la molécule ?), ainsi que le nombre de patients insuffisant.

Il est possible également que le critère amélioration clinique ne soit pas pertinent, devant la pauvreté de symptomatologie chez les patients recrutés, et que plus objectivement, la diminution de l'aggravation clinique doit être choisie comme critère principal de jugement, reflétant plus sensiblement les effets favorables de la molécule (ce qui explique peut-être l'absence de résultats favorables dans les essais sur les cardiopathies ischémiques), l'up-regulation des récepteurs bêta n'étant pas un prérequis à la positivité des résultats. En tout état de cause, il semble exister une dissociation entre les paramètres d'efficacité proches de la clinique, et ceux utilisés dans les essais pharmacologiques.

7.8.7 Méta-analyses sur les bêtabloquants dans l'IC

3 méta-analyses sont à prendre en considération dans l'évaluation des bêtabloquants pour le traitement de l'IC.

7.8.7.1 Méta-analyse de Doughty

C'est une analyse regroupant 24 essais randomisés incluant un total de 3 141 patients (1 775 traités par bêtabloquant)²¹⁹. Elle comporte:

- 10 essais dans le cadre d'une cardiomyopathie dilatée idiopathique (607 patients).
- 2 essais sur cardiopathie ischémique (465 patients).
- 12 essais pour cardiopathie tout venant (2069 patients).

La moyenne de classe NYHA est de 2,5 et la FE de 24%.

Le suivi moyen est de 13 mois. Pour les patients sous bêtabloquants, 57% sont sous carvédilol. Il y a 297 décès, dont 135 sous bêtabloquant. Le traitement conventionnel comporte 83% d'IEC.

La conclusion de cette méta-analyse est la diminution de mortalité globale de 31% pour les patients traités par bêtabloquant ($p= 0,0017$), résultat d'autant plus bénéfique que le bêtabloquant est associé à un IEC. Il n'y a pas de données plus précises sur le type de décès.

7.8.7.2 Méta-analyse de Heidenreich

17 essais sont inclus dans cette méta-analyse (après 35 identifications), et ils incluent 3039 patients de classe NYHA II et III; les patients sont sous bêtabloquants sans activité sympathomimétique (1723), et le suivi varie de 3 mois à 2 ans²²⁰.

La mortalité globale est nettement améliorée avec l'apport du bêtabloquant (-31%), identique pour tous les types de cardiopathies. Il existe cependant une tendance plus marquée et significative à la survie dans le sous-groupe «aggravation progressive de l'IC» (-42%), que pour le sous-groupe «mort subite» (-16%). La différence est plus nette en faveur de carvédilol (46% vs-18%) mais non significative.

7.8.7.3 Méta-analyse de Lechat

Elle porte sur 18 essais, et intègre 3023 patients en IC de classes NYHA II et III (- de 5% en NYHA IV), avec un suivi moyen de 7 mois²²¹.

La conclusion est que l'adjonction d'un bêtabloquant au traitement conventionnel au long cours a des effets bénéfiques importants: - 32% de décès ($p= 0,003$), - 41% d'hospitalisations pour IC ($p< 0,001$), et - 37% pour le critère décès/événement défavorable ($p< 0,001$).

En plus, on note une amélioration de 29% de la FE du VG, avec amélioration fonctionnelle de 32%, et une baisse de la dégradation de l'état clinique de 30%, toutes statistiques à la limite de la significativité.

7.8.8 Essais récents

7.8.8.1 CAPRICORN (Carvédilol post-infarction survival control in left ventricular dysfunction)

7.8.8.1.1 Présentation

Etude d'efficacité de l'association bêtabloquant-IEC, dans les dysfonctions du VG en post-infarctus du myocarde²²².

C'est le complément des études SAVE et AIRE sur l'efficacité des IEC dans la dysfonction du VG, asymptomatique ou symptomatique, dans le post-infarctus, mais aussi des études sur les bêtabloquants dans le post-infarctus (action reconnue sur la mort subite et le réinfarctus), alors que la classe est considérée comme contre-indiquée en cas de dysfonction dans le post-infarctus précoce. Les analyses rétrospectives des études où ils ont été prescrits montrent que le bénéfice est présent et peut-être significatif.

C'est une étude multicentrique de 1959 patients, d'âge moyen 63 ans, avec 50% de revascularisation initiale (angioplastie primaire ou fibrinolyse). Traitement conventionnel associé: 98% d'IEC et 86% d'aspirine.

Il y a 940 patients sous carvédilol en phase de maintenance (contre 975 en phase d'inclusion): 74% de dose maximale (50mg/j), 11% de dose moyenne (25 mg/j) et 7% de dose faible (12,5 mg/j). On note 20% d'arrêt de traitement (18% sous placebo).

7.8.8.1.2 Résultats

Avec un recul moyen de 1,3 an, on obtient 707 événements majeurs.

La mortalité totale baisse de 23% ($p= 0,03$), mais il n'y a pas de baisse significative pour le critère combiné décès/hospitalisations, pas plus que pour la mort subite (-26%) et les hospitalisations pour cause cardiovasculaire, ou les décès par IC.

La baisse des récurrences d'IDM est significative (- 41%) comme le critère combiné décès/récurrence d'IDM (- 29%). La mortalité de cause cardiovasculaire baisse de 25%, suggérant l'utilité du bêtabloquant en association avec un IEC dans les dysfonctions du VG post-infarctus.

7.8.8.1.3 Conclusion

L'introduction d'un bêtabloquant pour un patient en post-infarctus du myocarde et dysfonction du VG est possible, bien tolérée, avec des titrations comparables aux essais précédents.

C'est une stratégie thérapeutique qui réduit le nombre de décès, donc améliore le pronostic. Le taux moyen de mortalité est de 12% à 1 an (comme APSI), et la baisse est due aux progrès de la revascularisation, à l'utilisation plus large des IEC et de l'aspirine, et à la rareté des patients plus sévèrement atteints.

Les résultats obtenus à 1 an se rapprochent de ceux de l'étude SAVE (1992). Pour la mortalité totale, la réduction relative est identique à celle de la méta-analyse de Yusuf (1985), avec une baisse de 21%.

Le bénéfice des bêtabloquants semble s'ajouter à celui des IEC, alors que la reperfusion n'influence pas le bénéfice. De plus la réduction du risque d'IDM est précoce et importante (avant 15 mois). Si mort subite, hospitalisation pour cause cardiovasculaire, et évolution vers IC ne sont pas diminuées, l'intervalle de confiance de 95% compris entre 0,51 et 1,06 semble indiquer un effet bénéfique, mais souffre d'un manque d'événements majeurs.

7.8.8.2 COPERNICUS (Carvedilol Prospective Cumulative Survival Trial)

7.8.8.2.1 Présentation

Etude réalisée de 1997 à 2000 incluant 2289 patients au stade IV de la NYHA, afin de tester le traitement bêtabloquant dans les IC sévères, chez des patients qui sont le plus susceptibles de tirer profit de cette classe thérapeutique, mais dont la tolérabilité peut être faible (aggravation de l'IC, hypotension, bradycardie...) et la période de latence entre le début de traitement et l'effet bénéfique, pas forcément compatible avec leur espérance de vie. Aucune étude n'avait été réalisée avec ce type de patients auparavant²²³.

7.8.8.2.2 Résultats-Conclusion

L'initialisation du traitement, sans période d'essai préalable (run in) a été correctement tolérée, avec ¾ des patients ayant atteint la dose-cible à 12 semaines.

L'effet sur la mortalité totale dans les IC sévères (classes NYHA III fort et IV) est une baisse de 35% après 29 mois ($p < 0,001$), soit 18,5% de décès par an, donc fort bénéfique ayant entraîné un arrêt prématuré de l'étude.

Le bénéfice est concordant dans tous les sous-groupes de l'étude (en fonction de la FE du VG, du statut clinique...). C'est un bénéfice précoce, apparaissant au 4^e mois de traitement, pour des patients de tous âges et pour toutes étiologies. De plus, la tolérance est excellente ($p= 0,02$).

On note également une baisse du critère combiné décès/hospitalisations ($p= 0,0001$)

A noter enfin que le bénéfice est d'autant plus important que les patients sont plus sévèrement atteints, allant jusqu'à une réduction de 50% de mortalité pour les sujets à la limite de la décompensation. Pendant 3 ans, 200 patients ont été sauvés pour 1 000 traités, soit un résultat 1 000 fois supérieur à la thrombolyse et 10 fois supérieur aux IEC.

Le bémol est apporté par l'exclusion en début de l'étude des patients instables cliniquement.

7.8.9 Utilisation pratique des bêtabloquants

Pour ce qui est de l'utilisation de cette classe thérapeutique, les recommandations initiales des auteurs scandinaves des années 1970 sont toujours d'actualité, et peuvent s'avérer cruciales: titration graduelle sur plusieurs semaines, et posologie d'initiation faible.

Le niveau de départ est purement empirique, mais l'utilisation initiale d'une dose thérapeutique est associée à une aggravation sévère, avec hypotension et syncopes, alors que des paliers de plusieurs semaines évitent ces inconvénients. Les effets ancillaires de certaines molécules peuvent permettre de diminuer nombre et longueur des paliers (50% d'aggravation des symptômes rapportée par les patients).

Depuis l'essai COPERNICUS, les indications initiales peuvent être étendues aux patients de classe fonctionnelle IV, stables sous traitement optimal conventionnel).

Il faut débiter le traitement en dehors de toute poussée aigue, sans signes congestifs. Les débuts sont souvent difficiles, car la majorité des patients est âgée, hypotendue, avec une polymédication.

Pour l'initiation et la titration, les recommandations de l'AMM doivent être scrupuleusement suivies, avec surveillance médicale rapprochée (poids, auscultation pulmonaire...). Plus la fonction du VG est médiocre, plus les paliers doivent être longs (2 à 3 semaines): start low, go slow.

L'amélioration fonctionnelle ne peut être ressentie par le patient qu'après plusieurs mois de traitement. La dose-cible, comme pour les IEC, est la dose maximale tolérée atteinte dans les essais contrôlés (10 mg/j pour bisoprolol, 100 mg/j pour le carvedilol, 150 mg/j pour métoprolol).

La réapparition des signes d'IC doit entraîner immédiatement le renforcement du traitement diurétique et l'adaptation des IEC, ainsi que l'adaptation, sans interruption de la dose de bêtabloquant. On interrompt la progression de la posologie, et l'on ne la reprendra que si la situation clinique redevient stable, avec le plus souvent une majoration du traitement par IEC.

La décompensation aigue, avec œdème pulmonaire, est une complication grave, nécessitant un traitement intraveineux par diurétique et inotrope positif (soit dobutamine, soit inhibiteur des phosphodiésterases). L'association milrinone-dobutamine (ou dopamine) est possible. L'arrêt brutal des bêtabloquants est péjoratif, avec détérioration aigue de la fonction du VG.

La prescription prudente et progressive, en dehors des poussées évolutives, permet une tolérance de l'ordre de 95%, variable selon les molécules.

Les essais contrôlés de plus de trois mois attestent de l'efficacité du traitement sur la FE du VG. La cinétique précoce est peu en faveur de l'utilisation des bêtabloquants, car il existe au départ une diminution de FE, très précoce (après 24 à 48 heures de traitement). L'amélioration n'est toujours pas significative à 1 mois, mais constante à 3 mois, grâce à un effet «biologique» sur le muscle cardiaque. L'intérêt est évident lorsqu'on regarde l'effet bénéfique expliqué par les études ancillaires réalisées à partir des grands essais:

- Etude sur le coût du traitement favorable par diminution du coût des hospitalisations.
- Etude échocardiographique qui objective une augmentation de la fraction de raccourcissement du VG, par diminution du diamètre télésystolique.
- Etude de variabilité de la fréquence cardiaque qui démontre une amélioration des indices d'activité du système parasympathique, avec diminution du risque de troubles du rythme graves.

7.8.10 Effets secondaires et contre-indications d'un bêtabloquant dans l'IC

7.8.10.1 Effets secondaires

Ils sont produits essentiellement après l'initiation du traitement.

7.8.10.1.1 Hypotension

Les bêtabloquants avec des propriétés vasodilatatrices peuvent être hypotenseurs, en début de traitement, avec asthénie et lipothymies. Cet effet secondaire apparaît rapidement (24 à 48 heures après le début de titration), mais ils persistent, nécessitant un aménagement du traitement. Les risques d'hypotension artérielle, symptomatique et sévère, sont l'objet de deux voies divergentes:

- Moduler le traitement conventionnel (diurétique et IEC), et redescendre le bêtabloquant au palier inférieur. C'est une option avisée. Il convient alors de diminuer la dose de diurétique, d'arrêter les autres vasodilatateurs, et de ne pas prendre IEC et bêtabloquants simultanément. On peut également être conduit à réduire temporairement la dose d'IEC, avant de la augmenter secondairement. Les paliers d'augmentation de titration des bêtabloquants sont rallongés.
- Diminuer le bêtabloquant sur le raisonnement qu'il s'agit d'un traitement associé, alors que l'on maintient le traitement conventionnel aux posologies optimales (surtout les IEC). C'est l'attitude plus formaliste.

Les propriétés ancillaires des bêtabloquants peuvent intervenir, en particulier l'activité alphabloquante, vasodilatatrice qui majore souvent l'hypotension, surtout dans une population essentiellement constituée par des patients âgés, avec une pression systolique peu élevée.

7.8.10.1.2 Bradycardie

Des bradycardies sévères peuvent être observées, avec hypotension symptomatique, surtout chez les patients âgés, avec possibles blocs auriculo-ventriculaires. Ces risques sont fréquents avec des doses élevées, ou chez des patients sous digitaliques, inhibiteurs calciques et amiodarone. Dans ce cas, ces médicaments bradycardisants sont arrêtés au profit des bêtabloquants, en raison du risque d'aggravation brutale de l'IC. L'indication d'un stimulateur peut être envisagé.

7.8.10.1.3 Effets hépatiques

Des anomalies enzymatiques hépatiques peuvent apparaître avec carvedilol, métoprolol, mais le pourcentage est inférieur à 1%. Si le patient a une atteinte hépatique sévère préexistante, les doses sont réduites, ou le traitement non entrepris.

7.8.10.1.4 Rétention hydrosodée

Elle implique une aggravation de l'IC à l'initiation du traitement, et peut être assez sévère pour induire une IC aigue. On estime qu'entre 5% et 10% des patients bénéficiant du traitement verront une aggravation clinique.

L'augmentation du poids corporel se retrouve 3 à 5 jours après le début de traitement, avec aggravation de l'IC en 1 à 2 semaines. La conduite à tenir est de maintenir coûte que coûte le bêtabloquant en modulant la posologie. Il faut ajuster les posologies de diurétiques jusqu'à la restauration du poids habituel, et peut être majorer la dose pendant la période d'initiation, en adaptant le traitement par IEC. Le risque est moindre avec un bêtabloquant à action alphabloquante, car la vasodilatation rénale diminue le risque de rétention.

7.8.10.2 Contre-indications

Ce sont des contre-indications impératives: asthme, bronchospasme, broncho-pneumopathies sévères, bradycardie chronique, dysfonction sinusale, troubles conductifs nodaux et intra-ventriculaires (sauf en cas d'entraînement électrosystolique).

La poussée aiguë d'IC traitée par diurétique et inotrope en intraveineux est une contre-indication relative.

7.8.11 Coût du traitement bêtabloquant

Les principaux enseignements proviennent d'une étude secondaire de CIBIS II.

Cette étude conclut à l'intérêt économique de l'utilisation des bêtabloquants dans l'arsenal thérapeutique de lutte contre l'IC chronique. Le coût médical est diminué, surtout par diminution des réhospitalisations. Dans CIBIS II, le bénéfice estimé est de 660 euros/an/patient (4330 F), pour les cardiopathies non ischémiques, partagé entre le surcoût médical de + 308 euros (2018 F), et la diminution du coût hospitalier de -968 euros (6349 F).

Une étude rétrospective de l'U.S. Carvedilol HF, concentrée sur l'évaluation économique du traitement estimé à 2500 dollars/patient, dans les 6,5 mois de suivi moyen des différents essais, sans tenir compte de la baisse de mortalité (-65%)²²⁴.

7.8.12 Conclusions

7.8.12.1 Effet sur l'état clinique et les symptômes

L'intensité de l'insuffisance cardiaque conditionne l'intensité du bénéfice.

Pour les patients en IC modérée à sévère, dans les cardiopathies ischémiques et les cardiomyopathies dilatées, les effets sont significatifs sur la clinique (bien-être, symptômes et classe fonctionnelle), mais controversés sur la tolérance à l'effort.

Au contraire, chez les patients avec une IC minime ou faible, les bêtabloquants exercent un effet minime sur la classe fonctionnelle, et l'état général, mais diminuent l'aggravation des symptômes.

Dans les deux cas, le bêtabloquant agit favorablement sur la FE du VG, et son addition au traitement conventionnel (diurétique, IEC, digitalique), produit un effet favorable sur les symptômes et l'état général, dans toutes les études contrôlées.

7.8.12.2 Effet sur la morbidité et la mortalité

En dehors des travaux sur les bêtabloquants dans le post-infarctus, de nombreuses études randomisées contre placebo ont évalué les effets d'un traitement de plus de 6 mois.

Parmi eux, les travaux avec métoprolol, bisoprolol, et carvedilol.

7.8.12.2.1 Morbidité

Toutes les études ont montré les effets favorables des bêtabloquants sur la morbidité, avec diminution significative du nombre de réhospitalisations pour causes cardiovasculaires, et du nombre des transplantations cardiaques (en éliminant le biais lié au manque chronique de greffons). Toutes les études spécifiques ont été favorables de MDC au programme de l'USCHF.

7.8.12.2.2 Mortalité

Si les premières études n'ont pas montré de bénéfices en termes de survie (M.D.C., C.I.B.I.S. I), les études ultérieures, avec une puissance statistique suffisante, ont retrouvé, pour la plupart, un effet bénéfique significatif sur la mortalité, essentiellement en jouant sur la mortalité globale et la mort subite, avec un effet essentiellement antiarythmique, comme semble le montrer l'étude rétrospective des essais CIBIS II et MERIT HF.

Un paradoxe existait, concernant les cardiopathies ischémiques, et allant à l'encontre des résultats des cardiomyopathies dilatées, et des études antérieures dans le post-infarctus (B.H.A.T.). Ce doute a été levé en premier par le programme de l'U.S.C.H.F, qui ne retrouve pas de différences étiologiques significatives ; bien au contraire, si l'on considère les études ultérieures. Il n'y a plus de différences, si on prend en compte les stades de classe fonctionnelle de la N.Y.H.A. L'effet sur la survie est d'autant plus important que la fonction V.G. est initialement altérée.

7.8.12.3 Facteurs prédictifs d'efficacité

Aucune étude ne peut définir de profil-type pour un patient. Tout patient peut bénéficier du traitement, mais les meilleurs répondeurs sont ceux qui présentent une tachycardie de repos, ce qui souligne l'importance de la réduction de fréquence cardiaque ; c'est aussi les patients qui tolèrent le moins bien la phase d'initiation du traitement.

Le choix de la molécule est délicat: sur le plan hémodynamique, la logique voudrait qu'on utilise un bêtabloquant cardiosélectif, pour son action favorable sur les résistances vasculaires périphériques. Mais pour ce qui est du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques, le choix se porterait sur une molécule non cardiosélective, agissant plus sur la production de catécholamines. Sans compter les propriétés ancillaires, qui associent leur efficacité propre: activité alphabloquante, permettant la baisse des résistances vasculaires, et donc des pressions de remplissage, facilitant l'éjection, mais le bémol vient de l'existence d'un épuisement de l'effet, à moyen terme (3mois), phénomène déjà démontré dans les études sur les alphabloquants.

7.9 NOUVEAUX TRAITEMENTS NEURO-HUMORAUX

7.9.1 Peptides natriurétiques

De nombreux travaux existent depuis la découverte de ces peptides natriurétiques. Il concerne en premier l'ANP, dont l'administration intraveineuse, chez le sujet normal, permet une augmentation de diurèse et de natriurèse (ainsi que de l'hématocrite), mais les variations de débit cardiaque et des résistances périphériques restent faibles. Les résultats obtenus chez le sujet normal ne sont pas retrouvés dans l'IC, où la diurèse et la natriurèse sont diminuées, alors que le débit cardiaque est augmenté et les pressions de remplissage diminuées.

La baisse de natriurèse peut s'expliquer par une régulation à la baisse des récepteurs, une diminution du GMP cyclique, une augmentation de dégradation du peptide, mais aussi, une prépondérance des systèmes vasoconstricteurs. L'utilisation de l'ANP se heurte à d'autres difficultés: une administration orale inefficace (courte demi-vie et dégradation intestinale). Le catabolisme de l'ANP est bidirectionnel: fixation sur des récepteurs non-couplés à la guanylate cyclase, et endopeptidase neutre (métalloprotéinase). Cette dernière enzyme n'est pas spécifique et dégrade d'autres peptides comme l'endothéline, l'angiotensine II et les bradykinines. Elle se trouve en quantité importante dans les cellules tubulaires rénales. Ceci ouvre la voie d'une nouvelle thérapeutique, par l'inhibition de l'endopeptidase neutre.

La baisse précoce d'activité, natriurétique et diurétique, de l'ANP est moins intense avec BNP, probablement par un mécanisme métabolique différent (urodilatine).

Ainsi, la voie intraveineuse a aussi été envisagée avec le BNP (nésiritide), et l'on obtient des effets hémodynamiques favorables dans l'IC: réduction des pressions capillaires, augmentation de débit cardiaque et diminution des résistances vasculaires, ainsi qu'une amélioration fonctionnelle avec diminution de la dyspnée et de l'asthénie. Les effets secondaires et la tolérance sont meilleurs qu'avec les dérivés nitrés intraveineux. La molécule semble pouvoir permettre le passage d'un cap difficile dans les IC décompensées, chez les patients hospitalisés, au même titre qu'un diurétique²²⁵.

L'endopeptidase neutre, enzyme ubiquitaire de dégradation des peptides natriurétiques, a donc fait l'objet d'une recherche thérapeutique importante^{226 227}, et son inhibition paraît intéressante comme axe de traitement^{228 229}. Ainsi, l'inhibition isolée de cette enzyme entraîne une diurèse plus physiologique que celle que l'on obtient avec un diurétique, mais son activité hémodynamique et diurétique est moindre de celle d'un diurétique de l'anse, et le bénéfice d'un tel traitement ne peut se concevoir que dans les stades initiaux de la maladie, afin de limiter la stimulation neuro-hormonale induite par le traitement diurétique. L'effet s'avère ensuite nettement insuffisant quand le SRAA est activé, d'autant plus qu'il existe un phénomène d'échappement enzymatique. Par contre il existe une synergie avec les diurétiques, mais surtout avec les IEC, avec réduction de la dégradation des bradykinines, ce qui permet un accroissement de la vasodilatation kinine-dépendante.

C'est ainsi que les recherches pharmacologiques ont abouti au développement des inhibiteurs mixtes de l'endopeptidase neutre et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, dont récemment omapatrilate²³⁰. Ces molécules permettent ainsi d'associer les effets des IEC éprouvés dans le cadre de la pathologie, avec les effets vasodilatateurs, natriurétiques et vasculoprotecteurs, liés aux peptides natriurétiques²³¹.

Ainsi l'étude IMPRESS compare un IEC à l'inhibiteur mixte omapatrilate pour des IC de classe II et III de la NYHA. La tolérance à l'effort et le critère combiné décès/hospitalisation pour IC sont améliorés sous omapatrilate, avec une bonne tolérance au niveau rénal et tensionnel. Mais l'inclusion des patients est trop faible pour conclure²³².

L'étude OVERTURE ayant inclus 5770 patients en IC (50% de classe III de la NYHA) pour comparer omapatrilate à un IEC, dans le cadre d'un traitement optimal complet (50% avec

bêtabloquant). Le critère de jugement principal est le critère combiné mortalité globale/hospitalisation pour IC. Au bout de deux ans de suivi, il n'est retrouvé qu'une équivalence du traitement par omapatrilate avec les IEC. Il semble exister une baisse du critère principal ($p= 0,024$), surtout dans le sous-groupe HTA, mais avec une tendance à l'augmentation des effets secondaires (hypotension et vertiges), et pas d'effet au niveau rénal. OCTAVE est une étude complémentaire qui étudie la survenue d'angio-oedèmes chez les sujets noirs et hypertendus, avec 25 000 patients inclus dans 3 bras:

- Début de traitement contre l'HTA.
- Remplacement du traitement contre l'HTA.
- Renforcement du traitement contre l'HTA.

L'omapatrilate a démontré sa supériorité dans les trois bras de l'étude, et pour tous les sous-groupes et pour tous les critères. Cependant la fréquence de survenue d'un angio-œdème est majorée, surtout chez les sujets noirs (5,5% vs-1,5%), et surtout en début de traitement.

7.9.2 Inhibition de l'endothéline

L'antagonisme des récepteurs de l'endothéline est une voie importante de recherche, car le peptide a un rôle essentiel dans le remodelage ventriculaire et vasculaire, ainsi que l'inhibition des effets trophiques et mitogènes de l'endothéline au long cours. Mais les résultats sont très mitigés pour les molécules en évaluation, à cause d'un dosage peu évident et d'un effet vasodilatateur puissant.

7.9.2.1 Bosentan

Bosentan est la première molécule à être évaluée, inhibiteur mixte des récepteurs ET-A et ET-B, avec des possibilités de réduction des résistances systémiques et pulmonaires et amélioration de la fonction VG. Le traitement au long cours semble prévenir l'hypertrophie segmentaire et la fibrose collagène. Dans l'étude REACH, le bénéfice clinique est démontré, avec amélioration hémodynamique et fonctionnelle, réduction des pressions pulmonaires, capillaires et moyennes de 10% à 15%, et des pressions systémiques de 20%. Les effets secondaires, et surtout hépatiques ne semblent pas plaider en faveur des antagonistes non sélectifs, malgré 41% de baisse de mortalité

L'analyse groupée des études ENABLE I et II confirme l'absence de bénéfice de la molécule (à dose < 250 mg/j). Cet antagoniste de l'endothéline est testé dans l'IC symptomatique et sévère (classes NYHA IIIb et IV) en plus du traitement optimal, et il a donné au contraire une aggravation des signes congestifs en début du traitement (deux premières semaines), ainsi qu'une baisse du taux d'hémoglobine (1 g/l en moyenne).

7.9.2.2 Tezosentan

Antagoniste non sélectif utilisé en intraveineux dans les IC aiguës sévères et les oedèmes pulmonaires. Dans l'étude RITZ 1, on note une mauvaise tolérance avec hypotension orthostatique, céphalées et insuffisance rénale transitoire. Dans RITZ 2, il donne des effets hémodynamiques favorables, mais sans effet significatif sur la mortalité, et avec toujours des effets secondaires sévères. RITZ 4 évalue le traitement dans l'IC aiguë avec syndrome coronarien aigu, mais n'a pas donné de résultats favorables mais une recrudescence d'effets secondaires.

7.9.2.3 Eurasentan

L'essai ENCOR, dans les IC sévères de stades III et IV, a été arrêté pour les mêmes raisons que précédemment, et avec les mêmes résultats.

7.9.2.4 Daruzentan

Dans l'essai HEAT, l'antagoniste sélectif du récepteur ET-A donne des résultats variables, et fait naître des controverses sur l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'endothéline, sélectifs ou combinés.

L'emploi des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'endothéline peut représenter une solution d'avenir, mais reste d'utilisation difficile.

7.9.3 Inhibition de la vasopressine

Actuellement il n'existe pas d'antagoniste oral de cette hormone, dont les mécanismes physiologiques restent encore flous, mais qui peut restaurer l'équilibre hydrosodé, en cas d'hyponatrémie et de rétention hydrosodée. La thérapeutique en est encore au stade de l'expérimentation²³³, et balance entre antagonistes sélectifs et non sélectifs des récepteurs V-1 et V-2. L'autre possibilité est celle d'un antagonisme mixte vasopressine-angiotensine II, dont les résultats semblent meilleurs sur la fonction du V.G. et la structure des cardiomyocytes²³⁴. En tout cas, l'administration d'un antagoniste V-1 vasculaire n'est pas corrélée aux taux circulants de vasopressine, mais l'association avec un IEC modifie positivement les paramètres hémodynamiques.

Enfin, il est à noter que, expérimentalement, l'association d'un antagoniste V-1 vasculaire avec un antagoniste V-2 rénal permet d'obtenir un effet hémodynamique, avec augmentation du débit cardiaque et baisse des résistances vasculaires systémiques, avec une possible amélioration de la survie. L'expérimentation chez l'Homme ne retrouve une réponse positive, au niveau hémodynamique, qu'avec un antagoniste V-1 vasculaire dans l'IC sévère, et avec un antagoniste V-2 rénal, qu'en cas d'IC congestive avec hyponatrémie.

Les agents aquarétiques comme les antagonistes des récepteurs de la vasopressine donnent leurs premiers résultats dans des essais thérapeutiques. Le conivaptan, un antagoniste combiné des récepteurs V1 et V2 à la vasopressine, est efficace et bien toléré en intraveineux sur l'hyponatrémie de l'IC. Le tovalptan, antagoniste des récepteurs V-2, semble donner de bons résultats sur l'hyponatrémie et la rétention hydrosodée.

En tout cas, l'administration d'un antagoniste V-1 vasculaire n'est pas corrélée aux taux circulants de vasopressine, mais l'association avec un I.E.C. modifie positivement les paramètres hémodynamiques.

7.9.4 Inhibition des cytokines

Etanercept est la première molécule anti-cytokine, récepteur soluble qui agit en captant l'excédent de TNF-alpha, et en prévenant ainsi l'interaction entre la cytokine circulante et la surface des cellules myocardiques. Le signal de la séquence inflammatoire est ainsi bloqué, et ne peut conduire à l'aggravation de l'IC.

Malheureusement, les études RECOVER et RENAISSANCE ont été arrêtées, devant les effets secondaires rencontrés, et le défaut d'efficacité (voie d'administration sous-cutanée insuffisante).

7.10 DERIVES NITRES

7.10.1 Introduction

Apparu dans les années 1970, un nouveau traitement de l'insuffisance cardiaque chronique a bouleversé les attitudes habituelles: les vasodilatateurs nitrés

Les travaux hémodynamiques avaient apporté la preuve d'une efficacité à court- et moyen terme des vasodilatateurs, qui amélioraient la fonction du VG, par les modifications des conditions de charge ventriculaire²³⁵. Rapidement, parmi les vasodilatateurs étudiés, les dérivés nitrés se sont imposés²³⁶, et ils occupent encore actuellement une place prépondérante dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë.

Leur effet relaxant sur les fibres musculaires lisses, sur les veines, les artérioles et les artères, permet une efficacité à court terme sur les pressions de remplissage et les résistances systémiques²³⁷. La persistance à long terme de ce bénéfice est plus discutable. L'importance du résultat de l'étude VHeFT I (association hydralazine-dinitrate d'isosorbide) sur la survie a lancé le concept de vasodilatation dans le traitement des dysfonctions ventriculaires.

7.10.2 Mécanismes d'action

Les dérivés nitrés exercent une relaxation de la fibre musculaire lisse, à tout niveau, entraînant une vasodilatation généralisée, mais à prédominance veineuse.

En fait, il s'agit de pro-drogues qui agissent comme des donneurs de NO (monoxyde d'azote) Par réaction enzymatique, il y a libération de nitrites, qui vont stimuler la guanylate cyclase, favorisant la formation de GMP cyclique dans la cellule, endothéliale ou musculaire lisse; ce qui entraîne la diminution du calcium intracellulaire.

Les dérivés nitrés stimulent donc la libération de NO, générée par l'endothélium en réponse aux stimulus physiques (contrainte, cisaillement) ou pharmacologiques.

Il existe également une restauration de la fonction endothéliale (dans l'athérosclérose et l'HTA).

Les dérivés nitrés entraînent par ailleurs une diminution de l'adhésivité plaquettaire, donc ont un effet antiagrégant²³⁸.

7.10.3 Effets hémodynamiques

Dans l'insuffisance cardiaque aiguë, les effets sont clairement définis: réduction de précharge (pression et volume télédiastoliques), amélioration des signes congestifs, sans chute de débit cardiaque du ventricule défaillant, car celui-ci dépend plus de la postcharge que pour le VG normal, où la réduction des pressions de remplissage est bénéfique, mais associée à une chute du débit cardiaque²³⁹.

La réduction de postcharge (impédance à l'éjection) diminue le volume systolique dans l'IC. La diminution de l'impédance de la compliance artérielle et des ondes de réflexion augmente le débit cardiaque^{240,241}. La réduction de la contrainte pariétale diminue la consommation en oxygène, et cette action va réduire les IM fonctionnelles, la dilatation de l'anneau mitral et la sphéricité ventriculaire, ce qui améliore la fonction du VG²⁴².

7.10.4 Effets cliniques

L'effet est controversé dans l'IC chronique, et les résultats sont discordants²⁴³. Comme exemple, l'amélioration de la tolérance à l'effort est démontrée par les uns (V.He FT II)²⁴⁴, avec amélioration de la fonction du VG, mais combattue par d'autres^{245,246}.

Les effets bénéfiques sur la mortalité ont été démontrés, en association avec l'hydralazine, dans V.He FT I (- 30%)²⁴⁷. Il n'y a pas, par contre, d'effet sur la survie en prescription isolée. En pratique, les dérivés nitrés sont largement utilisés, surtout dans les IC sévères, en association aux IEC et aux bêtabloquants, car ils sont bien tolérés, même à forte dose. Cependant, il existe des phénomènes d'accoutumance et d'échappement qui limitent leur efficacité, et d'autre part leur association avec l'hydralazine est devenue caduque depuis le retrait de cette dernière molécule (mauvaise tolérance et arrêts de traitement nombreux).

7.10.5 Echappement aux dérivés nitrés

La perte d'efficacité des dérivés nitrés a été étudiée²⁴⁸.

L'accoutumance et la tolérance peuvent apparaître avec le temps, mais les facteurs sont complexes et intriqués.

L'accoutumance apparaît rapidement avec certaines formes galéniques (transdermique, orale LP). Les mécanismes invoqués sont divers:

- Activation neuro-hormonale, avec augmentation des catécholamines plasmatiques, de l'activité rénine associée à une rétention hydrosodée, et à une expansion du volume plasmatique.
- Les dérivés nitrés, comme tous les autres vasodilatateurs, peuvent entraîner une stimulation sympathique, par mise en jeu du baroréflexe, avec vasoconstriction périphérique et tachycardie réflexe, limitant ainsi la réponse hémodynamique initiale.
- Des mécanismes locaux, comme la réduction des radicaux soufrés. Le déficit en groupement thiol est le mécanisme suspecté le plus probable, pour expliquer la tolérance aux dérivés nitrés.
- La production d'ions super oxydes de radicaux libres par l'endothélium, qui va détruire le NO.

La tolérance n'est pas un phénomène constant, et l'atténuation hémodynamique semble un problème moins crucial dans l'IC congestive que dans l'angor. C'est un phénomène dose-dépendant, présent avec tous les dérivés nitrés, mais avec une grande variabilité individuelle.

L'accoutumance est favorisée par la durée de l'exposition, et son maintien à une concentration en plateau. L'emploi discontinu a donc été recommandé. Dans VHeFT I, l'efficacité n'a pas été limitée probablement grâce à l'association avec l'hydralazine.

7.10.6 Conclusion

En pratique, les dérivés nitrés ne peuvent représenter, à l'heure actuelle, un traitement fondamental et systématique de l'IC, au même titre que les IEC, mais un traitement d'appoint, en cas de décompensation, et dans les étiologies ischémiques²⁴⁹.

Ils doivent être en particulier réservés aux formes sévères de l'IC, en prescription limitée, et en association au traitement classique. Et leur place prépondérante reste le traitement de l'IC aigue, en poussées, et les décompensations de l'IC réfractaire.

Il n'y a pas d'évaluation comparée avec les IEC, dans un essai multicentrique.

7.10.7 Autres vasodilatateurs artérioveineux

Les études réalisées sur l'hypertension artérielle pulmonaire et, le fait démontré que la dysfonction ventriculaire droite est un facteur de mauvais pronostic dans l'insuffisance cardiaque chronique, ont entraîné l'essai d'autres vasodilatateurs artérioveineux, par voie intraveineuse, dans les IC très sévères, de classe fonctionnelle III et IV de la NYHA.

Si, une première étude avait démontré l'amélioration des performances physiques à l'effort²⁵⁰, les études de morbi-mortalité n'ont pas été concluantes: absence d'efficacité au long cours²⁵¹, et excès de mortalité²⁵², par activation des systèmes neuro-hormonaux²⁵³, en particulier,

élévation de la norépinéphrine et de la rénine plasmatiques, dont on connaît les effets délétères à long terme.

7.11 DIGITALIQUES

7.11.1 Introduction

Si le traitement digitalique est le plus ancien traitement connu de l'insuffisance cardiaque (plus de 200 ans), il n'en demeure pas moins, jusqu'à récemment, l'un des plus contestés²⁵⁴. La raison en est l'absence d'explications cliniques correctes sur le mécanisme d'efficacité éventuelle.

Particulièrement utilisé en cas d'association à une arythmie complète par fibrillation auriculaire, le traitement digitalique n'a bénéficié d'une validation, dans le cadre de l'IC en rythme sinusal, que depuis quelques années (et les résultats de l'essai DIG).

On reproche ainsi à la digoxine sa faible action inotrope positive, sa marge thérapeutique étroite avec le seuil toxique, et, surtout, son effet délétère dans les cardiopathies ischémiques, dû à un excès de consommation d'oxygène par le myocarde, accentuations des dyskinésies, et augmentation de l'apparition de troubles du rythme ventriculaire.

Actuellement, l'analyse rétrospective des études ayant conclu à la réduction de survie dans le post-infarctus a montré que le pronostic moins bon était en réalité lié à l'existence même de l'IC.

7.11.2 Activité

L'utilisation de digoxine dans la dysfonction ventriculaire gauche a un effet inotrope positif, avec renforcement de la contractilité myocardique, et amélioration de l'hémodynamique, au repos et à l'effort; cet effet existe, y compris en l'absence d'ACFA associée, et tant que dure la traitement.

Les glucosides cardiotoniques sont un groupe de substances qui va inhiber la Na+K+ adénosine triphosphatase (Na+K+ ATPase) cellulaire, entraînant une augmentation du calcium intracellulaire, endogène et exogène, afin d'améliorer le couplage excitation-contraction, donc la contractilité (pompe à sodium).

L'activité digitalique s'étend à la Na+K+ ATPase extracardiaque, et son inhibition, au niveau des branches afférentes du nerf pneumogastrique, sensibilise les barorécepteurs cardiaques, et réduit le tonus sympathique et les résistances périphériques²⁵⁵. Au plan rénal, ils entraînent la diminution de réabsorption tubulaire de sodium, augmentant la fraction excrétée et diminuant la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Les effets électrophysiologiques consistent en un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, surtout au repos ou en cas de fibrillation auriculaire. Avec la diminution du tonus sympathique, l'effet est donc bradycardisant.

L'action prépondérante est donc neuro-hormonale, avec diminution d'activation des deux systèmes principaux, sympathique et S.R.A.A., avec relation dose-dépendante²⁵⁶.

7.11.3 Etudes d'efficacité

Les nombreux résultats discordants sur l'innocuité des glucosides cardiotoniques ont finalement conduit à l'étude DIG, qui démontre la neutralité de cette classe thérapeutique, en termes de mortalité, ce qui permet de lui maintenir une place dans le traitement de la dysfonction systolique²⁵⁷.

L'efficacité du traitement digitalique dans les IC avec fibrillation auriculaire était indiscutable, depuis longtemps. A court terme, les digitaliques améliorent qualité de vie et symptomatologie, capacité fonctionnelle et tolérance à l'effort, quelle que soit l'étiologie, et le traitement associé.

Le bilan énergétique global penche favorablement avec les digitaliques, avec diminution des volumes ventriculaires, de la contrainte pariétale et la fréquence cardiaque. Il existe une amélioration de la FE du VG, avec des études d'arrêt du traitement montrant une détérioration de cette FE, ainsi que de la capacité d'effort. Il n'y a pas, en revanche d'éléments positifs concernant survie et évolution de la maladie.

A l'arrêt, il existe une accélération de la fréquence cardiaque, ainsi qu'une augmentation de la pression et du volume télédiastoliques à l'échocardiographie.

L'activité digitalique sur les barorécepteurs, donc l'activité sympathique périphérique, aboutit après quelques mois, à la baisse du taux plasmatique de noradrénaline, inversant à priori le pronostic de l'IC. Il s'y associe une augmentation de la variabilité sinusale.

L'inhibition de la pompe à sodium membranaire, avec renforcement de la contractilité, grâce à l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, est l'effet le plus discuté dans l'IC, surtout compte tenu des mauvais résultats obtenus par les autres classes d'inotropes positifs sur la mortalité. En réalité, il s'agit d'un effet mineur pour les digitaliques, avec une amélioration de F.E. inférieure à 10%.

Si les digitaliques entraînent, chez le sujet sain, une vasoconstriction artérioveineuse, par effet direct, chez le sujet en IC, il y a une vasodilatation, car:

- Il existe une levée de la vasoconstriction adrénergique.
- Le mécanisme vagal périphérique entraîne une augmentation de sensibilité des barorécepteurs sino carotidiens et aortiques, qui induit une augmentation de l'arc réflexe vagal.
- L'inhibition de la $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ rénale induit une diminution de réabsorption de Na, augmentant sa concentration au niveau du tubule distal, et diminuant la sécrétion de rénine.

L'action sur l'automatisme cardiaque et la conduction est un effet myocardique direct et vagal indirect ²⁵⁸. La période réfractaire est allongée, comme la repolarisation au niveau nœud auriculo-ventriculaire. A forte dose, au niveau faisceau de His, les périodes réfractaires augmentent et la conduction diminue. Au plan ventriculaire, apparaissent des post-dépolarisations qui peuvent, associées aux troubles conductifs, engendrer des troubles rythmiques graves.

7.11.4 Digitaliques et morbi-mortalité

Pour ce qui est de la mortalité, l'étude DIG a montré un effet neutre de la digoxine au long cours, sur la mortalité globale, pour des patients en rythme sinusal (avec une FE inférieure ou égale à 45%). Voire une tendance à la réduction de mortalité (12%, $p=0,06$) dans le sous-groupe décès par aggravation d'IC, mais aussi, une réduction significative des hospitalisations et du critère combiné décès/hospitalisations (respectivement 28% et 25%).

Par contre, la mortalité liée aux autres causes (troubles du rythme ventriculaire et infarctus du myocarde) tendait vers l'augmentation.

Le bénéfice est d'autant plus ressenti que l'IC est sévère, chez des patients déjà traités par IEC et diurétiques.

Le bémol à apporter à DIG qui l'exclut des traitements indispensables, est l'augmentation de mortalité liée aux troubles du rythme graves et aux IDM, et, même si le risque d'aggravation est supérieur. D'autre part, si les hospitalisations pour IC diminuent, les hospitalisations pour autres causes cardiovasculaires augmentent significativement, et ceci, en considérant que la digoxinémie moyenne de l'étude est relativement faible (0,8 ng/ml), alors que d'aucuns préconisent de fortes posologies ²⁵⁹.

7.11.5 Clinique et effets secondaires

Les études de bénéfice clinique, dans l'IC très sévère, sont rares, beaucoup d'études n'incluant que des classes fonctionnelles II et III de la NYHA.

PROVED²⁶⁰ et RADIANCE²⁶¹ suggèrent que plus l'IC est sévère, plus l'effet des digitaliques est important. Ce sont des études de retrait de digoxine, qui montrent une diminution de la FE du VG, et de la tolérance à l'effort, après arrêt du traitement digitalique. Rétrospectivement, il est démontré qu'avec des faibles doses de digoxine, on obtient une efficacité identique à la posologie standard, à moindre toxicité, mais il semble également que la mortalité diffère selon les sexes, avec une recrudescence chez les femmes âgées (lien avec l'hormonothérapie substitutive oestrogénique, ou pharmacocinétique différente dans les deux sexes ?).

Les risques du traitement sont variés:

- Symptômes gastro-intestinaux, avec anorexie, nausées et vomissements.
- Arythmies cardiaques, tachycardies par réentrées, BAV.
- Symptômes neurologiques, avec troubles visuels, désorientation et confusion.

Ce sont des effets que l'on retrouve pour des digoxinémies supérieures à 2 ng/ml, mais la toxicité peut survenir à des taux plus faibles, en cas d'association à une hypokaliémie, une hypomagnésémie, et une hypothyroïdie. L'utilisation concomitante de certains médicaments potentialise les risques (antiarythmiques de classe I et III, inhibiteurs calciques et antagonistes de l'aldostérone), ce qui nécessite un ajustement de posologie.

7.11.6 Conclusion

La digoxine peut donc servir au traitement de l'IC chronique, même sans troubles du rythme supra ventriculaires, en améliorant la symptomatologie, si celle-ci persiste malgré un traitement conventionnel bien conduit; son arrêt aggrave la symptomatologie.

Pour l'IC en ACFA, l'efficacité des digitaliques est reconnue, même pour une décompensation minime.

Pour les patients asymptomatiques, il n'y a pas d'indication préventive.

La digoxinémie ne sert pas dans le cadre d'un ajustement du traitement, mais pour affiner le risque de toxicité. DIG a démontré une efficacité avec de faibles posologies journalières (0,25 mg/j), et des taux plasmatiques souvent inférieurs à 1 ng/ml, avec une bonne action neuro-hormonale.

Si la digoxine fait encore l'unanimité en cas d'ACFA, elle n'est ni aussi dangereuse que l'on craignait, ni aussi efficace que l'on espérait, en cas de rythme sinusal, et son utilisation doit se limiter aux IC réfractaires au traitement standard IEC, diurétique et bêtabloquant). Si le traitement préexiste, il ne faut pas l'arrêter pour autant, sous peine de voir l'IC s'aggraver brutalement. Dans les IC graves, où le taux de catécholamines circulantes est élevé, le bénéfice sera à l'emploi de bêtabloquant.

7.12 TRAITEMENTS INOTROPES

7.12.1 Introduction

Dans l'insuffisance cardiaque chronique, l'adaptation des nouvelles conditions de travail, par un processus essentiellement biologique, est un mécanisme inotrope négatif, qui consiste en une diminution de la vitesse maximale de contraction (V_{max}), pour une charge nulle (vitesse intrinsèque du muscle cardiaque). Ce paramètre dépend de déterminants moléculaires de la vitesse de contraction musculaire, c'est-à-dire de la myosine, et des protéines intervenant dans le métabolisme calcique et les récepteurs adrénergiques.

Pendant la phase d'hypertrophie compensée, les catécholamines circulantes sont normales, et la down-regulation des récepteurs bêta-1 adrénergiques a une finalité adaptationnelle, atténuant les effets de la stimulation sympathique à l'effort, afin de maintenir une économie de contraction.

Au repos, le ralentissement de V_{max} est dû à certains changements dans l'expression des gènes, qui vont reproduire le programme fœtal, adaptationnel au niveau cellulaire.

On peut considérer que le traitement inotrope est une aberration sur le plan thermodynamique, car il va à l'encontre du processus adaptationnel. Le seul inotrope intrinsèque existant est le calcium; le traitement exogène va accroître le taux de calcium intra-cellulaire et favoriser l'automatisme.

Les échecs, comme les succès, des agonistes adrénergiques viennent de ces explications, et, si les digitaliques possèdent une quelconque efficacité, ils la doivent à d'autres propriétés que l'inotropisme.

Ce qui explique probablement l'efficacité de cette classe thérapeutique dans l'IC aigue, là où le mécanisme d'adaptation n'a pas le temps de s'installer, et le phénotype myocardique de se modifier; le traitement inotrope peut alors agir de façon transitoire sur la vitesse de raccourcissement, et cela, tant que les anomalies de l'économie énergétique sont tolérables²⁶².

7.12.2 Présentation de la classe

Il paraissait logique d'utiliser un traitement renforçant la contractilité myocardique, à court et à long terme, puisque celle-ci était altérée dans l'IC. Le traitement inotrope positif allait donc dans le sens de la théorie, d'autant plus que s'y associait une vasodilatation périphérique, pour certaines molécules de la classe.

Dans les années 1980, de gros espoirs sont donc nés de l'utilisation des nouvelles molécules inotropes, plus puissantes et mieux tolérées que les glycosides cardiotoniques.

On distingue schématiquement deux grandes classes de molécules²⁶³:

- Les sympathomimétiques, ou bêta-agonistes adrénergiques, qui stimulent la synthèse d'AMP cyclique par leur action sur les récepteurs bêta-1 adrénergiques myocardiques (préaltérol, ibopamine, xamotérol...) ²⁶⁴, ou les récepteurs bêta-2 adrénergiques vasculaires (pirbutérol...), avec vasodilatation artérielle.
- Les inhibiteurs des phosphodiesterases, qui inhibent la dégradation de l'AMP cyclique et prolonge son action, par une action inhibitrice sur la phosphodiesterase (amrinone, enoximone, milrinone...).
- Dans les inhibiteurs de la phosphodiesterase, on a individualisé plus récemment un sous-groupe, dont la propriété principale est d'augmenter

la sensibilité au calcium: les calcium-sensibilisateurs (pimobendan, lévosi-mendan...).

- D'autres molécules agissent sur d'autres courants ioniques (vesnarinone...).

7.12.3 Résultats cliniques

S'il existait un intérêt indéniable à la prescription de cette classe thérapeutique, pour ces effets hémodynamiques à court terme, le traitement au long cours par voie orale, et en ambulatoire, n'a pas obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM), et ceci pour diverses raisons, qui découlent des nombreux essais réalisés avec les différentes molécules:

- Absence d'efficacité réelle sur la symptomatologie.
- Epuisement de l'effet à plus long terme (amrinone, enoximone...) ^{265 266}.
- Effets secondaires nombreux et sévères (hypertension artérielle, troubles digestifs, thrombopénie, effet pro arythmogène).
- Enfin, argument essentiel, la plupart des molécules sont associés à une augmentation significative de mortalité, d'autant plus importante que l'IC est sévère:
 - milrinone :+53% (p=0,006), dans PROMISE ²⁶⁷
 - pimobendan :+50% dans PICO ²⁶⁸
 - ibopamine :+25% (p=0,017) dans PRIME II ²⁶⁹

Ces effets morbides se retrouvent pour des posologies entraînant une action inotrope. Des études ultérieures ont montré l'innocuité des mêmes molécules pour des posologies moindres, non inotropes, et dont les bénéfices éventuels étaient apportés par les propriétés ancillaires, essentiellement vasodilatatrices.

Pour éviter ces effets délétères, dont le surcroît de mortalité du traitement oral au long cours, des approches différentes ont été tentées. Le traitement ambulatoire et intermittent en intraveineux est une de ces approches; mais les améliorations n'ont pas été au rendez-vous, pour ce qui est de la morbi-mortalité. Il faut dire que ces études ont d'abord été réalisées de façon ouverte et non contrôlée, sur une courte durée et avec de petites cohortes, donc avec une puissance statistique insuffisante pour conclure à une quelconque efficacité ou innocuité. De plus, ces études étaient axées sur l'état clinique des patients, et la majoration des autres thérapeutiques.

Quoi qu'il en soit, les études réalisées sur le long terme, ont montré la même augmentation de mortalité que le traitement continu.

7.12.4 Conséquences

Ces médiocres résultats ont fait reculer une voie prometteuse, qui avait fait naître beaucoup d'espoir et engager beaucoup de frais. Mais la théorie initiale a été battue en brèche, puis balayée par les résultats obtenus dans les essais avec les bêtabloquants, pourtant à contre-courant des théories et des idées reçues sur le traitement de l'IC.

Les inotropes positifs ont ainsi perdu toute indication de traitement au long cours, et ne gardent qu'un intérêt à court terme, pour passer un cap difficile dans l'IC réfractaire ²⁷⁰.

Ainsi, l'ACC / AHA recommande une utilisation de dobutamine et de milrinone dans l'IC réfractaire en décompensation aiguë, car le traitement peut améliorer temporairement les débits rénaux et cardiaque, améliorer les symptômes, avec disparition de la rétention hydrosodée. De faibles posologies sont recommandées, afin d'éviter tachycardie, arythmie ventriculaire, hypokaliémie et ischémie myocardique.

L'action de ces molécules dans les cardiopathies ischémiques est mal définie, et sujette à controverse : amélioration de la contractilité du myocarde hibernant, ou sidéré, mais possibilité également de précipiter nécrose cellulaire et apoptose.

Quoi qu'il en soit, le traitement au long cours par dobutamine est associé à une élévation significative de la mortalité, et l'innocuité à court terme dans les coronaropathies n'a pas été démontrée.

7.12.5 Espoirs

Après ces résultats décevants, et ceux peut-être trop flatteurs obtenus avec les bêtabloquants, les thérapeutiques intervenant sur l'inotropisme sont restées d'actualité, des études récentes ayant peut-être relancé l'intérêt du sous-groupe des calcium-sensibilisateurs. Cette classe à part de cardiotoniques avait déjà suscité de l'intérêt avant l'avènement des bêtabloquants, mais les résultats obtenus avec leur précurseur, pimobendan, s'étaient avérés décevants, et le traitement inotrope négatif a occulté la recherche sur les inotropes positifs jusque récemment.

Lévosimendan est un agent sensibilisant du calcium, qui n'augmente pas la concentration calcique intracellulaire, mais joue sur la sensibilité de l'appareil contractile pour le calcium. Il améliore ainsi la sensibilisation de la troponine C pour le calcium, et agit en synergie avec le calcium intracellulaire, pour accroître la contraction du myofilament. C'est également un inodilatateur, car il possède des propriétés vasodilatatrices, liées à l'ouverture des canaux potassiques. Il agit dans l'IC ischémique, par voie veineuse, en réduisant les résistances coronaires et en augmentant le débit coronaire, avec probablement un effet anti-ischémique direct. Les effets cliniques et hémodynamiques sont peu nombreux et obtenus avec de faibles cohortes, toutefois, en intraveineux, pour de faibles doses, l'effet sur la réduction des pressions capillaires et l'augmentation de l'index cardiaque est majeur, avec baisse rapide des concentrations d'ANP, et pour des patients en classe II à IV de la NYHA.

En double-aveugle contre dobutamine (étude LIDO)²⁷¹, l'effet sur le débit cardiaque et les pressions capillaires est supérieur pour le lévosimendan ainsi que le bénéfice clinique, avec un résultat à confirmer sur le long terme. A 6 mois, on note aussi une réduction de mortalité (26% vs-37%, p <0,05). Dans l'étude RUSSIAN, les mêmes résultats cliniques et hémodynamiques sont obtenus avec lévosimendan intraveineux, dans les cardiopathies post ischémiques.

La forme orale est en cours d'évaluation, car les deux formes donnent des résultats hémodynamiques voisins, sans tachycardie délétère; il faut toutefois rester prudent quant à ces résultats, à la vue de ceux qui ont été obtenus auparavant avec les autres molécules de la même classe.

Le problème de la vesnarinone est différent, car cette molécule a des effets inotropes d'origine complexe, qui la font considérer comme à part dans les inotropes. Les premiers résultats n'avaient pas été favorables dans les années 1990, mais le contexte était défavorable, alors que des effets favorables étaient observés dans des essais ouverts non contrôlés. Cette molécule agit par réduction des courants potassiques entrants et sortants, par augmentation du sodium intracellulaire grâce à l'ouverture des canaux sodiques, ainsi que par inhibition des phosphodiesterases. Elle a peu d'effets sur la fréquence cardiaque et la consommation d'oxygène du myocarde. Pourtant ce médicament n'est pas agréé dans l'IC, car, comme les digitaliques, la marge thérapeutique entre traitement optimal (60 mg/j) et posologie délétère (120 mg/j) a semblé trop étroite, et ne permet pas une utilisation dans la pathologie, malgré la réduction d'incidence de mort subite, de mortalité globale et d'aggravations d'IC, obtenus avec la posologie standard.

7.12.6 Conclusion

Pour conclure, on peut dire que les inotropes positifs ont suscité de grands espoirs, qui ont été fortement déçus, et que, maintenant, la prudence est de mise devant les résultats encourageants des calcium-sensibilisateurs.

Ainsi, l'utilisation de ces molécules se restreint au court terme, pour passer le cap d'une décompensation aiguë, en attendant une transplantation.

Toute autre indication est considérée comme dangereuse, à cause de l'augmentation significative de la mortalité, obtenue dans de nombreux essais cliniques.

C'est donc une mesure palliative à court terme, dans les IC avancées, sans espoir de meilleur pronostic, et en attendant des jours meilleurs, qui passeront, peut-être par l'association bêta-agoniste et bêta-antagoniste...

7.13 TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS

7.13.1 Introduction

Envisager les traitements anticoagulants et antiagrégants dans l'insuffisance cardiaque chronique implique l'évocation de pathologies très différentes, car les accidents thromboemboliques viennent d'horizons divers.

On doit d'abord dire que la thrombose est associée à la complication évolutive de la principale étiologie de l'IC, la pathologie coronarienne²⁷². C'est également une complication propre de l'IC, par trois mécanismes:

- Thrombose intra-auriculaire, ou intra-ventriculaire gauche, par distension, hypokinésie et stase sanguine, avec le risque d'embolie artérielle.
- Thrombose auriculaire gauche par passage en fibrillation auriculaire, avec risque embolique artériel.
- Thrombose veineuse des membres inférieurs, secondaires au ralentissement circulatoire présent en cas d'IC globale, avec risque d'embolie pulmonaire.

Les pathologies rencontrées sont donc fort différentes: embolie cérébrale ou périphérique, accident vasculaire cérébral, hypertensif ou athéromateux²⁷³, et embolie pulmonaire, toute pathologie favorisée par l'inactivité et la baisse de débit cardiaque²⁷⁴.

Compte tenu de cette hétérogénéité des pathologies rencontrées, le sujet a été le plus souvent galvaudé, et les statistiques tirées de la littérature le démontrent par la disparité des résultats.

Cependant, on peut dire que les grandes études cliniques des grands essais pharmacologiques soulignent la rareté de ces accidents (2% à 5%), alors que les séries d'autopsies systématiques seraient plus proches de 30% à 50% d'accidents emboliques²⁷⁵.

Enfin, il faut rappeler l'existence de conditions favorisantes pour ce type de complications:

- Caillots dans les cavités gauches, y compris effet sludge (empilements d'hématies), mis en évidence par échographie.
- Fibrillation auriculaire permanente, ou pire, discontinue.
- Présence d'une FE du VG basse.

Cette connaissance des facteurs de risque a une importance pratique évidente.

Il est à noter également qu'il n'existe pas actuellement de traitement antithrombotique adapté à toutes les étiologies de thrombose, mais les diverses héparines et les antivitamines K peuvent être utilisés. A moyen terme, les traitements modificateurs de l'hémostase permettront probablement à un traitement oral d'être préventif et curatif de ces complications, quelle qu'en soit l'étiologie.

7.13.2 Traitement anticoagulant

7.13.2.1 Fréquence des accidents thromboemboliques

Si les thrombus intracardiaques sont retrouvés fréquemment dans les autopsies de patients décédés en IC congestive, l'incidence des accidents thromboemboliques artériels, semble plus proche de 2% à 3%, que des 20% retrouvés antérieurement dans les cardiomyopathies dilatées²⁷⁶; et, en l'absence d'études contrôlées, la prescription systématique d'un traitement anticoagulant n'est pas justifiée.

Les différentes études retrouvaient respectivement des risques de:

- 2,5% /an /patient dans VHe FT I.
- 2,2% /an /patient dans VHe FT II.
- 1,6% /an /patient dans SOLVD.

Pour les embolies veineuses, chez les patients en IC sévère, avec limitation de l'activité physique ou séjour alité prolongé, ainsi que chez les patients présentant une hémococoncentration prononcée (par déshydratation et/ou excès de diurétique), la prévention peut bénéficier de kinésithérapie de mobilisation passive, voire de l'emploi d'héparines de bas poids moléculaires²⁷⁷.

Les complications artérielles thromboemboliques sont, quant à elles, majorées par certaines conditions particulières, liées à la fragilité des patients, avec FE très altérée, sur des chambres cardiaques très dilatées et hypokinétiques, avec des valvulopathies rhumatismales, une ACFA, et une hyperactivité des facteurs de coagulation et des plaquettes, une altération de la fonction endothéliale, une augmentation de la fibrinolyse²⁷⁸.

7.13.2.2 Indications et résultats

Si les traités classiques recommandaient l'usage systématique des anticoagulants, il n'existe aucune étude contrôlée spécifique évaluant l'effet d'une telle thérapeutique, coûteuse et non dénuée de risque hémorragique (risque annuel de 5% à 6%, avec risque d'hémorragies fatales de 0,8%). Il apparaît d'abord, dans les études analysées rétrospectivement, que de nombreux thrombus détectés n'ont jamais embolisé, et que de nombreuses embolies sont survenues alors qu'aucun thrombus n'avait été suspecté. Cependant, l'analyse rétrospective des études SOLVD semble indiquer une amélioration significative de la survie sous warfarine au long cours (suivi de 3 à 4 ans), avec une réduction de mortalité globale de 24% (p= 0,0006), et une réduction significative du risque combiné décès/hospitalisations pour IC de 18% (p=0,0002)²⁷⁹.

L'étude HELAS envisage le traitement anticoagulant sous le jour d'une étude de mortalité, dans les classes fonctionnelles NYHA II et III, en rythme sinusal, et ne semble pas montrer l'intérêt du traitement anticoagulant dans ce type d'indication.

L'anticoagulation se fait donc sur la simple présomption de facteurs de risque, et en sachant que le risque hémorragique avoisine le risque embolique. Ces facteurs de risque sont l'existence d'une dilatation auriculaire et/ou ventriculaire, une altération importante de la FE du VG, une arythmie auriculaire ou ventriculaire, une lésion valvulaire, une diminution du débit cardiaque, et une diminution de la consommation maximale d'oxygène à l'effort (VHeFT I).

En dernier ressort, la justification du traitement anticoagulant n'est évidente que pour les patients ayant déjà présenté un accident thromboembolique, et pour les patients en arythmie complète par fibrillation auriculaire non régularisée, bien que des études restent discordantes à ce sujet, et réalisées chez des patients en IC de classe II et III, sans posologie clairement établie.

Dans les essais sur la fibrillation auriculaire, il a été démontré qu'il existait une baisse nette du risque embolique (-80%) avec un INR (Index Normalised Ratio) compris entre 2 et 3, fourchette qui représente le meilleur compromis entre efficacité et innocuité²⁸⁰.

Mais de nouvelles études vont voir le jour avec d'autres classes d'antithrombotiques, comme les antithrombines directes (mélagatran et ximélagatran) et le pentasaccharide (fondaparinux).

7.13.3 Aspirine et antiagrégants plaquettaires

L'efficacité des antiagrégants plaquettaires n'a pas été évaluée dans l'insuffisance cardiaque, de façon prospective et contrôlée, pour la prévention des accidents thrombo-emboliques et leurs traitements.

Dans les études multicentriques V He FT I et II, l'analyse rétrospective des patients sous aspirine montre une réduction non significative des accidents emboliques (incidence de 0,5% vs-2,7% pour V He FT I, et 1,6% vs-2,1% pour V He FT II).

Dans SOLVD, l'analyse rétrospective montre un effet protecteur de l'aspirine plus prononcé chez la femme (-53%) que chez l'homme (-23%). Globalement, l'aspirine semble diminuer la mortalité totale au long cours (-18%, $p=0,0005$) et le risque combiné décès/hospitalisations (-19%, $p<0,0001$)²⁸¹.

Toutefois, les interactions médicamenteuses entre aspirine et I.E.C. ont suscité une abondante littérature, dont il faut retirer une absence de résultats significatifs dans le sens d'une atténuation de l'efficacité des I.E.C. en présence d'aspirine. Mais il semble exister une diminution de la vasodilatation liée aux I.E.C, par effet réducteur de l'aspirine à dose standard, ce qui fait préconiser la diminution de posologie dans le cadre de la prévention des cardiopathies ischémiques²⁸².

Pour les arythmies supra ventriculaires, la supériorité des A.V.K. est démontrée sur les antiagrégants, dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et emboliques.

Ticlopidine et dypiridamole n'ont pas été évalués.

Les antiagrégants plaquettaires font partie du traitement de base de l'insuffisance coronaire, principale étiologie de l'IC, et l'aspirine est recommandée dans toutes les formes prises par la maladie coronaire, sans tenir compte d'une altération quelconque du VG.

Il n'existe par contre, aucune indication dans la prévention des embolies artérielles, secondaires à la dilatation intra-cavitaire et à l'hypokinésie. La prévention de l'embolie pulmonaire et de la thrombose veineuse par ce type de molécules est aussi médiocre. Ainsi, il n'existe pas d'indications d'antiagrégants plaquettaires dans l'IC non ischémique.

L'avenir verra peut-être l'avènement d'un antiagrégant puissant avec une activité ubiquitaire, pour la prévention associée de la thrombose intra-coronaire, endocavitaire et des membres inférieurs.

7.13.4 Conclusion

Le traitement anticoagulant n'est pas de mise systématique dans l'insuffisance cardiaque, compte tenu du risque hémorragique qui avoisine le risque embolique, mais doit être réservé aux patients à haut risque²⁸³:

- Fibrillation auriculaire associée.
- FE du VG très altérée.
- Thrombus intra-vasculaire ou cardiaque documenté.
- Patients longtemps alités.
- Antécédents thrombo-emboliques, artériels ou veineux connus.
- Cardiomyopathies dilatées avec arythmie.

Les traitements antiagrégants plaquettaires n'ont actuellement d'indications que dans les cardiopathies ischémiques²⁸⁴.

L'association AVK et aspirine a bénéficié d'un essai multicentrique (W.A.S.H.), interrompu pour manque de puissance statistique.

7.14 DEFIBRILLATEUR IMPLANTABLE

7.14.1 Introduction

La mort subite est fréquente dans l'insuffisance cardiaque, représentant encore 30% à 40% des décès. Elle résulte de multiples facteurs, structuraux, hormonaux, hémodynamiques, et probablement iatrogènes.

Il faut également souligner le phénomène paradoxal suivant: il existe une relation inverse entre stade évolutif et fréquence de la mort subite. En effet, on note, dans les classes fonctionnelles de la NYHA I et II, où la mortalité globale est faible (8% à 15% par an), une prépondérance des morts subites, qui atteignent 50% des décès, voire plus selon certains, alors que l'état hémodynamique laisse supposer une survie plus importante. Pour les IC plus avancées, à mortalité totale plus élevée (30% à 40% par an), la part prise par les morts subites n'est plus prépondérante, jusqu'à n'atteindre que 15% à 25% des décès.

La prévention de la mort subite, dans l'IC, est donc un problème thérapeutique majeur, et le défibrillateur implantable a montré sa supériorité dans ce domaine à tout traitement antiarythmique médical, pourtant encore largement prescrit²⁸⁵. Il s'adresse à des patients qui présentent une dysfonction sévère du VG, et, après fibrillation ventriculaire ressuscitée, ou tachycardie ventriculaire soutenue et symptomatique. Reste à envisager l'implantation systématique pour tout patient en IC sévère (classe fonctionnelle III et IV de la NYHA)²⁸⁶, mais plusieurs questions restent actuellement sans réponses²⁸⁷:

- Quels critères utiliser pour choisir les receveurs ?
- Qu'en est-il des patients en IC congestive ?
- Faut-il les utiliser en prévention primaire ?
- Sur quels critères de choix ?

L'élargissement des indications d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) aux patients en IC congestive, réfractaire n'est pas évident, puisque la mortalité dépend plus à ce niveau de la déchéance myocardique avec irréductibilité dans l'évolution²⁸⁸.

7.14.2 Essais randomisés sur les DAI

7.14.2.1 Etude AVID

Le but de cette étude était de déterminer les bénéfices relatifs d'un DAI comparé au traitement antiarythmique, pour des patients, en prévention secondaire. Un groupe de patients recevait un DAI et un deuxième groupe, un traitement médical par antiarythmique de classe III (amiodarone), avec un sous-groupe traité par sotalol²⁸⁹.

Dans le suivi de trois ans, 43% des patients avec DAI ont reçu un traitement médical en plus, et 24% des patients du groupe médical ont bénéficié d'un DAI.

Les résultats sur la survie sont significativement plus élevés dans le groupe DAI (75.5% vs-64%) avec une réduction de mortalité globale de 31% (p=0,012), indépendamment de l'âge, de la FE du VG, de l'étiologie de départ et des troubles rythmiques d'inclusion. A noter l'existence de 6% d'effets indésirables sévères avec le DAI contre 20% avec l'amiodarone.

Ce résultat favorable a fait arrêter l'essai précocement.

7.14.2.2 Etude MADIT

Essai prospectif randomisé, dans le post-infarctus, s'adressant à des patients avec FE < 35%, après au moins une TV asymptomatique, avec stimulation ventriculaire programmée positive, et en excluant les IC de classe IV. Le DAI était comparé au traitement médical.

La mortalité est favorable au DAI, significativement ($p=0,009$) avec une réduction de 50%²⁹⁰. Cette étude a cependant des limites, qui sont en premier les critères d'exclusion de l'étude ayant entraîné une perte de puissance statistique.

A noter que 60% des patients avec défibrillateur avait reçu une décharge dans les deux ans du suivi (mais la cause n'était pas analysable, car le matériel était dépourvu de mémoire).

7.14.2.3 Etude CIDS

Comparaison de D.A.I. à l'amiodarone, chez des patients en IC sévère, qui a permis d'obtenir une réduction de mortalité globale de 20% et de 33% de la mortalité rythmique, sans atteindre le seuil de significativité²⁹¹.

Mais une analyse rétrospective de cette étude a permis de définir ou d'isoler trois critères de positivité du DAI:

- Age supérieur à 70 ans.
- F.E.< 35%.
- Classe de NYHA III et IV.

La conclusion est que les patients les plus atteints bénéficient le plus du DAI, et que, donc ce sont les patients avec les IC les plus sévères qui doivent bénéficier du matériel, ce qui va à l'encontre du postulat de départ.

7.14.2.4 Etude MADIT II

Etude de l'utilisation préventive d'un défibrillateur automatique implantable pour des patients sélectionnés sans anomalies rythmiques caractérisées, et pour une étiologie ischémique de l'IC. La mortalité à 3 ans est réduite de 31%, principalement par réduction de la mortalité rythmique ($p= 0,016$).

7.14.3 Conclusions

De toutes ces études, il ressort que le défibrillateur implantable représente la solution d'avenir, traitement additif du traitement classique médical de l'IC, et que le seul inconvénient (mais de taille !) est le coût économique, ce qui fait réduire les indications.

Toutefois, les données de la littérature sont trop pauvres pour tirer des conclusions définitives sur la place du DAI dans l'IC, et nombre de questions restent encore en suspens²⁹².

Ainsi, aimerait-on connaître l'intérêt de l'association amiodarone-DAI chez les patients en IC sévères. S'il paraît logique de proposer un défibrillateur à tout patient présentant une menace rythmique, encore faut-il l'évaluer et la prouver, car le coût est important (estimation tirée de MADIT: 97 500 dollars pour le DAI contre 76 000 dollars pour le traitement médical).

En dernier lieu, une étude récente semble exclure le DAI en prévention primaire des risques de troubles du rythme graves dans les cardiomyopathies dilatées, devant l'absence de preuves certaines et le coût du matériel (étude CAT).

7.15 TRAITEMENT ANTIARYTHMIQUE MEDICAL

7.15.1 Introduction

Si diverses études montrent l'existence de troubles du rythme dans l'insuffisance cardiaque, tant à l'étage ventriculaire que supra ventriculaire, ces arythmies sont un facteur aggravant de l'IC (tachyarythmie par fibrillation auriculaire), voire une cause de mortalité (tachycardie ventriculaire soutenue, fibrillation ventriculaire inaugurale...).

On sait que la mort subite touche 40% à 50% des décès liés à l'IC, tout stade confondu, mais qu'elle est proportionnellement plus fréquente dans les IC modérées.

Les troubles du rythme sont dus aux mécanismes déterminant l'atteinte myocardique (hypertrophie, ischémie, activation neuro-hormonale...), et modifiant l'électrophysiologie cellulaire et les mouvements ioniques transmembranaires. Mais il existe également des facteurs aggravants, que l'on doit corriger, pour éviter les troubles du rythme graves, potentiellement létaux: troubles hydro-électrolytiques, toxicité médicamenteuse, maladie intercurrente.

Le traitement de fond de l'IC apporte souvent beaucoup dans la prévention de l'apparition d'arythmies, en corrigeant l'activation neuro-hormonale, en améliorant la fonction VG et en diminuant la contrainte pariétale; traitement de l'insuffisance ventriculaire gauche et revascularisation myocardique sont également des mesures de fond, contribuant à la diminution des facteurs évolutifs, et des troubles du rythme, surtout ventriculaires.

Ensuite, il faut envisager un traitement spécifique, médical ou mécanique (DAI). Cette dernière solution permet ainsi d'intervenir sur des arythmies sévères et rebelles, mais doit se baser sur le dépistage de sujets à risque: extrasystolie ou tachycardie ventriculaire non soutenue, témoins d'une ischémie myocardique, détection de potentiels tardifs, stimulation ventriculaire programmée; en soulignant l'apport récent de l'étude de réduction de variabilité sinusale et de dispersion des temps de repolarisation ²⁹³.

7.15.2 Antiarythmiques

Le choix d'un traitement médical antiarythmique est délicat, surtout pour traiter les troubles rythmiques ventriculaires, car il existe de nombreuses molécules avec un potentiel arythmogène, et ce, d'autant plus que la fonction VG est altérée.

En pratique, avec ce type de traitement, la réduction de mortalité n'est pas toujours au rendez-vous, car il existe également un effet inotrope négatif, non négligeable, pouvant aggraver la dysfonction ventriculaire.

L'utilisation de telles thérapeutiques doit être circonspecte: traitement des troubles du rythme graves, avec un potentiel léthal, ou des troubles supra-ventriculaires récurrents, mal tolérés (réponse ventriculaire rapide, réfractaire au traitement ralentisseur).

Trois types de molécules ont été évalués dans l'optique de prévention de la mort subite d'origine ventriculaire ²⁹⁴:

- Les antiarythmiques de classe I de Vaughan-Williams, bloqueur de canaux sodiques, qui ont montré un risque potentiellement important de surmortalité, surtout en cas de dysfonction de V.G. marquée ^{295 296 297}.
- Les antiarythmiques de classe II, bêtabloquants, agissant par blocage des effets proarythmiques liés au système nerveux sympathique, dont l'efficacité est démontrée indépendamment de l'étiologie, et qui font partie du traitement de fond actuel de la pathologie. (cf. chapitre bêtabloquant)

- Les antiarythmiques apparentés à la classe III, ayant une action sur les canaux potassiques, ont eu des résultats hétérogènes et souvent controversés:
 - le d-sotalol a entraîné une surmortalité significative dans les études contre placebo (+65%), par effet arythmogène, dont on ne sait pas exactement s'il s'agit d'un effet de classe pour tous les bêtabloquants cardio-sélectifs ou d'un effet lié à la structure de la molécule (pas d'effet identique avec le l-sotalol ?) ²⁹⁸.
 - le dofétilide n'a pas montré de diminution significative de mortalité, mais une tendance arythmogène (torsades de pointe corrélées au sexe féminin et aux classes fonctionnelles III et IV). Un effet bénéfique est retrouvé sur le nombre d'hospitalisations (-35%, $p < 0,001$) et la survenue d'une ACFA ^{299 300}.
 - L'amiodarone dont les nombreuses études, réalisées dans le cadre de la mortalité liée à l'IC, donnent des résultats hétérogènes, souvent liés à la nature de l'essai.

7.15.3 Amiodarone

7.15.3.1 GESICA

Dans cette étude, la survie est améliorée, avec une réduction de mortalité de 28% ($p=0,024$), concernant la mort subite et l'aggravation de l'IC. Le risque combiné décès/hospitalisations est diminué de 31% ($p < 0,003$). Mais la limite majeure de l'étude est l'inclusion d'un pourcentage trop important de cardiomyopathies non ischémiques (61%) ³⁰¹.

7.15.3.2 STAT-CHF

Dans cette étude, la mortalité globale n'est pas modifiée statistiquement, ni la mort subite, mais il existe une tendance à la prolongation de survie dans le sous-groupe des cardiomyopathies non ischémiques ^{302 303}.

7.15.3.3 ATMA

La méta analyse A.T.M.A. regroupe 13 essais, dont 8 en post-infarctus, et donne une diminution de la mortalité globale de 13% à 15% ($p=0,03$), et de la mort subite de 29% ($p=0,0003$) ³⁰⁴.

7.15.3.4 CAMIAT

Dans cette étude, effectuée dans le post-infarctus, la mortalité rythmique a baissé de 48% ($p=0,016$), surtout pour les patients en IC, avec une incidence accrue par l'association avec un bêtabloquant ³⁰⁵.

7.15.3.5 EMIAT

Egalement réalisée dans le post-infarctus, elle ne notait pas de diminution significative de la mortalité globale, ni de la mortalité d'origine cardiaque, mais la mort subite était significativement abaissée de -35% ($p=0,05$) ³⁰⁶.

7.15.3.6 Conclusion

De ces différentes études réalisées avec l'amiodarone, on retient l'hétérogénéité des résultats et la difficulté d'en tirer une ligne directrice.

On peut dire que la molécule n'a pas d'effet arythmogène, mais de nombreux effets secondaires potentiellement graves (hyperthyroïdie, fibrose pulmonaire, hépatite, neuropathie, photosensibilisation...). Son association avec un bêtabloquant potentialise ses effets favorables, et elle n'a pas d'effet inotrope négatif.

Son utilisation pourrait préférentiellement intéresser les cardiomyopathies dilatées, le traitement antiarythmique des cardiopathies ischémiques s'orientant probablement plus vers les défibrillateurs implantables (dont le coût est encore prohibitif, faute d'une vraie politique de mise en place).

7.15.4 Troubles du rythme supra-ventriculaires

En ce qui concerne l'étage supra ventriculaire, les traitements efficaces sont orientés vers deux directions : la régularisation et le ralentissement.

La cardioversion par choc électrique externe, sous couvert d'un traitement anticoagulant, est une méthode de régularisation dont le succès dépend de la morphologie cardiaque, en particulier de l'existence d'une dilatation auriculaire.

En sachant que l'amiodarone, à ce niveau joue un rôle important, dans la régularisation et la facilitation de la cardioversion électrique et le maintien du rythme sinusal ensuite, mais ne devra pas être poursuivie si la rechute du trouble rythmique supra-ventriculaire va dans le sens de la pérennisation.

Ainsi, dans l'arythmie chronique par fibrillation auriculaire, l'essentiel devient le contrôle de la fréquence cardiaque. Chez les patients asymptomatiques, on peut utiliser en première intention un bêtabloquant ralentisseur ou un inhibiteur calcique, voire un digitalique; en cas d'ACFA symptomatique, le digitalique est le premier choix, avec la possibilité d'y associer si nécessaire l'amiodarone, ou un bêtabloquant.

Enfin, en dernier recours, on peut envisager l'emploi des méthodes ablatives et de l'implantation d'une stimulation cardiaque (stimulation bi-ventriculaire permanente) ³⁰⁷.

7.16 TRAITEMENTS MEDICAUX DIVERS

7.16.1 Traitement par les inhibiteurs calciques

7.16.1.1 Introduction

Les inhibiteurs calciques sont une classe thérapeutique particulière caractérisée par un effet vasodilatateur systémique et coronarien, donc, par une diminution des résistances périphériques artérielles. Par ces propriétés pharmacologiques, ils doivent conduire à l'amélioration des performances myocardiques, car elles vont dans le sens de la physiopathologie de l'IC, avec une action sur le canal calcique voltage-dépendant, et une réduction de l'entrée de calcium dans les cellules musculaires lisses vasculaires et les cardiomyocytes. Ceci est également renforcé par une activité anti-ischémique, mais aussi une action sur la relaxation myocardique, et la fonction diastolique du VG³⁰⁸.

7.16.1.2 Propriétés

Cet avantage théorique n'est pourtant pas suivi d'effets en clinique, dans les différents essais contrôlés de l'insuffisance cardiaque: aucune amélioration de la symptomatologie, ni de la tolérance à l'effort, avec même, l'apparition de sérieux effets délétères³⁰⁹.

Pourtant, on se doit de différencier les différentes molécules, par des propriétés pharmacologiques spécifiques: activité plus périphérique et sélective, inhibition des mécanismes moléculaires entrant en jeu dans la progression de la maladie, intensité et sélectivité du blocage du canal calcique.

Les effets sont donc vasculaires et cardiaques. Au plan vasculaire, ces molécules sont de bons vasodilatateurs, par leur action sur le muscle lisse artériel et coronaire, avec un effet antispasmodique coronaire prononcé. Au plan cardiaque, il existe, in vitro, un effet inotrope négatif contrebalancé, pour les dihydropyridines, par un mécanisme réflexe sympathique mettant en jeu le baroréflexe. Il existe également un effet chronotrope négatif, variable en fonction des molécules (majeur pour vérapamil et diltiazem)³¹⁰. Au plan hémodynamique, ils réduisent donc les résistances artérielles systémiques et la pression artérielle, avec augmentation du volume systémique et du débit coronaire.

7.16.1.3 Etudes cliniques

Pour ce qui est des études cliniques, l'administration à court terme des inhibiteurs calciques de première génération a conduit à l'apparition d'oedèmes pulmonaires et de chocs cardiogéniques. Le traitement à long terme, quant à lui, a entraîné une augmentation du risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque, et de décès, en cas de dysfonction ventriculaire sévère.

Malgré l'attribution de ces mauvais résultats à la propriété de dépression de contractilité myocardique (effet inotrope négatif) et d'activer les systèmes neuro-hormonaux, cette explication est incertaine et controversée³¹¹.

Quoi qu'il en soit, aucune approche thérapeutique n'a permis, jusqu'à présent, l'utilisation spécifique de ces molécules, à court- ou long terme, en dehors de la dysfonction diastolique, les effets sur les symptômes restant même discutés, et en particulier la diminution de la gêne fonctionnelle.

L'apparition des nouvelles dihydropyridines, sans effet dépresseur myocardique, a donné de grands espoirs, mais les résultats, là encore, des grands essais thérapeutiques sont restés mitigés, malgré une sélectivité vasculaire accrue.

Si PRAISE a montré une efficacité de amlodipine en termes de mortalité ou d'événements cardiovasculaires (respectivement 45% et 31%), ce résultat n'est significatif que pour les cardiopathies non ischémiques³¹², et l'étude PRAISE II n'a pas été plus concluante à ce niveau.

Il n'existe pas d'effet comparable pour les cardiopathies ischémiques et l'amlodipine, pas plus qu'avec d'autres molécules : résultats insuffisants de félodipine dans V.He FT III³¹³, et augmentation non significative de la mortalité pour mibefradil dans l'étude MACH 1, par recrudescence de troubles du rythme graves en cas de co-prescription avec des antiarythmiques³¹⁴.

Cependant, il faut mettre un bémol à ce tableau noir, en reconnaissant l'innocuité de amlodipine pour les cardiopathies ischémiques dans PRAISE II et V.He FT III. Ceci permet d'observer une prescription non négligeable des inhibiteurs calciques de type dihydropyridines, dans les IC ischémiques et les IC à fonction systolique conservée.

7.16.1.4 Conclusion

Les études réalisées avec différentes molécules de la classe des inhibiteurs calciques n'ont pas permis de les ajouter à l'arsenal thérapeutique de l'IC en tant que traitement spécifique. Les résultats controversés et les mécanismes d'action non expliqués pour amlodipine n'en font pas des traitements efficaces de l'IC chronique, en termes de morbidité et de mortalité, en dehors du traitement de la dysfonction diastolique, par leur action sur la relaxation ventriculaire.

Par ailleurs, on ne doit pas perdre de vue que ces molécules gardent une place importante dans le traitement de l'HTA et de la maladie coronaire, principales étiologies de l'insuffisance cardiaque chronique, et en considérant la bonne tolérance d'amlodipine et félodipine dans les cardiopathies ischémiques.

7.16.2 Antagonistes du tonus sympathique d'origine central

Les anti-hypertenseurs ont été testés également dans le cadre de l'insuffisance cardiaque chronique.

La clonidine, dont le mécanisme complexe fait intervenir un agonisme des récepteurs alpha-2 adrénergiques centraux, ou récepteurs à imidazoline, et une réduction du tonus sympathique central, au profit du tonus parasympathique, permet d'obtenir ainsi un effet bradycardisant favorable à l'hémodynamique et à la consommation d'oxygène du myocarde. Ces effets seraient bénéfiques en termes de survie: 50% à un an, contre 22% au placebo ($p < 0,05$)³¹⁵.

Un autre sympatho-inhibiteur d'action centrale, moxonidine a été étudié, retrouvant un bénéfice hémodynamique, une bonne tolérance, une réduction du taux circulant de noradrénaline, avec réduction des épisodes de tachycardie (action directe sur l'automatisme). Malheureusement, après MOXON, la molécule a été abandonnée, pour cause de surcroît de mortalité dans le groupe traité, ce qui est paradoxal, compte tenu de la diminution de l'activité sympathique (accroissement des infarctus du myocarde et des morts subites)³¹⁶.

7.16.3 Traitements métaboliques

7.16.3.1 L-Carnitine et dérivés

Le traitement suppléatif par L-carnitine a également été proposé dans l'insuffisance cardiaque chronique, aux vues de son action sur le métabolisme cardiaque, en particulier sur le métabolisme mitochondrial.

Au point de départ, plusieurs études à petite échelle, non contrôlées, ont montré une remarquable amélioration de la symptomatologie et de la tolérance à l'effort, avec une supplémentation en L-carnitine, passant par une amélioration de la fonction du VG et une action sur les radicaux libres.

Plus importantes, deux études ont porté sur les cardiopathies ischémiques et la supplémentation en L-carnitine. La première a retrouvé une diminution de dilatation de V.G. dans l'infarctus du myocarde antérieur, avec des résultats significatifs, importants sur les volumes télé systolique et télédiastoliques. La seconde a porté sur l'évolution de l'IC, et la mortalité.

La L-carnitine peut donc apparaître comme une thérapeutique d'appoint métabolique, prévenant la dilatation du V.G. en post-infarctus, limitant la taille de la nécrose, diminuant la sténose coronaire, et améliorant la viabilité cellulaire dans la zone infarctée. Dans les cardiomyopathies dilatées, la survie semble significativement améliorée, par des mécanismes identiques.

Mais il manque une grande étude de morbi-mortalité pour asseoir le concept.

7.16.3.2 Autres traitements supplétifs

Plusieurs autres traitements métaboliques ont été envisagés dans la thérapeutique de l'IC, afin d'améliorer le métabolisme myocardique.

Le coenzyme Q 10, avec une littérature assez abondante, ne semble pas avoir apporter de résultats convaincants³¹⁷.

La vitamine E semble avoir une action anti-oxydante à ne pas négliger dans la pathologie myocardique, restaurant la fonction endothéliale, agissant sur le NO, et l'expression de la guanylate cyclase^{318 319}.

De même, pour les travaux réalisés avec la vitamine C (acide ascorbique), on retrouve une action anti-oxydante, avec comme cible, l'endothélium et l'apoptose³²⁰.

Taurine et créatine agissent sur la synthèse protéique et l'apoptose.

La thiamine (vitamine B1) est connue de longue date dans le traitement de deux étiologies particulières de l'IC: la carence en vitamine B1 (béribéri), cause très rare d'IC, mais également l'intoxication éthylique, cause beaucoup plus fréquente³²¹ !

Enfin, il faut parler de la supplémentation en L-arginine, avec son action sur la vascularisation musculaire, la vasodilatation et la prolifération cellulaire. Elle agit essentiellement par l'intermédiaire de son principal métabolite actif, le monoxyde d'azote (NO), avec des résultats semblables à l'exercice physique régulier.

L'effet vasodilatateur interfère favorablement sur la performance myocardique, mais il ne semble pas exister d'effet favorable sur la vascularisation coronaire.

7.16.4 Inhibition des collagénases

L'inhibition des collagénases, ou métalloprotéases est une nouvelle voie de recherche intéressante dans le traitement de l'insuffisance cardiaque³²².

C'est le sujet de nombreuses études, depuis les travaux sur la vasopeptidase neutre.

Le concept est fondé sur le remodelage myocardique, et les remaniements observés dans l'IC, au niveau de la matrice collagène extracellulaire. Ces remaniements sont sous le contrôle de métalloprotéinases (MMP), et de leurs inhibiteurs tissulaires physiologiques (TIMPS)³²³.

La voie de recherche va dans le sens d'une correction du remodelage, en facilitant le réalignement des cardiomyocytes, à partir d'inhibiteurs pharmacologiques des collagénases.

7.16.5 Statines

Les statines ont un impact favorable sur les marqueurs de l'inflammation et sur la fonction endothéliale, facteur indépendant de la baisse du taux de cholestérol. Il s'agit donc d'un traitement à ne pas négliger dans la prévention des cardiopathies ischémiques, étiologie majeure de l'IC.

D'autre part, les statines interviennent également en post-transplantation cardiaque, en prévenant le développement de la maladie vasculaire du greffon.

Des travaux récents semblent faire état d'une amélioration de survie, pour les cardiopathies ischémiques, mais aussi non ischémiques, pour des classes NYHA III et IV, probablement par un effet anti-inflammatoire.

7.17 TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

7.17.1 Introduction

Le traitement chirurgical de référence dans l'insuffisance cardiaque est la transplantation cardiaque, car c'est le traitement radical de l'IC terminale. Mais c'est un traitement limité par son coût, les aléas post-opératoires et de suivi, ainsi que le traitement immunosuppresseur, mais surtout la pénurie de donneurs de greffons qui s'accroît bon an, mal an.

Par ailleurs, les indications de transplantation après 50 ans sont médiocres, par les complications possibles (rejet, corticothérapie au long cours, hypertension, et athérome du greffon...) supérieures à l'importance de l'amélioration fonctionnelle.

Ces inconvénients ont amené à s'intéresser au développement d'alternatives à la transplantation, mécaniques et/ou chirurgicales:

- Revascularisation myocardique, par angioplastie coronaire ou pontages.
- Assistance circulatoire prolongée ou définitive.
- Correction chirurgicale précoce d'une anomalie valvulaire.
- Cardiomyoplastie.
- Thérapie cellulaire.

Toutes ces méthodes, et la précocité de leur mise en place, permettent actuellement de limiter le nombre de patients inaccessibles à tout traitement à moins de 1%.

L'amélioration des techniques chirurgicales permet actuellement, et de plus en plus, de faire appel à une chirurgie minimale invasive, avec ou sans l'aide de robots; c'est le cas pour la chirurgie valvulaire mitrale et la chirurgie coronaire. Mini-thoracotomie ou mini-sternotomie sont des techniques reprises d'autres spécialités chirurgicales, qui visent à diminuer l'agression opératoire, ses complications, pour en faciliter les suites (taille minimale des incisions) et éviter les complications induites par la circulation extracorporelle.

L'évolution dans ce domaine n'est encore qu'à ses balbutiements, avec un bénéfice tiré essentiellement par la chirurgie ablatrice, et non réparatrice, mais la robotique médicale permettra sans nul doute, à l'avenir, d'améliorer indications et résultats.

7.17.2 Transplantation cardiaque

7.17.2.1 Introduction

Dernier recours dans le traitement de l'insuffisance cardiaque avancée, la transplantation orthotopique est devenue une thérapeutique efficace, grâce à une meilleure sélection des patients et une professionnalisation des équipes chirurgicales.

Les taux de survie actuels, à 1 an et 5 ans, sont voisins de 80% et 70%, et encore 45% à 10 ans.

Pourtant, la transplantation reste une intervention lourde et coûteuse, aux contraintes majeures. Le nombre de transplantations cardiaques, de 400 à 500 par an, est tombé à moins de 325 en 1999, et les chiffres en constante diminution ne permettent pas de couvrir la demande (770 patients sur liste d'attente en 1999), surtout à cause de la pénurie chronique de greffons, plutôt que grâce aux progrès du traitement médical.

7.17.2.2 Transplantation

La transplantation cardiaque doit être réservée à des patients en IC symptomatique, réfractaire au traitement médical optimal, ou à des patients menacés à court terme par une IC aiguë, incontrôlable (après un infarctus du myocarde étendu...).

L'âge est inférieur à 65 ans. Les étiologies sont majoritairement les cardiomyopathies non ischémiques (50% à 55% des indications); les cardiopathies ischémiques ne représentent que 30% à 35% des cas. L'existence d'une HTAP fixée est un facteur limitant.

Les délais d'attente sont longs et en accroissement, avec un délai moyen variant de 5 à 8 mois, par manque de transplants; ce qui est la cause de nombreux décès (20% des patients).

Les techniques chirurgicales se sont améliorées, limitant les complications post-opératoires (la réduction du massif auriculaire du receveur diminue le risque d'arythmie et de thrombose post-opératoire...). Quelle que soit l'étiologie initiale de la cardiomyopathie, le taux de survie est identique.

La sélection des patients n'est pas chose aisée, car il ne faut y penser ni trop tôt ni trop tard. Les atteintes polyviscérales des patients en IC terminale grèvent très lourdement les suites opératoires, et sont la cause de nombreux décès immédiats.

Les marqueurs de gravité sont :

- Une FE du VG <25%, et un pic de VO₂ < 14 ml/kg/mn.
- Une classe fonctionnelle III instable, rebelle au traitement optimal, et sans amélioration possible.
- Des concentrations en catécholamines > 800 ng/ml.
- Des arythmies ventriculaires graves au Holter ECG, signant la déchéance myocardique.

Toute la difficulté est de ne point attendre un stade trop évolué, et de ne pas porter d'indication trop précoce, car, encore une fois les greffons sont rares, et que, dans l'évolution de certaines cardiomyopathies dilatées, de longues phases de rémission peuvent survenir avant aggravation.

7.17.2.3 Contre-indications

Le bilan pré-greffe comporte deux étapes:

- Eliminer une hypertension artérielle pulmonaire à résistances élevées, fixées, qui aboutirait à une défaillance du ventricule droit immédiate et irréversible en post-opératoire.
- Rechercher une contre-indication absolue ou relative (néoplasie profonde méconnue, infection chronique pouvant flamber à cause du traitement immunosuppresseur, insuffisance respiratoire évoluée, atteintes athéromateuses diffuses, cirrhoses hépatiques évoluées, diabète insulino-dépendants et insuffisances rénales: une dialyse à vie sera peut-être nécessaire en raison de la néphro-toxicité des immunosuppresseurs, ou une transplantation rénale chez le sujet jeune).

Le tabagisme persistant est une contre-indication.

Il ne faut pas omettre un bilan psychologique car les contraintes post-opératoires et de suivi ultérieur sont importantes. Le futur transplanté doit connaître toutes les contraintes de la transplantation précoces ou plus tardives, avec les contrôles répétés et rigoureux, l'immunosuppression à vie.

7.17.2.4 Résultats

Les progrès du traitement anti-rejet, dans les doses et la durée du traitement par corticoïdes, ne font pas occulter les effets secondaires rencontrés par l'association classique cyclosporine-azathioprine-cortisone. Mais d'autres immunosuppresseurs sont à l'étude, qui limiteront, à l'avenir, les rejets chroniques.

Les infections bactériennes, virales et fongiques, sont la première cause de mortalité du transplanté, surtout dans les premiers mois. Le rejet aigu est mieux dépisté et prévenu, par les échocardiographies et les biopsies répétées. Le rejet chronique est un processus pathologique

particulier, encore mal cerné, avec une atteinte diffuse, latente du réseau coronaire, et la déchéance progressive du greffon; il impose une re-transplantation, plus risquée et dont le résultat est le plus souvent médiocre.

Actuellement existe l'alternative de la xénotransplantation, encore au stade expérimental, utilisant des greffons d'animaux génétiquement modifiés, et qui pourra constituer une alternative à court- ou moyen terme.

Quoi qu'il en soit, la transplantation permet au patient de retrouver une vie quasiment normale (pour plus de 65% d'entre eux), avec amélioration de la qualité de vie, possibilité de retour à une vie active, et amélioration de la capacité d'effort.

7.17.2.5 Survie après transplantation

La survie dépend de la date d'implantation.

Depuis 1988, la survie à un mois est de 88%, à un an de 73% à 75%, et à trois ans de 65% à 70%.

Dans le dernier registre ayant collecté 1000 patients, avec un recul de 16 ans, et en comparant les patients avant 1994, date à laquelle on a utilisé systématiquement la pravastatine chez le transplanté, il est constaté que les patients s'est accru, et que la survie toute tranches d'âge confondues, de 1 mois à 5 ans, des patients sous pravastatine est supérieure ($p < 0,001$). Il en est de même pour la survie avec moins de trois rejets (14% à 27%, $p < 0,05$), la diminution des décès par maladie coronaire (5% à 2,5%, $p < 0,001$), sans modification de développement d'une maladie coronaire.

La qualité de vie est jugée satisfaisante, malgré le traitement médical lourd, les différentes contraintes du suivi.

Les infections grèvent la morbidité et la mortalité du transplanté, dans les premières semaines postopératoires. Le risque infectieux pulmonaire, important, est lié à la surcharge vasculaire et aux contraintes de la ventilation mécanique prolongée, d'où l'intérêt d'un sevrage précoce. Les contraintes de surveillance microbiologiques sont également importantes (sérologies du CMV, toxoplasmose, aspergillose...).

Si le rejet aigu est mieux maîtrisé, la nécessité de biopsies endomyocardiques dans le bilan de surveillance est toujours présente, pour affirmer la complication, et classer en grades de gravité conditionnant le traitement.

Le rejet chronique est une complication tardive, mais majeure de la transplantation et n'est, à l'heure actuelle, qu'encore imparfaitement contrôlé. Son origine est multifactorielle: immunologique (infiltration lymphocytaire périvasculaire), hyperréactivité coronaire reflétant des lésions endothéliales, altération du profil lipidique des patients, infections virales opportunistes. La symptomatologie de rejet chronique est pauvre, avec une atteinte coronaire diffuse, silencieuse, des signes électriques atypiques, reflétant l'atteinte progressive et multifocale d'un cœur dénervé. Les contrôles coronarographiques seront impératifs pour dépister des lésions avant que ne survienne une IC terminale. On pourra alors recourir à l'angioplastie endoluminale, rarement aux pontages; la re-transplantation, à haut risque, peut être éventuellement une alternative, mais le succès en est réduit (survie à un an inférieure à 50%).

A noter également les résultats obtenus par l'utilisation des statines dans la protection contre la maladie vasculaire du greffon.

7.17.3 Revascularisation coronaire

7.17.3.1 Introduction

Il est admis que les insuffisances coronaires, avec angor, associées à une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30%, vont tirer un bénéfice certain d'un geste d'angioplastie coronaire ou d'un pontage aorto-coronaire, avec ou sans correction d'une insuffisance mitrale fonctionnelle³²⁴.

Le problème est différent en cas de baisse isolée de la FE du VG.

L'IC n'est pas obligatoirement permanente, et le dommage cellulaire irréversible. Le but de la revascularisation chirurgicale, ou instrumentale, est de récupérer du tissu myocardique viable, mais hibernant. Mais pour obtenir ce résultat, il faut d'abord prendre la décision d'une revascularisation, et donc reconnaître cette viabilité myocardique et l'existence de segments hibernants, différents d'une akinésie définitive. En cas de positivité du dépistage de viabilité, la revascularisation a montré son intérêt, et, elle est entrée dans la pratique quotidienne.

7.17.3.2 Diagnostic de viabilité

Pour faire le diagnostic de viabilité, deux examens demeurent essentiels: l'échocardiographie sous dobutamine, ou échographie de stress, et la scintigraphie myocardique.

Si les deux examens sont positifs, il existe sans nul doute du myocarde viable ;sinon, on peut avoir recours à la tomographie par émission de positrons, qui permet de trancher définitivement.

On sait que, si une zone myocardique reste akinétique à l'échocardiographie avec dobutamine et une captation à la tomographie inférieure à 50%, l'effet bénéfique d'un pontage éventuel se limite à 10%.

Les pontages seront donc limités par les résultats des tests de viabilité, mais aussi par la géographie.

7.17.3.3 Revascularisation

Depuis l'étude CASS, on sait que cette technique est bénéfique en cas de dysfonction du VG, d'autant plus que la viabilité est importante.

Si la viabilité myocardique semble suffisante et accessible, on choisira entre la technique instrumentale et la technique chirurgicale, selon des critères faisant intervenir géographie et ancienneté des lésions.

De toute manière, ce sont des interventions moins lourdes qu'une transplantation, en termes de mortalité, de morbidité, avec une nette amélioration fonctionnelle, et souvent préférable au traitement médical seul.

7.17.3.4 Résultats

Le risque de mortalité lié à la revascularisation myocardique est encore important (7% à 15%), mais en nette diminution depuis l'avènement des nouvelles techniques opératoires (cardioplégie au sang, et perfusion rétrograde par le sinus coronaire, utilisation de la contre-pulsion intra-aortique), et la survie à cinq ans est de 64% (pour une FE inférieure à 25%), contre 43% pour le seul traitement médical, et 49% à sept ans. L'étude CASS démontrait, par ailleurs, un bénéfice de la revascularisation chirurgicale, proportionnel à l'altération initiale de la FE du VG. Elle permet actuellement d'apporter une solution alternative à 50% des cardiopathies ischémiques adressées pour transplantation.

La mortalité post-opératoire, après pontages, est avant tout le fait des troubles du rythme ventriculaires graves et de l'IC réfractaire.

Les signes péjoratifs sont:

- Des signes cliniques d'IC (étude PATCH: 3,3% de mortalité sans IC, contre 8,2% en NYHA II et 7,7% en NYHA III et IV).
- Une instabilité hémodynamique et/ou électrique pré-opératoire.
- Une dilatation du VG supérieure à 70 mm, avec élévation de pression télédiastolique (PTDVG).
- Un index cardiaque inférieure à 2 l/mn/m².

La stabilisation hémodynamique et clinique est donc primordiale avant d'envisager un pontage aortocoronaire, avec comme prophylaxie la possibilité de mettre en place une contre pulsion intra-aortique. L'amélioration post-opératoire de la FE est de 25% à 30% selon les auteurs. La survie à trois ans est de 88%, et de 58% à cinq ans (38% avec le traitement médical).

7.17.3.5 Avenir

L'appréciation courante de la viabilité myocardique par les techniques d'imagerie modernes, va probablement permettre d'accroître les indications de revascularisation chirurgicale ou instrumentale, et en faire une alternative acceptable de la transplantation cardiaque. L'apport de la chirurgie à cœur battant a permis d'élargir les indications en réduisant le risque chirurgical (mortalité hospitalière de 6% à 14%, et à moyen terme de 12% à 26%).

La méthode de revascularisation optimale n'a pas l'objet d'une étude concluante à ce jour, et le choix se porte selon certains critères:

- Consentement éclairé du patient.
- Chance de revascularisation complète.
- Risque représenté par la chirurgie supérieur à la méthode instrumentale.

7.17.4 Chirurgie valvulaire

Le patient porteur d'une pathologie valvulaire, avec altérations des performances myocardiques se trouve devant trois alternatives thérapeutiques:

- Traitement médical.
- Correction chirurgicale.
- Transplantation cardiaque.

Il n'y a pas d'études prospectives comparant les différentes options, et l'éthique ne peut permettre de telles études ;seules les études rétrospectives peuvent guider le praticien.

Le choix est d'autant plus difficile, qu'il est délicat de faire un pronostic de réversibilité de la dysfonction du VG, cette dernière étant multifactorielle, le plus souvent, et son évolution ne dépend pas uniquement de l'altération des fonctions systolique et diastolique, même si elle est évaluée avec des indices hémodynamiques performants.

Le doute persistera, quant au pronostic lié à la dysfonction. Compte tenu de cette incertitude fonctionnelle, on s'abstiendra de toute intervention chirurgicale, surtout en cas de facteurs de risque intercurrents. A l'opposé, la transplantation de première intention n'est pas non plus une solution, en premier lieu, à cause de la pénurie de greffons actuelle.

Quant aux résultats, les différentes études réalisées retrouvent une survie identique pour la chirurgie conventionnelle et la transplantation. Et, pour ce qui est de la chirurgie conventionnelle, on ne note pas de différences significatives entre valve aortique et valve mitrale.

7.17.5 Reconstruction du VG - Chirurgie plastique spécifique

7.17.5.1 Introduction

L'anévrysmectomie du ventricule gauche utilisée jusque vers la fin des années 1980, est une technique totalement abandonnée.

La reconstruction du VG a également été étendue aux larges segments akinétiques, avec importante altération de la fraction d'éjection. Cette intervention permet d'exclure les zones infarciées du septum et de la paroi latérale du VG, qui contribuent à la désynchronisation et à l'altération de la systole. On tente alors de remodeler la cavité, de lui redonner sa forme elliptique primitive, sans diminuer le volume. Ce geste permet une réduction de la contrainte pariétale, une amélioration de la fonction du VG et contribue à arrêter, ou du moins à freiner la progression de la pathologie, restituant une qualité de vie quasi normale.

7.17.5.2 Cardiomyoplastie dynamique

Son principe est d'assister la contraction myocardique, par stimulation du muscle grand dorsal enroulé autour du cœur. Cette technique, mise au point par Carpentier³²⁵, largement pratiquée, avait des indications de plus en plus précises et des succès importants, mais a souffert de l'absence de démonstration de son efficacité réelle dans une étude multicentrique, d'une mortalité opératoire élevée (20%), et d'une survie à cinq ans relativement faible (40%). De plus, il n'existait pas d'explication précise quant aux mécanismes d'action (amélioration de fonction systolique? diastolique? effet passif de contention? diminution du stress pariétal?). Pourtant, l'analyse rétrospective sur une petite cohorte semblait retrouver une amélioration fonctionnelle supérieure à l'effet placebo.

Elle s'adressait à des cardiopathies ischémiques ou des cardiomyopathies dilatées, hypokinétiques de stade III de la NYHA, non-candidates à la transplantation. Une amélioration de FE du VG était notée, au repos et à l'effort, avec une classe fonctionnelle moyenne régressant de 3,3 à 1,5, et diminution du nombre des hospitalisations, mais pas de bénéfice en terme de survie, ni de consommation maximale d'oxygène.

Compte tenu de l'absence de preuves et de résultats, la stimulation musculaire a été abandonnée, ce qui a sonné le glas de la technique.

7.17.5.3 Technique de Dor

Cette technique comprend une endocardectomie subtotale, et tend à restaurer la forme elliptique du VG, en maintenant la cavité ventriculaire et en réduisant la contrainte pariétale, afin d'améliorer la fonction ventriculaire.³²⁶

Peut s'y associer une cryothérapie aux limites de la résection, en cas de troubles rythmiques graves. Cette technique a une mortalité péri-opératoire de 10% à 16%, pour les patients ayant une FE du VG inférieure à 20%, et la mortalité tombe à 5% si la FE est supérieure à 30%.

7.17.5.4 Technique de Batista

Batista étend la technique de Dor à une ventriculectomie partielle, avec amélioration, à la longue, de l'état fonctionnel et de la fraction d'éjection. Il y associe souvent une plastie mitrale, ou tricuspidiennne. C'est une technique utilisée dans les cardiomyopathies dilatées, en IC réfractaire, qui semblait prometteuse, avec une nette amélioration fonctionnelle, tendant à restaurer une relation normale entre masse myocardique restante et dimensions ventriculaires, pour normaliser la contrainte pariétale et assurer une meilleure synchronisation de la contraction. Mais la mortalité péri-opératoire est importante, variant selon les équipes de 2% à 27%.

Ainsi, la série de Batista et Buffalo retrouve une mortalité à un mois de 22%, avec 55% de survie à 5 ans (120 patients en IC de stade IV), une amélioration fonctionnelle initiale importante avec 57% de patients revenus au stade I (10% sans amélioration)³²⁷.

En 1998, Moreira publie une série de 27 patients, avec 23 annuloplasties mitrales associées, qui retrouve une mortalité initiale de 15%, 40% de décès à 1 an, par progression de l'IC et mort subite.

Enfin, les résultats de la Cleveland Clinic semblent plus encourageants, avec, pour 57 patients, une faible mortalité initiale (3,5%), liée à la prise en charge agressive (17% sous assistance circulatoire), mais la mortalité à 1 an est élevée (17%), et seulement 58% de patients asymptomatiques.

La mortalité semble plus faible pour la résection myocardique dans la cardiopathie ischémique, que pour du myocarde viable.

En conclusion, on doit admettre que souvent, une assistance circulatoire est nécessaire dans les suites immédiates, que la mortalité à un an avoisine les 34%, et enfin, que l'amélioration initiale semble se dégrader avec le temps: à un an, l'HTAP réapparaît, avec dégradation progressive de la FE.

Compte tenu de ces dernières remarques, cette intervention est en perte de vitesse et ne peut représenter une alternative acceptable à la transplantation.

7.17.5.5 Comparaison cardiomyoplastie-transplantation

Entre cardiomyoplastie et transplantation cardiaque, et pour des patients avec une FE très altérée inférieure à 20%, des lésions inaccessibles à toute revascularisation chirurgicale, ou une atteinte diastolique prédominante, on peut dire que:

- La cardiomyoplastie peut améliorer la fonction VG, s'il n'y a pas d'atteinte diastolique, surtout si l'on peut associer à l'intervention un pontage coronarien.
- La transplantation cardiaque donne un meilleur résultat fonctionnel, mais il existe une contingence importante au niveau de l'offre des greffons.

7.17.5.6 Annuloplastie mitrale

Technique de remodelage liée au rapport entre le volume du VG et l'existence d'une insuffisance mitrale associée, elle consiste à réaliser une annuloplastie de la valve mitrale pour en corriger la fuite (Bolling).

Dans sa série, Bolling obtient une mortalité opératoire faible (1 décès sur 48 patients en classe fonctionnelle initiale III ou IV), mais 10 décès entre 2 et 47 mois. L'amélioration de classe fonctionnelle est, là encore, conséquente (de 3,9 à 2) avec un taux de survie à 1 an de 82% et de 71% à 2 ans, et une FE du VG à 2 ans passée de 17% à 26%.

7.17.5.7 Autres interventions

L'aortomyoplastie est une technique en cours d'évaluation. Il en est de même pour la contention passive par prothèse Acorn (sacs péricardiques avec risque de myopéricardite), et l'ablation percutanée transc coronaire de l'hypertrophie septale dans le cadre du traitement chirurgical des CMO.

7.17.6 Systèmes d'assistance ventriculaire implantable

7.17.6.1 Introduction

Les progrès dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avancée, réfractaire, doivent beaucoup à l'essor des techniques d'assistance circulatoire mécanique du ventricule gauche, dans la dernière décennie³²⁸.

Ces techniques sont ainsi devenues de véritables possibilités d'attente de transplantation, permettant aux équipes spécialisées le maintien en survie prolongée de certains patients, dans des conditions actuellement acceptables.

Les résultats sont probants, et de plus en plus performants, ce qui permet leur développement scientifique et économique.

Si les anciens systèmes d'assistance circulatoire, extracorporels et contrôlés par une infrastructure lourde, imposaient la survie en milieu spécialisé, les systèmes actuels, para corporels ou intracorporels, à contrôle miniaturisé, permettent le déplacement du patient, et sont la promesse d'un avenir qui ne passe pas obligatoirement par la greffe de tissus vivants.

Actuellement, les indications restent limitées, et ne représentent qu'une petite minorité des patients en IC réfractaire: patients d'abord transplantables, victimes de la pénurie de greffons, de la longueur des séjours sur liste d'attente, et de la mortalité importante.

Les progrès réalisés dans le domaine des biotechnologies, et les contraintes rencontrées dans les transplantations cardiaques (greffons rares, lourdeur du suivi et du traitement immunosuppresseur, fréquence du rejet chronique) permettent ainsi le développement des systèmes d'assistance circulatoire, dans le sens de la miniaturisation, de la fiabilité et de la durabilité de la source d'énergie, ce qui permettra peut-être, prochainement d'obtenir un système définitif^{329 330}.

7.17.6.2 Indications et résultats actuels

Pour cette assistance circulatoire ambulatoire, les indications sont de deux ordres:

- En pont à la transplantation, circonstance la plus courante, au cours d'un choc cardiogénique, ou à cause de l'aggravation brutale d'une IC, qui devient réfractaire au traitement optimal, pour un patient sur liste d'attente de transplantation³³¹.
- En substitution à la greffe, cas exceptionnel, représentant une nouvelle stratégie, devant les rejets chroniques, les aléas des thérapeutiques immunosuppressives. Cette approche révolutionnaire en est encore à ses balbutiements, et les progrès, du domaine de la recherche.

Grâce à ces systèmes d'assistance circulatoire, actuellement, plus de 60% des patients peuvent être transplantés. La survie est la même que pour les patients sans assistance, mais ces techniques permettent d'allonger le délai d'attente à plus d'un an, la miniaturisation autorisant un traitement ambulatoire, avec diminution du coût global de prise en charge et accroissement de la qualité de vie³³².

7.17.6.3 Pont à la transplantation

Les indications sont divisées en deux³³³:

- L'insuffisance cardiaque suraiguë

C'est le cas d'une myocardite fulminante, d'un rejet aigu incontrôlable, d'une poussée aiguë d'IC réfractaire, chez un sujet jeune et transplantable. L'infarctus du myocarde peut être en cause mais ce n'est pas une indication reconnue de l'assistance circulatoire, et les IC primitives sont le choix préférentiel.

Le patient-type est sous traitement vasodilatateur et inotrope intraveineux, avec une contre pulsion intra-aortique, traitement temporaire et insuffisant.

- L'état hémodynamique instable d'un sujet transplantable Les indices hémodynamiques retenus sont:

- Index cardiaque inférieur à 2 l/mn/m².
- Pression artérielle systolique inférieure à 80 mm Hg (ou pression moyenne inférieure à 65 mm Hg).
- Pression capillaire pulmonaire supérieure à 22 mm Hg.

- Situation échappant au traitement inotrope.
- Absence de greffon disponible.

La surmortalité est importante dans les transplantations réalisées en urgence (décès multipliés par 4,5 à 1 mois, et 3,5 à 3 mois), par rapport à la transplantation programmée, et la solution de l'assistance circulatoire à moyen terme paraît préférable pour stabiliser le patient.

7.17.6.4 Assistance ventriculaire délibérée

C'est donc la solution d'avenir, déjà envisageable avec les systèmes actuels dont les représentants principaux sont le système Novacor et le système TCI électrique de nouvelle génération.

Cependant actuellement, la progression de ces techniques est entravée par les risques infectieux et emboliques persistants.

7.17.6.5 Types de ventricules implantables

Deux types d'appareillage prédominent actuellement: Novacor et Heart-mate, soutenus par des études prospectives.

- Novacor.

C'est une pompe ventriculaire, avec deux connecteurs, ventriculaire gauche et aortique, avec valves biologiques ; un connecteur est fixé à l'apex du VG, et l'autre en anastomose termino-latérale sur l'aorte ascendante. Le système est implanté dans une poche pré-péritonéale et relié par un câble à des batteries rechargeables, et à une console de contrôle fixant la fréquence et la synchronisation de la prothèse à l'activité cardiaque native. L'autonomie est faible (4 h), mais les composants externes au système, légers et portatifs.

- Heart-mate.

C'est un système comparable au précédent, avec la même autonomie, et la même implantation de connecteurs pour le recueil et l'éjection systolique.

Le succès de ces assistances ventriculaires dépend de la sélection appropriée des patients, de l'absence de défaillance polyviscérale et de choc cardiogénique, et du temps d'implantation.

7.17.6.6 Contre-indications

Elles sont identiques à celles de la transplantation:

- Affection néoplasique ou systémique sévère.
- Ostéoporose ou obésité majeure.
- Broncho-pneumopathie sévère.
- Maladie thromboembolique, accidents vasculaires cérébraux, artériopathies sévères.
- Diabète insulino-dépendant avec atteinte viscérale.
- Hypertension artérielle pulmonaire.

Spécifiquement, on y rajoute les affections touchant le cœur droit, avec IC (dysplasie arythmogène, IDM du VD), ainsi que les pathologies touchant l'orifice aortique, susceptible d'amener des thromboses du dispositif, les cardiomyopathies restrictives et hypertrophiques du VG à cause des risques de dysfonction de la prothèse.

Enfin, les arythmies ventriculaires itératives, les chocs septiques et les ruptures septales, sont également des causes de rejet majeur de cette technique.

7.17.6.7 Résultats cliniques

Le registre européen de Novacor apporte de précieux renseignements : les patients qui bénéficient du système, sont en IC sévère, de stade IV de la NYHA au moment de

l'implantation, et ils reviennent en classe II, voire I sous assistance. L'amélioration clinique et hémodynamique est accompagnée d'une amélioration de l'insuffisance poly viscérale, rénale et hépatique, une régression de l'activité neuro-hormonale. La qualité de vie est très proche de celle des patients transplantés, surtout s'ils peuvent être suivis en ambulatoire.

Actuellement, la durée d'assistance varie de 40 à 120 jours.

L'indication reine de cette assistance ventriculaire est la cardiomyopathie dilatée (63%), avec les résultats les meilleurs (70% de survie à 100 jours). La cardiopathie ischémique (26%) a une forte mortalité, et un pronostic péjoratif.

Les meilleures indications tiennent à la rapidité d'action avant défaillance poly viscérale, comme pour la transplantation, et l'urgence est aussi grevée d'une surmortalité, les décès survenant dans les premières semaines après l'implantation. Les décès de patients sous assistance circulatoire ne dépendent pas du système lui-même, mais des conditions préopératoires. Les facteurs prédictifs de mortalité sont:

- L'âge avancé du patient.
- L'importance des moyens de soutien hémodynamique (intubation, contre pulsion intra-aortique, utilisation de tonicardiaques).
- Les facteurs favorisant une infection (fièvre, bactériémie, élévation des leucocytes...).
- Les facteurs prédictifs de défaillance rénale (oligurie, augmentation de la créatininémie).
- Les facteurs favorisant le saignement (diminution du taux de plaquettes, allongement du TQ).

L'amélioration des résultats passe par une implantation plus précoce, pour des grandes défaillances cardiaques, sans défaillance polyviscérale associée, mais réfractaire au traitement médical.

Aux Etats-unis, avec les différents Heart-mate, la survie globale est de 60%, avec un rôle prépondérant tenu par l'équipe médicale rôtée à ce genre d'interventions.

Récemment, on s'est également intéressé au sevrage de l'assistance circulatoire. Ainsi, dans le registre Novacor, pour une petite cohorte de patients, et avec des durées d'assistance variant de 75 à 795 jours, la survie à 2 ans est de 59% sans transplantation, avec seulement 13% de besoin en greffon. La récupération nécessite 2 à 3 mois de traitement.

7.17.6.8 Complications

Les complications de ces systèmes sont infectieuses, hémorragiques et thromboemboliques, les décès survenant le plus souvent après complication cérébrale ou infection incontrôlable.

Le système Novacor est fiable, avec peu de complications mécaniques, mais un risque thrombogène lié au matériau utilisé (polyuréthane). Le traitement associant anticoagulants et antiagrégants est indispensable, mais source d'hémorragies.

Le système Heart-mate semble moins fiable, mais moins thrombogène, et ne nécessite qu'un traitement antiagrégant.

7.17.6.9 Etudes récentes

Deux études sont en cours³³⁴:

7.17.6.9.1 INNOVAT

C'est une étude prospective française évaluant le système Novacor contre traitement médical, chez des patients sur liste d'attente de transplantation. Elle comporte deux bras : un bras médical, avec possibilité de transplantation ou d'assistance si aggravation de l'IC, et un bras d'implantation programmée de l'assistance ventriculaire. Le critère principal de jugement est

hétéroclite avec la survie sans assistance ou la greffe. Les critères secondaires comportent qualité de vie, complications, et survie après greffe.

7.17.6.9.2 REMATCH

L'étude s'intéresse à Heart-mate contre un traitement optimal, avec pour critère principal de jugement, la survie des patients. Cette étude comporte également deux bras: Heart-mate avec traitement médical, et traitement médical seul.

Les résultats partiels semblent pencher du côté du système américain. Le groupe avec un support inotrope parentéral initial à l'inclusion, bénéficie le plus d'une baisse de mortalité significative à un an ($p=0,0016$), et d'une amélioration de la qualité de vie. La différence de mortalité est de 48% avec le groupe contrôle ($p=0,001$). A un an, les taux de survie sont significatifs (52% vs-25%, $p=0,002$).

7.17.7 **Cardiomyocytoplastie**

Ce terme regroupe toutes les techniques de thérapie cellulaire et moléculaire qui tendent à réparer, remplacer, ou augmenter les cardiomyocytes³³⁵.

Ces techniques sont fondées sur le postulat de départ qui est la non régénération du myocarde adulte. En effet, les cardiomyocytes adultes ont perdu leur pouvoir de division cellulaire, et ainsi, toute perte myocytaire est irréversible.

7.17.7.1 **Principes**

De ce postulat de départ, on a adapté la thérapie cellulaire, en recolonisant les cicatrices akinétiques après un infarctus du myocarde, avec des cellules contractiles, et en espérant que celles-ci s'intègrent au tissu, et restaure la fonction contractile (degré de dilatation et fraction d'éjection). Il s'agit donc d'une transplantation directe de cellules allogéniques, ou autologues à propriétés contractiles (cardiomyocytes fœtaux, cellules musculaires squelettiques) ou susceptibles de les acquérir³³⁶.

Ces études expérimentales ont donné naissance à la cardiomyocytoplastie, dont le but est donc de permettre la reconstitution de nouvelles unités contractiles au sein du myocarde nécrosé, et de rétablir les communications intercellulaires.

Les témoins des résultats positifs de ces transplantations cellulaires sont la préservation des indices de contractilité, et la diminution du remodelage ventriculaire. L'amélioration est obtenue en sus du traitement par les IEC, selon le nombre de cellules injectées. Le résultat persiste au-delà des deux premiers mois, avec production d'une myosine lente et cohérente, permettant une résistance des cellules implantées à la fatigue, et une activité mécanique au long cours.

7.17.7.2 **Types de cellules**

Il existe actuellement un problème pratique pour l'utilisation des cellules cardiaques fœtales. Les myoblastes ont des avantages³³⁷:

- Une origine autologue, donc une absence de souci immunologique, et pas de traitement immunosuppresseur.
- Le développement des procédures d'expansion se fait à partir d'une petite biopsie musculaire.
- La programmation est exclusivement myogénique, avec un faible risque de tumeur.
- Les cellules ont une forte résistance à l'ischémie, qualité fondamentale pour cette greffe en milieu hostile.

- Il n'y a pas de relations avec les cardiomyocytes par « gap junctions », mais une amélioration identique à celle que l'on obtient avec des cellules fœtales.

Les cellules souches de moelle ont aussi leurs avantages:

- C'est une autogreffe comme pour les myoblastes.
- La plasticité est supérieure aux myoblastes, permettant une différenciation myocardogénique et/ou endothéliale.

Cependant de nombreux problèmes sont encore à résoudre en ce qui concerne les cellules souches. Ainsi, leur pluri-potentialité doit être suffisante pour les transformer en cardiomyocytes, ce qui ne semble pas être le cas. Ensuite, la trans-différenciation ne semble concerner que quelques cellules, et empêcherait l'amélioration fonctionnelle. Enfin, l'évolution semble différente selon le moment de l'implantation, et la précocité semble être un facteur de meilleure différenciation, et une implantation tardive oriente plutôt sur la formation de fibroblastes.

En conclusion, l'implantation de cellules souches ne devrait concerner que les syndromes ischémiques aigus et pas l'insuffisance cardiaque. Il reste également à choisir le type des cellules à injecter: toutes les cellules, ou seulement les cellules stromales mésenchymateuses, ou les pro-géniteurs hématopoïétiques. Ce qui sous entend un traitement des cellules avant l'implantation. Enfin le site de prélèvement a son importance: sang ou moelle.

7.17.7.3 Voies d'administration

L'injection à ciel ouvert par voie trans-épicardique, utilisée dans les études expérimentales et l'essai clinique humain retrouve un fort pourcentage de mort cellulaire précoce, et le pool cellulaire se reconstitue par multiplications des éléments survivants, et l'optimisation des bénéfices fonctionnels doit passer par l'amélioration des systèmes d'injection.

La voie endocardique semble être privilégiée par les progrès réalisés dans les systèmes de navigation intra-ventriculaire, mais l'aléa est le taux de rétention myocardique faible, et donc une moindre efficacité.

La voie directe, endocoronaire n'est pas encore du domaine de la cardiologie interventionnelle traditionnelle.

7.17.7.4 Mécanismes d'action

Ils sont à l'heure actuelle du domaine des hypothèses. On peut dire que:

Le tissu greffé a un effet de contention, pour limiter la dilatation ventriculaire, car la constatation a été faite expérimentalement d'une limitation de l'expansion de la zone de nécrose.

Les propriétés élastiques et contractiles agissent sur la composante systolique de la fonction cardiaque, et pour les cardiomyocytes fœtaux, la présence des jonctions intercellulaires rend plausible la propagation de l'influx entre les différentes cellules. Ceci est moins vraisemblable pour les cardioblastes, qui auraient la primeur d'une théorie plus mécanique de contraction des cellules de voisinage.

Pour les cellules myogéniques greffées, l'hypothèse est celle d'un relargage de facteurs de croissance angiogéniques, afin d'améliorer la survie cellulaire et la perfusion myocardique, effet non documenté.

7.17.7.5 Expérience préliminaire

Un essai de phase 1 a été initié, et en novembre 2001, 10 patients avaient été implantés avec des cultures de fibroblastes. Les résultats initiaux montrent de bonnes faisabilité et tolérance, sans complication d'implantation, en dehors d'épisodes de tachycardie ventriculaire précoces et transitoires. Un traitement prophylactique par amiodarone est donc institué pour trois mois, après l'intervention. L'efficacité est jugée sur l'amélioration symptomatique et

l'augmentation de fraction d'éjection du ventricule gauche, dues aux effets de la revascularisation. Ainsi, 60% des segments akinétiques se sont améliorés, sous la forme d'un nouvel épaissement pariétal. En attente des autres résultats, partiels et définitifs.

7.17.8 Thérapie génique

La thérapie génique semble également un moyen efficace d'action, en fonction de l'étiologie de la maladie.

Dans les affections monogéniques, comme les cardiomyopathies dilatées familiales, ou hypertrophiques, les interventions sur le gène responsable peuvent être couronnées de succès. Pour les insuffisances cardiaques ischémiques, où de nombreuses voies de signalisation sont dérégulées, l'identification des gènes est plus compliquée, mais certains thèmes ont été investigués: homéostasie calcique, voies de signalisation bêta-adrénergiques, apoptose.

Dans l'homéostasie calcique, les résultats expérimentaux sont intéressants, quant à la suppression de SERCA 2a (pompe chargée du recaptage du Ca cytosolique)³³⁸. Reste à savoir si les modifications à l'étage cellulaire peuvent aboutir à des modifications de la fonction du VG, mais cette voie semble encourageante, bien que le fossé avec la clinique soit important³³⁹.

Par ailleurs restent à régler les problèmes de sécurité et d'efficacité du contrôle de l'expression de la protéine-cible et l'anticipation des effets secondaires liés à l'inflammation, à l'auto-immunité et à l'oncogénicité³⁴⁰.

Les effets sont différents de la pharmacologie, car ils peuvent être rémanents, après la transfection. La compréhension de la physiopathologie est donc essentielle, afin d'identifier clairement les molécules cibles.

7.18 STIMULATION CARDIAQUE

7.18.1 Introduction

L'évolution d'une insuffisance cardiaque peut passer par l'apparition de troubles de conduction intracardiaque, surtout en cas de dilatation cardiaque majeure. Les asynchronismes auriculo-ventriculaires, ou ventriculaires, sont des troubles conductifs qui peuvent aggraver une fonction ventriculaire gauche préalablement altérée. L'asynchronie ventriculaire existe si la durée du QRS est supérieure à 150 ms en rythme sinusal, et 200 ms en fibrillation auriculaire.

La stimulation cardiaque multi-sites va permettre de resynchroniser la révolution cardiaque, apparaissant aujourd'hui comme une voie accessoire intéressante dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

C'est une technique complexe et délicate, en cours d'évaluation, à la portée d'équipes spécialisées ayant une grande expérience de la stimulation, de l'électrophysiologie et des techniques de cathétérisme.

La stimulation bi-ventriculaire semble apporter les corrections les meilleures pour les asynchronismes d'activation, de contraction et de relaxation du VG. L'évaluation actuelle nous révélera l'intérêt de la méthode ³⁴¹.

7.18.2 Effets de la stimulation temporaire

Dans les cardiomyopathies dilatées, avec une FE du VG inférieure à 20%, une stimulation bi-ventriculaire réduit les pressions de remplissage et pulmonaire, significativement, avec un gain de débit cardiaque de plus de 20%.

Une étude montre que, en rythme sinusal avec bloc de branche gauche, une amélioration significative du débit cardiaque est obtenue, avec chute des pressions de remplissage, par la stimulation bi-ventriculaire. Le débit cardiaque est nettement amélioré, comparativement au débit basal, mais aussi comparativement à la stimulation mono-ventriculaire.

Les comparaisons des autres techniques sont en faveur de la stimulation bi-ventriculaire, sur les paramètres hémodynamiques (bien que la stimulation du VD n'a que peu d'effets à ce niveau), contre la stimulation du VG au site optimal ³⁴². Elle agit sur la FE du VG, le volume systolique, la contractilité, et la réduction du volume télédiastolique. Elle améliore la synchronisation mécanique des deux ventricules, en coordonnant les contractions musculaires du VD et du VG, resynchronisation élective avec affinement des QRS.

Le point essentiel est la recherche du site optimal de stimulation : la voie épicaudique qui permettait un positionnement optimal des électrodes a été abandonnée, en raison des risques liés à la fragilité des patients vis-à-vis de ce geste invasif. L'approche trans-veineuse est un progrès important, avec l'amélioration de la technique (angiographie du sinus coronaire, sondes spécifiques avec guide...), pour atteindre des taux d'implantation réussie de l'ordre de 85%. Mais la technique demande une grande expérience du cathétérisme, de la stimulation, de l'électrophysiologie et de la rythmologie.

7.18.3 Types de stimulateurs

Pour les patients en rythme sinusal, la stimulation en mode VDD bi-ventriculaire est de règle, avec l'utilisation d'un stimulateur spécifique. S'il existe un allongement du temps de conduction intra-atrial, avec asynchronisme inter auriculaire, une stimulation quatre-chambres est préconisée.

Pour la fibrillation auriculaire, le stimulateur bi-ventriculaire est programmé en mode DDDR, avec un délai auriculo-ventriculaire le plus court possible.

Dans tous ces modes de stimulation, on s'aide de l'analyse écho doppler de la fraction d'éjection et du remplissage, afin d'optimiser la stimulation.

7.18.4 Etudes récentes de validation

7.18.4.1 Etude CONTAK-CD

L'étude est réalisée dans les IC sévères de stade III et IV de la NYHA, traitées préalablement par DAI, prolongeant un autre essai (VENTAK-CHF), il ne retrouve pas de résultats significatifs pour l'objectif principal: -21% de réduction de mortalité, d'hospitalisations pour aggravation de l'IC.

7.18.4.2 Etude pilote française

L'étude a été réalisée avec une petite cohorte de 50 patients, en IC de classe fonctionnelle NYHA III ou IV, sous traitement médical optimal mais en état précaire, et avec des troubles conductifs qui s'aggravaient (durée moyenne de QRS de 197 ms +/- 30) et F.E. inférieure à 30%, DTD supérieur à 60 mm.

Au terme de l'essai, où tous les patients ont été implantés, après une durée moyenne de 15,4 mois, 30 patients sur 50 étaient vivants, sans nécessité de transplantation cardiaque ou d'assistance circulatoire. On notait, par ailleurs, une amélioration fonctionnelle, avec réduction de classe NYHA. Objectivement, il existait un gain à l'effort, avec prolongation de sa durée, et amélioration de la charge soutenue, pic de VO₂ passant de 12 ml/kg/mn à 15,5 ml/kg/mn. Sur le plan électrophysiologique, on notait une amélioration de durée du QRS, avec affinement des complexes (de 197 ms à 162 ms), et, à l'échocardiographie, amélioration de la FE du VG de 5%³⁴³.

7.18.4.3 Essai IN SYNC

Essai prospectif multicentrique, ayant pour but d'évaluer la stimulation bi-ventriculaire en tant que méthode de resynchronisation. Il concernait 103 patients de classe fonctionnelle N.Y.H.A. III ou IV, avec QRS supérieur à 150 ms et dilatation cardiaque majeure.

Les critères suivants étaient évalués: largeur du QRS, qualité de vie, fraction d'éjection du VG, et tolérance d'effort.

Pour ce qui est de la mortalité, 11 décès, 7 de cause cardiovasculaire et 4 par mort subite.

Les résultats indiquent une réduction de la durée de QRS (de 177 ms à 145 ms). A six mois, la FE s'élève de 22% à 35%. Il existe également une amélioration significative de la qualité de vie, une augmentation de la distance à l'effort, au test de marche de 6 minutes³⁴⁴.

7.18.4.4 Essai MUSTIC

Essai en simple aveugle mesurant les effets de la stimulation bi-ventriculaire chez les patients en IC avec QRS supérieur à 150 ms, sans indication de pacing conventionnel. Les patients étaient de classe fonctionnelle III, avec FE inférieur à 22%, stable depuis au moins un mois.

Il s'agissait de réaliser une comparaison en cross-over de trois mois de pacing en VVI à 40 b/mn, et de pacing bi-ventriculaire en VDD. L'objectif principal était la tolérance à l'effort (test de marche de 6 minutes), et les objectifs secondaires, qualité de vie, pic de VO₂, nombre et durée des réhospitalisations, mortalité globale, et préférence subjective à l'égard du type de pacing. C'était une étude préliminaire évaluant un critère primaire intermédiaire, avec un recul court.

Les résultats objectivent une amélioration de qualité de vie, de la tolérance à l'effort et du pic de VO₂ (14 ml/kg/mn à 16ml/kg/mn, p<0,01). La préférence va à la stimulation bi-ventriculaire, car tous les critères sont améliorés.

En ce qui concerne morbidité et mortalité, il faut rester prudent, car le suivi est sur une courte période avec une cohorte de patients restreinte ; la morbidité semble fortement diminuée, avec 3 hospitalisations contre 9 ($p < 0,05$), et des études complémentaires semblent nécessaires pour la mortalité³⁴⁵.

7.18.4.5 Etude MIRACLE

Partie de l'estimation américaine de 5 millions de patients en IC et de la possibilité d'utiliser la synchronisation bi-ventriculaire chez 650 000 d'entre eux, l'étude MIRACLE (Multicenter Insync Randomized Clinical Evaluation) retrouve des résultats intéressants: une amélioration des capacités d'effort, avec augmentation du périmètre de marche (50% des patients à plus de 50 mètres, contre 30% avec le placebo), une amélioration de classe fonctionnelle de la NYHA (68% vs-34%), amélioration significative de la qualité de vie à partir des scores des questionnaires. Au niveau hémodynamique, on obtient une diminution des volumes télédiastoliques et télésystoliques, une augmentation de la FE, et une diminution de régurgitation mitrale.

7.18.4.6 Association stimulation biventriculaire-défibrillateur

Un essai clinique récent vient souligner l'intérêt de l'association défibrillateur couplé à une stimulation biventriculaire. L'étude COMPANION a apporté des premiers résultats 1520 patients inclus en trois bras:

- Bras médical seul, avec traitement optimal associant diurétique, IEC, betabloquant...
- Bras médical + stimulation biventriculaire.
- Bras médical + stimulation biventriculaire couplée à un défibrillateur.

Les patients étaient en IC modérée à sévère (FE VG < 35%), avec des cardiopathies variées. Le critère principal combinait mortalité globale et hospitalisation de toute cause dans les douze derniers mois ; l'étude a été arrêtée prématurément devant les résultats obtenus, avec une réduction du critère combiné de 18,6% pour le bras resynchronisation seule (réduction de mortalité de 24%) et de 19,3% dans le bras resynchronisation couplée à la défibrillation (réduction de mortalité de 43,5%). Les hospitalisations étaient également fortement réduites dans les deux bras (-35,8% et -39,5%, $p < 0,001$). Ce dernier élément plaide pour un rapport entre coût et efficacité hautement favorable.

L'avenir verra peut-être une nouvelle alternative dans le traitement de l'IC chronique, avec le couplage resynchronisation-défibrillation...

7.18.5 Conclusion

Ayant déjà fait ses preuves dans les cardiomyopathies obstructives, avec amélioration du gradient intra-ventriculaire et de la classe fonctionnelle, la stimulation multi-sites représente un traitement pré-chirurgical de cette forme particulière de cardiopathie (l'inversion de la dépolarisation réduit le bombement septal systolique en maintenant la synchronisation auriculo-ventriculaire). La stimulation multi-sites peut aussi être un des traitements adjuvants d'avenir des cardiomyopathies dilatées, les résultats étant en cours d'évaluation et de publication, pour ce qui est de la morbi-mortalité. Le problème à résoudre reste le choix des patients et la détection des patients répondeurs pour un gain en termes de survie.

7.19 METHODES ABLATIVES

7.19.1 Définition

Ces méthodes sont de plus en plus employées dans le traitement radical des troubles du rythme itératifs, causes ou conséquences de cardiomyopathies et de détérioration de la fonction du VG. Entre autres, la restauration rapide et durable du rythme sinusal est le traitement de la cardiopathie rythmique. Les méthodes ablatives ont apporté un progrès important car toutes les arythmies peuvent bénéficier de cette technique. C'est une alternative intéressante, car sans effet marqué sur l'inotropisme, et avec peu d'effet arythmogène de la lésion créée par radiofréquence. Pourtant la technique a ces limites: la fibrillation auriculaire, cause la plus fréquente de cardiomyopathie rythmique, et pour laquelle la technique ablatrice ne représente qu'une solution palliative, l'ablation élective restant impossible dans la majorité des cas, et demande une équipe ultra-spécialisée.

7.19.2 Indications actuelles

Si la fibrillation auriculaire représente une difficulté dans l'utilisation des techniques ablatives, les tachycardies atriales par foyer ectopique, les réentrées auriculo-ventriculaires, le flutter auriculaire, sont les meilleures indications, quand elles entraînent un retentissement hémodynamique et clinique.

C'est une technique actuellement bien codifiée pour ce type d'arythmie, et le courant de radiofréquence peut être appliqué sur le foyer ectopique, ou sur une partie du circuit responsable de l'arythmie (faisceau de Kent pour une tachycardie réciproque par voie accessoire, voie lente pour une tachycardie par réentrée intra-nodale, ou isthme carotricuspideen, passage obligé du circuit intra-atrial du flutter auriculaire)³⁴⁶.

Ces techniques ablatives sont la solution radicale, avec un taux de réussite excellent voisin de 90% à 100%, et peu de complications.

Pour ce qui est de la fibrillation auriculaire, et, après avoir épuisé sans succès toutes les ressources thérapeutiques classiques (cardioversion, antiarythmiques, abstention...), et qu'il persiste un retentissement hémodynamique objectif, on peut proposer en dernier recours l'ablation complète de la jonction auriculo-ventriculaire, avec implantation d'une stimulation cardiaque permanente, en VVIR³⁴⁷. Cette attitude thérapeutique peut être le recours pour des patients à bout de solution qui ne peuvent se maintenir en rythme sinusal, seule possibilité d'obtenir un statut hémodynamique correct. Les études concernant ce type de patient sont encore peu nombreuses et réalisées avec de faibles cohortes, mais elles ont montré l'amélioration différée de la fonction du VG, avec augmentation de la FE, ceci d'autant plus que l'altération ventriculaire est importante au départ.

La technique de radiofréquence est également une technique de premier ordre dans les tachycardies ventriculaires incessantes³⁴⁸. Si elles sont idiopathiques, les taux de succès avoisinent 100%. La majorité des patients présente une cardiopathie sous-jacente, notamment ischémique, et les circuits sont alors complexes, et l'ablation difficile techniquement, mais les taux de réussite pour une équipe entraînée peuvent avoisiner les 75%.

7.19.3 Conclusion

Si l'apport de la technique ablatrice par radiofréquence permet d'ajouter un atout supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique, des progrès restent à faire, surtout dans le domaine de la fibrillation auriculaire, qui reste un problème majeur par son retentissement sur un myocarde le plus souvent préalablement lésé.

7.20 TRAITEMENT HYGIENODIETETIQUES

7.20.1 Réadaptation cardiaque à l'effort

Depuis la fin des années 1980, de nombreux travaux ont souligné l'intérêt d'un entraînement physique régulier en lieu et place du repos strict, et de la réadaptation par un exercice physique chez les patients en insuffisance cardiaque. Pourtant, cette dernière reste peu utilisée à cause de l'âge de la population impliquée, du caractère chronique de la pathologie, avec son côté inéluctable.

Si auparavant l'exercice physique était déconseillé en cas de dysfonction ventriculaire gauche, cela était justifié par le risque d'aggravation de la lésion causale, par les effets délétères de la stimulation sympathique à l'effort, les risques d'arythmie grave et d'ischémie myocardique.

Mais le bénéfice de la réadaptation cardiaque a été reconnu précocement chez le sujet coronarien, après un infarctus du myocarde grave, et ce principe s'est vu étendre à des patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche stable (classe II et III de la NYHA). Des travaux ont ainsi démontré la possibilité d'amélioration fonctionnelle, d'amélioration de la qualité de vie, mais également de l'excellente tolérance de cette réadaptation.

La gêne des patients en IC se caractérise par une intolérance à l'effort, due à des anomalies centrales, comme la limitation du débit cardiaque, et accessible au traitement médical; mais aussi des anomalies périphériques, circulatoires et du métabolisme musculaire. Par ailleurs existent également des anomalies neuro-hormonales, en particulier une activation du système sympathique, avec diminution de la sensibilité des récepteurs bêta-adrénergiques, cause de l'inadaptation des réponses chronotrope et inotrope à l'effort.

7.20.1.1 Capacité d'effort de l'insuffisant cardiaque

Actuellement, la capacité d'effort est mesurée par le pic de VO_2 , consommation maximale d'oxygène à la marche ou sur ergo cycle; c'est le test le plus fiable pour apprécier le degré d'atteinte myocardique.

Chez le patient en IC, la VO_2 max est diminuée de 30% à 40% de la valeur normale, et elle varie en fonction de la gravité de l'atteinte, de 8 ml/kg/mn à 21 ml/kg/mn. Cette réduction de la capacité d'effort est multifactorielle: diminution du débit cardiaque, altérations circulatoires périphériques et anomalies du métabolisme musculaire, rendant compte de la gêne fonctionnelle.

Le pouls d'oxygène (rapport VO_2 /fréquence cardiaque) est diminué à tous les niveaux d'effort, même si la baisse du débit cardiaque est partiellement compensée par l'augmentation de la différence artério-veineuse.

La baisse de débit cardiaque est due à l'incompétence chronotrope et à la diminution du volume systolique maximal, que l'on observe au repos, à l'effort sous-maximal et à l'effort maximal. L'incompétence chronotrope est en partie due à la désensibilisation post-synaptique des récepteurs bêta-1 adrénergiques.

La perturbation de l'adaptation ventilatoire à l'effort, avec hypoventilation quasi constante, par apparition plus précoce du seuil anaérobie lactique, augmentation de l'espace mort, et troubles de la diffusion alvéolo-capillaire, fatigue des muscles respiratoires, avec augmentation de l'ergoréflexe musculaire.

Les altérations circulatoires et musculaires découlent de l'activation des systèmes vasoconstricteurs: angiotensine II, endothéline, arginine-vasopressine et noradrénaline. Cela aboutit à une augmentation des résistances vasculaires et à des anomalies des possibilités de la vasodilatation flot-dépendante et NO-dépendante. Les résistances périphériques vasculaires à l'effort, à charge dépendante, sont supérieures chez l'insuffisant cardiaque que chez le sujet normal.

La fonte musculaire et le déconditionnement, secondaires à l'immobilisation prolongée, sont une véritable dystrophie musculaire, avec évolution des fibres musculaires de type I vers le

type II, avec diminution de la taille et du nombre des mitochondries, ainsi que de leur contenu enzymatique, entraînant une diminution de la capacité de phosphorylation oxydative.

La diminution de tolérance à l'effort est due à la dysfonction cardiaque et à l'incapacité d'accroître le débit cardiaque à l'effort. Des anomalies périphériques interviennent également; diminution de capacité de vasodilatation musculaire qui conduit à l'atrophie musculaire, avec modifications de répartition des fibres, diminution du métabolisme oxydatif.

7.20.1.2 Effets de l'entraînement physique

Depuis dix ans, les études randomisées ont montré les effets favorables de la réadaptation sur la symptomatologie et la durée de l'effort. On a démontré une amélioration de la durée d'effort, au terme d'un entraînement physique progressif et prolongé. Après un entraînement soutenu de 6 mois, des gains de 23% à 35% du pic de VO₂ sont notés pour les sujets les plus jeunes. Plus récemment, des gains de 15% à 33% de la capacité d'effort ont été retrouvés, après un réentraînement prolongé, progressif et modéré ³⁴⁹.

Une augmentation de la force musculaire est notée dans les entraînements segmentaires.

Les bénéfices du réentraînement sur la VO₂ max. sont variables individuellement, et tous les patients n'en bénéficient pas. Cette réponse ne peut pas être prédite par la VO₂ max. initiale, ni par l'étiologie de l'insuffisance cardiaque ou la fraction d'éjection initiale du ventricule gauche.

Ces effets bénéfiques sur la capacité physique sont accompagnés d'une réduction de classe fonctionnelle, par une amélioration de la qualité de vie, dans les activités courantes quotidiennes: perte de poids, gain en force musculaire, baisse de la consommation d'oxygène du myocarde, recul du seuil anaérobie y contribuent.

L'augmentation du pic de VO₂ sera d'autant plus marquée, que le patient sera plus entraîné. La production amoindrie de lactates est un témoin de cette meilleure adaptation à l'effort.

7.20.1.3 Effets cardiovasculaires et pulmonaires

Les effets cardiaques de l'entraînement physique sont mineurs ³⁵⁰.

L'action, sur les paramètres hémodynamiques centraux et périphériques, entraînent une baisse de la fréquence cardiaque au repos et à l'effort sous-maximal, avec une fréquence maximale maintenue; il existe également un accroissement du débit musculaire.

Le débit cardiaque peut être légèrement accru, par amélioration du volume systolique et de la fréquence cardiaque. Sur la pré charge et sur l'état inotrope, les bénéfices sont faibles et inconstants: si on peut noter une augmentation de 25% de la réponse contractile sous dobutamine, il n'y a pas d'effets significatifs sur la fraction d'éjection du VG, ni sur la fonction ventriculaire ou le volume ventriculaire, tant systolique que diastolique.

Le réentraînement physique modifie la balance entre activité sympathique et activité parasympathique, dans le sens d'une augmentation du tonus vagal, avec réduction de la fréquence cardiaque au repos, et, pour un effort sous-maximal, d'une réduction du taux des catécholamines circulantes et de l'amélioration de la variabilité sinusale (baisse des indices de basse fréquence). Ceci revêt une importance pronostique majeure

L'entraînement agit essentiellement sur la circulation périphérique, avec une augmentation des capacités vasodilatatrices à l'effort, un accroissement de la consommation d'oxygène à l'effort dans les groupes musculaires des membres inférieurs.

L'entraînement corrige aussi la dysfonction endothéliale, surtout en association avec le traitement par IEC. Après entraînement prolongé, on a retrouvé ainsi un accroissement du pourcentage de fibres lentes, avec augmentation de taille et de nombre des mitochondries, ce qui améliore donc les capacités oxydatives du muscle strié (spectroscopie au P 39).

Au plan ventilatoire, le bénéfice est plus net, avec une diminution de la production de CO₂, baisse du quotient respiratoire, et apparition plus tardive du seuil anaérobie. La dyspnée d'effort diminue.

La ventilation est également améliorée avec diminution de la fréquence ventilatoire à l'effort sous-maximal, et diminution de la pente VE /V CO₂.

Par contre, il n'existe pas d'études démontrant l'efficacité du réentraînement sur la morbidité et la mortalité; des essais contrôlés sont en cours, qui devront déterminer si la réadaptation pourra être étendue à tous les patients en IC.

7.20.1.4 Pratique de réadaptation.

Le réentraînement devra être inclus dans un vaste programme, qui comprendra également des mesures hygiéno-diététiques, une prise en charge psychologique, la préparation du retour à domicile, des séances éducatives allant dans le sens de l'autogestion de la maladie par le patient et son entourage. Mais la plupart des patients doivent être pris en charge de façon ambulatoire, surtout dans un système en réseau, où le médecin généraliste est l'initiateur de l'entraînement à l'effort. Les exercices physiques seront quotidiens, progressifs. La surveillance est de mise, du moins au début. L'adaptation dépend de la réalisation d'un test d'effort de départ, d'abord pour éliminer ischémie myocardique et troubles du rythme à l'effort.

La réadaptation doit être proposée aux patients de classe fonctionnelle II et III de la NYHA, stabilisés sous traitement optimal, pour des cardiopathies ischémiques ou des cardiomyopathies dilatées avec dysfonction systolique du VG.

La prescription est individualisée et dépend des données cliniques et paracliniques. Le niveau d'intensité dépend des examens complémentaires, qui déterminent le degré du dysfonctionnement du VG, et l'existence d'anomalies rythmiques et /ou ischémiques.

L'âge avancé n'est pas une contre-indication, mais la réadaptation doit alors être très progressive, en fonction des possibilités physiques et psychiques de chacun. Ainsi, au départ, il est souvent difficile de convaincre le patient de la nécessité de cette activité physique.

L'étiologie n'intervient pas dans les indications, et le patient peut être orienté vers un service de réadaptation, s'il n'existe pas de contre-indications: angor instable, arythmies graves à l'effort, HTAP supérieure à 60 mm Hg, myocardite évolutive, et obstacle permanent à l'éjection ventriculaire. L'orientation vers un centre spécialisé implique une connaissance approfondie de l'état hémodynamique du patient, les modalités de réadaptation ayant pour but, l'amélioration des capacités d'endurance, la réduction de la consommation d'oxygène du myocarde, la limitation du tonus sympathique et de l'hyperexcitabilité du myocarde.

Les activités physiques doivent réaliser dans un état hémodynamique stable optimal, et comporter de la marche, de la gymnastique, de l'entraînement physique sur cycle ou sur tapis roulant d'endurance, avec une surveillance rigoureuse par une équipe comprenant médecin, infirmière et kinésithérapeute (réadaptation de phase II). En phase III, la pratique de la réadaptation se déroule dans des clubs ou des maisons spécialisés, avec des exercices physiques développant l'endurance, à raison de 3 à 4 séances par semaine, de 30 à 45 minutes, et pour une période de 10 à 40 semaines (marche de 20 à 30 minutes, ou 20 minutes de bicyclette, à 70-80% de la fréquence cardiaque maximale d'effort, ou du pic de VO₂).

Avant la réadaptation, le patient sera soumis à un test d'effort avec mesure de VO₂ max et de fréquence cardiaque d'effort. Les charges de travail seront ainsi adaptées et réévaluées en fonction du résultat obtenu initialement et après réadaptation.

Pour quelques patients, sera proposée la technique de réadaptation segmentaire, technique récente dont le but est le travail de groupes musculaires par des efforts isotoniques et isométriques brefs, en métabolisme aérobie, successivement, et non simultanément. Cette technique est profitable aux patients les plus sévèrement atteints, car la sollicitation cardiaque est moindre, par rapport à la réadaptation globale.

Le maintien du résultat dépendra du réentraînement prolongé et d'une persévérance indispensable. Si possible, on privilégiera l'entraînement par groupe homogène de patients, plutôt que par séance individuelle. L'autogestion est souhaitable pour le retour à domicile, avec respect des phases d'échauffement et de récupération, contrôle de fréquence cardiaque et des paramètres respiratoires

En extra hospitalier, l'impératif actuel est la création de réseaux de soins à domicile, pour une surveillance appropriée, où toute l'évolution sera prise en compte. Toute poussée évolutive, toute arythmie intercurrente risquent de perturber le programme pré-établi.

Les bénéfices de la réadaptation seront attendus au bout de 2 à 10 mois, pour un rythme de séances de 3 à 5 par semaine.

Le réentraînement implique une surveillance accrue de ces patients à haut risque (monitorage cardiaque pour les premières séances, et en cas de seuil arythmique ou ischémique bas).

En conclusion, on reprendra l'étude de Georgiou, qui retrouve un gain de 1,8 année /patient, et surtout 50% de réduction du coût annuel de la pathologie (1773 dollars vs 3227 dollars dans le groupe témoin).

7.20.1.5 Bénéfices de la réadaptation fonctionnelle dans l'IC

La réadaptation des insuffisants cardiaques doit être un traitement pour toute la population de malades, car elle améliore les symptômes, plus que tout traitement médical, et elle a un impact positif sur les marqueurs pronostiques. Il reste à connaître l'effet de la réadaptation sur la durée de vie. L'âge des patients ne doit pas être un facteur d'exclusion, car le déconditionnement lié au vieillissement se conjugue aux altérations propres à l'insuffisance cardiaque.

- Hémodynamique
 - Diminution de fréquence cardiaque au repos et à l'effort.
 - Diminution des catécholamines circulantes, et variabilité sinusale améliorée.
 - Augmentation du volume systolique.
 - Augmentation du débit cardiaque.
 - Augmentation de la VO₂ max.
- Musculaire
 - Augmentation de la densité capillaire.
 - Augmentation du volume mitochondrial.
 - Augmentation de la différence artério-veineuse en O₂.
 - Amélioration de l'utilisation des acides gras libres.

7.20.2 Conseils généraux et hygiéno-diététiques

7.20.2.1 Conseils généraux

Les signes et symptômes de l'insuffisance cardiaque chronique, le traitement entrepris par le médecin doivent être expliqués au patient et à ses proches, afin de réduire la morbidité de la pathologie.

On doit insister sur le poids corporel, car la pesée régulière, voire quotidienne, dans des conditions identiques est primordiale. Une augmentation de 2 à 3 kilogrammes, rapide en 1 à 3 jours, doit faire consulter.

Une attention particulière doit être apportée à éviter l'isolement social et moral de tout patient, et ainsi, le maintien d'activités sociales est encouragé, comme le travail quotidien doit être poursuivi, et, si nécessaire, adapté à la capacité physique nouvelle.

La prudence sera de mise en ce qui concerne les voyages en avion, la haute altitude, les fortes températures et l'humidité. De manière générale, les petits voyages aériens seront préférés aux grands trajets, source de déshydratation, d'œdèmes des membres inférieurs et de risques de thrombose veineuse en cas d'IC sévère (classe fonctionnelle NYHA III et IV). Si le voyage au long cours ne peut être évité, il faudra prendre certaines précautions : moins de restriction hydrique, moins de diurétiques, et mobilisation au cours du transport.

Les patients doivent être avertis des complications gastro-intestinales de certains voyages, dues au changement de régime, aux effets de la forte chaleur, et de l'humidité sur l'équilibre hydrique et l'usage des diurétiques.

Tous les patients doivent être vaccinés contre la grippe et le pneumocoque, particulièrement en cas d'IC sévère, d'étiologie indéterminée (bien qu'aucune étude ne soit validée sur le bénéfice réel de la vaccination dans l'IC).

Chez les patientes en IC sévères (classes NYHA III et IV), le risque maternel est élevé pour ce qui est de la morbi-mortalité, et une maternité conduite jusqu'à terme est miraculeuse, si bien que la grossesse est déconseillée. Un conseil doit être requis, même pour une IC modérée, et les effets néfastes de la grossesse doivent être expliqués.

Les méthodes contraceptives actuelles sont plus supportables qu'auparavant; les oestrogènes minidosés et les oestro-progestatifs de troisième génération sont associés à de faibles risques emboliques et d'HTA. Les dispositifs intra-utérins sont un bon moyen de contraception, sauf en cas d'étiologie valvulaire (risque hémorragique et infectieux), et de traitement anticoagulant associé.

Quant à l'hormonothérapie substitutive, bien que les études soient encore insuffisantes, son rôle protecteur semble significatif, comme semble le montrer l'existence de récepteurs à oestrogènes intra-myocardiques, et la corrélation avec la faible perte myocytaire chez la femme.

7.20.2.2 Mesures générales

Le régime conduit à réduire l'obésité.

Le régime hydrosodé est approprié à l'IC avancée, mais beaucoup moins à l'IC modérée, pour laquelle une ration de 2 à 3 g /j reste préconisée.

La réduction des apports hydriques à 1 à 1,5 l /24 h doit être indiquée dans les IC sévères, avec ou sans hyponatrémie, sauf en cas de fortes chaleurs.

Le tabac doit être proscrit par tous les patients.

L'alcool doit être supprimé si l'on suspecte une cardiopathie d'origine éthylique. Dans les autres cas, l'apport journalier doit être limité à 40 g /j chez l'homme, et 30 g /j chez la femme. Mais, il n'existe pas, à ce jour, d'étude sur l'effet-dose de l'alcool dans l'IC.

La diminution de la capacité physique à l'effort, principal symptôme de l'insuffisance cardiaque, et qui se manifeste par une dyspnée ou une fatigue musculaire trop rapide, ne doit pas conduire à la réduction d'activité physique, car de nombreuses études ont montré récemment le rôle délétère du déconditionnement et son importance dans l'aggravation de l'IC. La réadaptation physique est bénéfique, du moins au niveau fonctionnel.

Ainsi, une activité physique modérée peut être recommandée, ou le recours à un programme de réadaptation physique peut être envisagé, et entrepris à raison de 3 à 5 séances hebdomadaires, aérobies (marche de 20 à 30 minutes ou 20 minutes de bicyclette à 70% -80% de la fréquence cardiaque maximale ou du pic de VO₂). Cette activité va alors améliorer de 20% à 25% la consommation d'O₂, mieux que tout traitement, y compris les IEC.

La diminution de la tolérance à l'effort est due à la dysfonction cardiaque et à l'incapacité d'augmenter le débit cardiaque d'effort. Des anomalies périphériques interviennent également: la diminution de la capacité de vasodilatation musculaire, qui conduit à l'atrophie, avec modification de répartition des fibres; la diminution du métabolisme oxydatif. L'augmentation du pic de VO₂ sera d'autant plus importante que le patient sera entraîné.

Il existe également une action sur les paramètres hémodynamiques centraux et périphériques : baisse de la fréquence cardiaque de repos, et à l'exercice sous-maximal, avec fréquence maximale d'effort maintenue; augmentation du débit cardiaque maximal et du débit musculaire; pas d'action sur le volume du VG, systolique ou diastolique, ni sur la FE du VG et les pressions pulmonaires.

La production amoindrie de lactates, témoigne de cette meilleure adaptation à l'effort.

La réadaptation entraîne également une diminution de l'activité sympathique : diminution de noradrénaline, baisse des indices de basse fréquence de la variabilité sinusale, et augmentation de l'activité parasympathique; cde qui revêt une importance considérable quand on sait qu'il s'agit des paramètres pronostiques les meilleurs en ce qui concerne la mortalité liée à cette pathologie.

La réadaptation physique s'accompagne de modifications du métabolisme oxydatif dans le muscle strié (visibles en spectroscopie au P 39), et liées aux modifications ultrastructurales observées au niveau mitochondrial, donc enzymatique, et dont le déconditionnement est la cause principale.

Reste à déterminer si la réadaptation physique peut être étendue à tous les individus en IC, en réservant la réadaptation segmentaire aux patients les plus sévèrement atteints, pour une moindre sollicitation cardiaque, et la réadaptation globale aux patients ayant une atteinte plus modérée.

Ainsi, le repos sera proscrit, sauf en cas de déstabilisation de l'IC, et de cardiomyopathies terminales.

7.20.2.3 Mesures hygiéno-diététiques

7.20.2.3.1 Régime désodé

Le régime doit être adapté à l'âge et à l'état physique du patient, à son mode de vie et à ses habitudes alimentaires.

Le régime désodé demeure une prescription de base, mais il doit être expliqué au patient, commenté et adapté à l'état du malade et à la durée de traitement, avec la coopération étroite de l'entourage.

Le régime désodé strict (Na Cl <2 g /j) est réservé aux poussées aiguës d'IC, essentiellement en milieu hospitalier.

Un régime désodé sérieux ne peut être correctement suivi, pendant plusieurs mois, qu'accompagné de conseils diététiques appropriés. L'apport sodé doit être stable dans la durée, sans surcharges aiguës, car elles peuvent entraîner des décompensations brutales.

Un apport pauvre en sel (2 à 3 g /j) est tolérable sur le plan gustatif, moyennant l'utilisation d'arômes dans la cuisine (persil, cerfeuil, estragon, ciboulette, poivre, piment...).

Pour une IC installée, un régime modérément salé suffit pour le maintien d'une balance sodée équilibrée, avec un traitement diurétique adapté.

Les aliments les plus salés doivent être proscrits : charcuteries (jambon salé, pâté, saucisse, saucisson...), pommes chips, gâteaux secs, olives, amandes et cacahuètes salées, moutarde, fromages, saumon fumé, morue. Ne pas oublier les eaux de table salées (eaux de vichy: Saint-Yorre, célestins...).

7.20.2.3.2 Conseils diététiques

Ils sont essentiels pour le pronostic de la maladie:

- Viandes grillées ou rôties, poissons au four, en papillotes ou grillés, légumes verts et anti-oxydants.
- Pas de sel sur la table, ne pas saler les aliments cuits.

- Les sels de régime peuvent être utilisés (K Cl), s'il n'y a pas d'hyperkaliémie, ou de Na Cl surajouté.
- Chez le sujet âgé, ne pas restreindre de façon drastique la quantité de sel, sous peine de voir apparaître une dénutrition et une cachexie, par inappétence.
- Ne pas oublier le sel contenu dans les médicaments (effervescents), et la rétention hydrosodée favorisée par certains (AINS et corticoïdes).
- Dans les cardiopathies dilatées, alcooliques ou idiopathiques, la suppression d'alcool est nécessaire ; sinon, une consommation raisonnable est autorisée, surtout en cas d'étiologie ischémique.
- Dans les IC avancées, avec rétention hydrosodée, et hyponatrémie, la restriction hydrique est nécessaire (500 à 800 ml /j), en fonction de la diurèse et de l'hyponatrémie.
- La réduction d'obésité sera demandée aux patients en surcharge pondérale, car l'obésité augmente le travail cardiaque. Ceci implique une prise en charge sérieuse, voire professionnelle, avec régime hypocalorique et exercice physique régulier, en dehors des poussées d'IVG.

7.20.3 Education des Intervenants et de l'entourage

7.20.3.1 Introduction

L'éducation des patients et de leur entourage est un pas primordial dans la prise en charge de l'IC, tant au niveau préventif que curatif.

Cette éducation demande des efforts des patients et de leurs proches, mais également des différents partenaires qui auront ultérieurement à s'investir afin de prolonger la survie, avec un niveau de vie acceptable, mais aussi diminuer la morbidité et les réhospitalisations. Un débat est ouvert actuellement sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique, entre prise en charge individuelle, extra hospitalière, ou dans un système de soins en réseau, et la prise en charge plus institutionnelle, dans des unités de soins spécialisées dans le traitement de la pathologie, en hôpital de jour.

Le problème est complexe pour un des fléaux médicaux les plus répandus.

7.20.3.2 Education des patients

Cette éducation passe par la diététique et l'observance médicamenteuse stricte.

La mauvaise observance est souvent le fait des patients les plus âgés (50% après 75 ans). Mais l'éducation intègre autosurveillance et activité physique.

Elle peut bénéficier de l'aide de supports audiovisuels, mais aussi d'une équipe ou d'un tiers.

Les instructions données doivent couvrir les besoins, et l'on peut y intégrer un système d'alerte au moindre symptôme nouveau de dégradation de l'état clinique.

Cette éducation peut passer également par l'hôpital de jour, et la consultation d'urgence, plutôt que la réhospitalisation. Il faut insister sur les contrôles essentiels: pesée quotidienne, surveillance de la diurèse et automesure tensionnelle.

7.20.3.3 Education familiale

Si cette éducation est correctement faite, bien prise en charge et comprise, elle représente alors un tiers irremplaçable.

Elle est fondée sur des données identiques à celles qui sont apportées aux patients, pour la diététique et l'observance thérapeutique, ainsi que l'observation clinique, pour insister sur l'alerte au moindre symptôme prémonitoire d'une rechute; les explications sont plus détaillées

et répétées, pour pallier l'inexpérience de la maladie. On note l'importance du rôle médical à ce niveau, dans la clarté, l'honnêteté et la sensibilité à apporter aux explications.

7.20.3.4 Infirmières et auxiliaires médicales

Tout travailleur médical et paramédical a un rôle à jouer dans le traitement et la prévention de l'IC, dans la dispensation des actes, mais aussi dans l'éducation des patients et de leurs familles, et dans l'observance de l'ordonnance.

L'apprentissage de ces personnes est essentiel, souvent de façon magistrale, afin d'éviter confusion et oubli.

On ne doit pas non plus négliger les dispensateurs d'aide psychologique et les kinésithérapeutes.

7.20.3.5 Médecins

Le traitement de l'IC ne demande pas de curriculum spécifique, mais des connaissances approfondies et toujours renouvelées en médecine interne et cardiologie, surtout en cette période de complète mutation physiopathologique et thérapeutique. L'IC est devenue récemment une sous spécialité de la cardiologie avec des traitements lourds et coûteux, demandant une surveillance accrue pour les patients les plus sévèrement atteints.

La première mesure à prendre par le médecin en face de son patient, est d'expliquer et de commenter les mesures thérapeutiques et hygiéno-diététiques, car, être sommaire, et rapide dans les explications s'avère rapidement nuisible. On se doit d'insister sur les objectifs de traitement, les conseils de mode de vie, et détailler soigneusement les différentes prises médicamenteuses.

Ainsi, on commente le régime désodé, si besoin avec l'aide d'une diététicienne, en ne s'arrêtant pas aux mets et plats interdits, mais en proposant des menus variés, pour le but d'éviter dénutrition et affaiblissement du patient.

On fait également noter les incidents, les malaises et les troubles fonctionnels sur un carnet; on peut aussi avoir recours au contact téléphonique journalier, en cas de risque et de complications majeurs.

Tout cela demande une pratique médicale appropriée, avec formation continue pour les nouvelles connaissances à acquérir sur l'histoire et la physiopathologie, l'étiologie, les examens d'évaluation, les traitements, médicaux et autres, et les conférences de consensus. Cela demande également de bien connaître son patient, avec ses antécédents, son évolution propre, et l'évolution par rapport à la pathologie, afin de lui apporter la thérapie appropriée à son âge et aux éventuelles maladies intercurrentes.

7.20.3.6 Décideurs économiques

Employeur, assureur, organisation de pratique médicale et plan de santé interviennent dans la prise en charge de l'IC. Leur influence s'exerce d'abord vis-à-vis du coût financier qui est important, surtout en matière de diagnostic et de traitement.

Le rôle de la communauté médicale est essentiel, afin de toujours maintenir les décideurs dans la connaissance des dernières évolutions et de faire comprendre que l'amélioration de la prise en charge pourra aboutir à la diminution des coûts globaux.

La communication a, là encore, un rôle essentiel, que le milieu médical doit assumer et assurer.

7.20.3.7 Services sociaux

La stratégie de prise en charge passe également par les services sociaux, tant pour les patients hospitalisés qu'ambulatoires.

L'optimisation des soins et de la prise en charge peut et doit être centrée sur une personne qui assure la coordination des moyens, grâce à sa connaissance des différents services proposés, et pour:

- Certifier le niveau de la pathologie et les besoins médicaux correspondants, en sachant qu'une bonne corrélation permet de diminuer le coût global, en diminuant les hospitalisations.
- Déterminer les besoins individuels, et jouer un lien entre les différents intervenants, ce qui requiert de bonnes connaissances dans les moyens à disposition des patients, de la thérapeutique médicale aux moyens non médicaux.
- Mettre en place un plan individuel comprenant la gestion de l'alimentation, les déplacements, l'assistance à domicile...
- Assister à la mise en place du système d'«écoute» familiale.
- Mettre en contact le patient et son entourage avec des groupes de soutien psychologique, qui pourront apporter des réponses, quant aux problèmes de la vie quotidienne (travail, exercice, sexualité...).

C'est un rôle de lien social, essentiel pour l'organisation à domicile, ou en structure d'accueil spécialisée.

7.20.3.8 Conclusion

L'éducation des patients en insuffisance cardiaque ne se limite pas à une simple prise en charge médicale, mais fait intervenir de nombreuses personnes, directement ou indirectement, à tout niveau: entourage, médecin et infirmière, kinésithérapeute, psychologue, décideurs économiques et services sociaux.

Le but est de créer un véritable réseau d'intervenants, bien organisé, qui va permettre d'éviter les rechutes, cde dépister les complications précocement. Tous les moyens sont bons, du petit truc de la vie quotidienne aux moyens financiers conséquents, pour permettre à moyen terme d'éviter les réhospitalisations rapides, mal vécues par le patient et grevant le budget global.

A ce prix, il est possible d'obtenir des réductions non négligeables, pouvant atteindre 35% des hospitalisations et durées de séjour. On considère que plus de 50% de réhospitalisations peuvent être évitées par une prise en charge multidisciplinaire, et cette stratégie est estimée beaucoup moins onéreuse que la stratégie actuelle.

7.20.4 Réseaux de soins en cardiologie. Centres spécialisés

On peut concevoir une amélioration de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque par des équipes spécialisées agissant dans un cadre extrahospitalier, et qui pourraient pallier l'insuffisance de diagnostic, de prise en charge thérapeutique, d'informations et d'éducation, encore trop souvent rencontrés dans les pays industrialisés. Ce système de soins peut agir en premier lieu sur l'éducation des patients, première étape de la prise en charge de la maladie par le patient, et étape fondamentale pour la diminution du nombre des réhospitalisations. Ces équipes servent de relais entre patient et hôpital, et peuvent devenir la première étape avant le développement d'un système en réseau ou d'une structure spécialisée comme il en existe en Europe du Nord.

7.20.4.1 Réseaux de soins

Les expériences de nouvelle organisation de soins ont été faites à l'étranger, fondées sur l'implication d'infirmières spécialisées, clé de la prise en charge du patient à domicile et liaison entre le patient, le médecin et l'hôpital. Ainsi peut-on citer l'étude de Rich³⁵¹, qui prend en compte éducation intensive par une infirmière spécialisée, prise en charge diététique,

consultation psychosociale et cardiologique, et surtout suivi intensif après hospitalisation par un système de soins à domicile, avec visites répétées à domicile et contacts téléphoniques: elle permet d'obtenir une réduction de 56% des réhospitalisations pour IC ($p=0,02$) et de 44,5% des réhospitalisations multiples ($p=0,02$), et de 35,7% du nombre des journées d'hospitalisations ($p=0,04$). Et ceci, avec des dépenses inférieures au coût des réhospitalisations ($p=0,03$). L'étude scandinave réalisée il y a dix ans démontre également une tendance à la réduction de la durée d'hospitalisation et des coûts de santé, avec comme base l'éducation du patient, au niveau pharmacologique et non pharmacologique, et la tenue d'un carnet de surveillance, et un contact téléphonique fréquent avec une infirmière spécialisée³⁵². Une étude australienne récente montre l'intérêt de l'intervention à domicile sur le nombre de réhospitalisations ($p=0,03$) et la durée des hospitalisations ($p=0,05$)³⁵³.

La mise en place des systèmes de soins en réseaux se heurte à de nombreuses réticences, malgré l'existence de ce type de prise en charge, déjà bien installé pour certaines pathologies (SIDA, toxicomanies). Pourtant, ils sont le sujet d'un intérêt certain de la part des pouvoirs publics et de l'autorité de tutelle, afin de réduire les coûts de prise en charge, en particulier dans l'insuffisance cardiaque chronique.

Officiellement avalisés par les ordonnances Juppé de 1996, afin de mettre en place de nouvelles formes d'organisation d'accès aux soins, et surtout pour maîtriser les dépenses de Santé. Ainsi les réseaux et filières, pour exister, doivent recevoir l'aval du ministère de la Santé, avec avis du comité d'orientation créé à cet effet.

Mais il y a beaucoup d'appelés et peu d'élus, et peu d'expérimentations ont obtenu un agrément ministériel, et le premier réseau officiel en cardiologie doit être évalué prochainement.

Mais, paradoxalement, si l'IC, est une maladie chronique au fort coût hospitalier, peu de projets en découlent, car beaucoup d'objections dans ce mode de prise en charge se sont élevés, de la part des professionnels de santé, et pour des raisons diverses:

- Mortalité moins élevée en France que dans les autres pays européens.
- Satisfaction (supposée) des patients, mais surtout des praticiens, dans le mode actuel de prise en charge.
- Crainte de la mainmise de l'hôpital sur les patients.
- Confusion entre filières et réseaux de soins.
- Multiplicité actuelle des réseaux, par pathologie, compliquant la tâche des médecins généralistes.

La prise en charge en réseau est en contradiction avec la prise en charge actuelle, où le patient est le fil conducteur entre généraliste et cardiologue. Dans un système en réseau, le médecin va au-devant du patient, avec une relation plus étroite entre les praticiens. Ainsi, pour le généraliste, la motivation est accrue, liée au resserrement des liens avec l'hôpital, avec en toile de fond, la formation et l'éducation des patients.

Dans ce système de soins, la réduction des coûts passe par la diminution des hospitalisations (divisé par deux dans une étude australienne sur la prise en charge à domicile). Ainsi, une hospitalisation pour traitement d'une poussée d'IC coûte en moyenne 4570 euros à 6860 euros par patient, soit trois cents consultations de généraliste, ou cent de cardiologue. Ce qui laisse à réfléchir, mais qui obligerait au découplage des dépenses entre ville et hôpital.

L'avenir du réseau en cardiologie dépend donc de sa capacité à démontrer une plus-value objective et quantifiable, tant qualitative qu'économique.

Resicard, seul réseau déclaré officiellement dans la prise en charge de l'IC, débuté fin 2001, concerne médecins et cardiologues de ville, structures hospitalières, en prévoyant d'y intégrer kinésithérapeutes, infirmiers de ville et diététiciens, dans la région sanitaire de l'hôpital Beaujon. L'objectif est d'abord de proposer une évaluation claire et précise de la prise en charge de l'IC par un réseau. Ce nouveau mode de prise en charge vient seulement d'être mis

en route :chaque patient, après une première hospitalisation, se voit proposer la prise en charge en réseau, qui comportera l'éducation du patient, quant à sa maladie et sa prise en charge, avec contrôles mensuels par le généraliste, avec prise en charge diététique, ou par kinésithérapeute, selon les besoins.

Une évaluation comparative va clore une année de fonctionnement, pour déterminer le bien-fondé économique et qualitatif de ce mode de prise en charge, et les améliorations à apporter.

7.20.4.2 Traitement dans un centre spécialisé

La prise en charge de certains patients dans un milieu spécialisé est une autre alternative. C'est aussi un concept fondé sur le coût important du traitement, médical, mais surtout des réhospitalisations. S'y ajoute naturellement le problème de l'observance des posologies réelles des différentes classes thérapeutiques, souvent loin des posologies optimales.

Le Vanderbilt Heart Failure and Heart Transplantation Program a fait l'expérience d'un suivi médicalisé de patients avec une IC, toute étiologie confondue (primitive ou ischémique), avec un personnel médical et paramédical spécialisé, et un plateau technique permettant des explorations cardiovasculaires. Les résultats retrouvent une diminution de 50% des réhospitalisations, et une augmentation de 30% de la tolérance à l'effort, après six mois de prise en charge.

En analysant les mesures thérapeutiques, on s'aperçoit qu'il existe une meilleure observance de la prescription, à des posologies plus élevées que les patients ambulatoires (pour les diurétiques, les IEC, et la digoxine).

Certes, ces bénéfices sont obtenus dans des centres de pays où l'IC est traitée par des non-spécialistes, mais on observe tout de même, malgré l'intervention de spécialistes, la persistance de posologies sous-optimales, surtout pour les IEC, pierre angulaire du traitement de la pathologie.

7.21 TRAITEMENTS DIVERS

7.21.1 Hémofiltration et ultrafiltration

Les méthodes d'épuration extracorporelle peuvent être utiles dans les insuffisances cardiaques réfractaires au traitement médical³⁵⁴. C'est une aide au gain de temps, dans l'attente d'une transplantation cardiaque.

L'ultrafiltration a été utilisée chez les patients en œdème pulmonaire, ou en IC réfractaire, pour résoudre un cap difficile, mais le soulagement est provisoire³⁵⁵. Elle est utilisée dans les cas où l'on a besoin d'une déplétion hydrosodée isotonique du secteur volémique, réduisant ainsi les volumes de remplissage veineux systémiques et pulmonaires, et soulageant le travail cardiaque^{356 357}.

L'hémofiltration est plus indiquée dans les IC congestives, avec troubles hydro-électrolytiques et insuffisance rénale sévères (syndrome urémique, avec urémie supérieure à 30 mmol/l). Elle permet ainsi une épuration azotée, et la correction des désordres ioniques et de la déplétion hydrosodée³⁵⁸.

7.21.2 Oxygénothérapie

L'oxygénothérapie au long cours, administrée par voie nasale, ne semble pas bénéfique en elle-même³⁵⁹.

Par contre, son utilisation, sur le mode intermittent, pour des patients présentant des troubles du sommeil, comme les apnées du sommeil, semble bénéfique, même sur le plan hémodynamique³⁶⁰. Ces troubles sont très fréquents dans l'insuffisance cardiaque chronique, avec des épisodes de désaturation nocturne, qui participent à l'aggravation de l'IC³⁶¹.

Plus efficace, et bénéfique chez les patients en IC réfractaire, est l'oxygénothérapie intermittente en pression positive continue^{362 363}.

7.22 FUTUR DU TRAITEMENT DE L'IC

Si le traitement de l'insuffisance cardiaque repose actuellement sur la prévention de la congestion et le blocage des systèmes neuro-hormonaux classiques (SRAA et système sympathique), ce qui a permis de transformer le pronostic et la qualité de vie de la pathologie (amélioration de la survie et diminution de morbidité par les bêtabloquants), l'avenir s'oriente vers d'autres cibles thérapeutiques:

- Antagonisme des autres systèmes vasoconstricteurs, dont les premiers résultats ne sont certes pas prometteurs.
- Stimulation des systèmes vasodilatateurs et natriurétiques, du monoxyde d'azote et de l'endothélium vasculaire.
- Modulation des systèmes immunitaires et inflammatoires.
- Modification de la contractilité intrinsèque.

Les deux dernières cibles sont actuellement sous le feu de l'actualité. La relation unissant l'IC et l'immunité est variable selon les patients. Dans un groupe bien défini, le traitement immunosuppresseur a pu améliorer la pathologie, et cet aspect de maladie immunologique a conduit à l'administration d'immunoglobulines G. Le coût important de cette thérapeutique demande de nombreuses études, afin de définir le patient-type qui pourra en bénéficier.

Pour ce qui est de la stratégie inotropique, et en dehors des digitaliques, les échecs des autres thérapeutiques sont à moduler avec les derniers résultats des sensibilisateurs calciques. La stratégie inotrope est toujours pertinente, et l'amélioration de la contractilité est toujours un objectif de lutte contre l'IC. Des études expérimentales ont démontré la possibilité de renforcer la contractilité, en modifiant le couplage de certaines protéines, en surexprimant une enzyme (SERCA 2a), impliquée dans le recaptage du calcium par le reticulum sarcoplasmique, ou le récepteur bêta-2 adrénergique.

Une nouvelle cible thérapeutique est au cœur de la contractilité myocardique: l'adénylate cyclase qui produit l'AMP cyclique, lors de la stimulation adrénergique. Cette enzyme est couplée aux protéines membranaires par le système des protéines G, activatrices ou inhibitrices. La stimulation de l'adénylate cyclase augmente la concentration intracellulaire d'AMP cyclique, stimulant la production de protéine kinase A (PK A). Cela va augmenter la contractilité myocardique par phosphorylation du canal calcique de type L, et stimulant la relaxation par phosphorylation du phospholamban. La digoxine, par son blocage de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase, avec accumulation de sodium sous-membranaire, inhibe l'échange Na⁺/Ca⁺⁺, ce qui inhibe l'activité de l'adénylate cyclase et préserve l'énergétique du myocarde, comme un bêtabloquant.

L'avenir est la mise en avant de deux objectifs issus de la physiopathologie :

La correction des anomalies des cellules myocardiques. En effet, les modifications phénotypiques des cardiomyocytes défaillants conduisent à des synthèses protéiques différentes des cellules normales. C'est un mécanisme adaptatif délétère, comme l'augmentation des concentrations intracytoplasmiques de calcium. Il faut donc modifier le phénotype de l'IC, en annulant les risques propres à ces modifications et en redonnant une fonction normale aux cardiomyocytes. C'est le défi de la thérapie génique, qui va permettre d'intervenir sur la synthèse protéique.

La lutte contre la nécrose cellulaire, genèse et facteur d'aggravation de l'IC. La stratégie moderne consiste à mettre en place un tissu fonctionnel, par la transplantation cardiaque, voie classique mais déclinante, mais aussi la cardiomyocytoplastie, par greffes de cellules non cardiaques et par petites unités contractiles. La perte du pouvoir de division cellulaire est le problème à résoudre, pour instaurer des divisions cellulaires dans les unités contractiles. Deux stratégies vont se compléter: la prévention pour lutter contre l'apoptose des cardiomyocytes,

et la stratégie curative qui consiste à redéclencher des mitoses et permet l'adaptation par hyperplasie cellulaire. La stratégie ultime est d'apporter au contact des tissus atteints, des cellules génétiquement modifiées ou embryonnaires, ayant des capacités de mitose, en fondant de l'espoir sur la viabilité à long terme du processus.

TRAVAIL PERSONNEL

8 ETUDE D'UNE POPULATION D'INSUFFISANTS CARDIAQUES SUIVIE EN CARDIOLOGIE DE VILLE

8.1 INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque chronique est devenu un objectif majeur de Santé Publique, avec une prévalence de 1% dans la population générale.

Si de nombreuses études ont fleuri ces dernières années, elles concernaient essentiellement le traitement médical, instrumental ou chirurgical de l'ICC, mais rarement l'épidémiologie, le suivi et le traitement au quotidien. En dehors de l'étude EPICAL, qui concernait les insuffisants cardiaques chroniques sévères, dans le cadre de l'hospitalisation, seul le registre de l'insuffisance cardiaque en cardiologie libérale qui paraît régulièrement sous l'égide du Centre National des Cardiologues Français (CNCF) donne un aperçu de l'épidémiologie et du traitement de l'IC en cardiologie de ville ³⁶⁴.

Nous avons donc réalisé un travail rétrospectif englobant des données épidémiologique ainsi que la revue des différents traitements de l'IC chronique et leurs résultats, afin de démontrer l'intérêt et l'efficacité du traitement dans la population générale, vue en cardiologie de ville, population qui semble plus âgée que celle des grands essais multicentriques internationaux, mais tout de même répondante aux traitements efficaces de l'IC.

8.2 BUTS DE L'ETUDE

Devant l'importance de l'insuffisance cardiaque, en tant que problème de Santé Publique, par sa morbidité et sa mortalité, le coût du traitement et des réhospitalisations, il paraît intéressant à faire l'état des lieux de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique, en cardiologie libérale. D'autant plus que le nombre des hospitalisations tend à diminuer ces dernières années, probablement depuis l'utilisation des thérapeutiques efficaces que sont les IEC et les bêtabloquants. D'autant plus que les cardiologues libéraux vont devenir, dans les années à venir, les référents principaux d'un système de soins en réseau de la pathologie cardiaque chronique.

Les études épidémiologiques en pratique libérale sont peu nombreuses, en dehors du registre de l'insuffisance cardiaque publié par le CNCF, fin 2001 ³⁶⁴, enquête confrontée aux recommandations actuelles sur l'utilisation des différentes thérapeutiques dans l'insuffisance cardiaque chronique.

L'étude que nous avons entreprise a donc pour but de définir les caractéristiques de la population suivie en cardiologie pour une insuffisance cardiaque chronique. Ces données intéressent les différentes étiologies, les facteurs de risque, l'âge et le sexe des patients, les différents traitements, l'évolution éventuelle du patient depuis le premier épisode d'IC, en incluant les hospitalisations éventuelles.

8.3 METHODOLOGIE

8.3.1 Population étudiée

La population représentée est celle du bassin de santé du Lunévillois, soit un bassin sanitaire estimé à environ 72 000 personnes. L'incidence dans cette population est difficile à évaluer, car on sait, depuis l'étude de Framingham, que cette incidence varie en fonction des tranches d'âge.

De 3 p.1000, pour les individus de moins de 65 ans, elle passe à 20 p.1000 chez les plus de 75 ans, et jusqu'à 55 p.1000 pour les hommes de plus de 85 ans, et 85 p.1000 chez les femmes du même âge). L'étude lorraine EPICAL, réalisée pour une population hospitalisée présentant une IC avancée, donne des chiffres bien inférieurs avec une incidence de 1,48 p.1000 chez les hommes de 70 à 80 ans.

8.3.2 Critères de sélection

À partir du fichier informatique du cabinet de cardiologie, les patients ont été sélectionnés selon les critères suivants:

- Existence, par le passé, d'un épisode symptomatique d'insuffisance cardiaque, traité en ambulatoire, ou à l'occasion d'une hospitalisation.
- Suivi régulier du patient par la suite.
- Patients vus en consultation entre le 1/01/01 et le 30/06/02, soit une période de 18 mois qui semblait être une période suffisante pour prendre en compte tous les patients bénéficiant d'un suivi régulier dans le cadre de l'insuffisance cardiaque parmi les patients du cabinet.

Les dysfonctions asymptomatiques du ventricule gauche étaient exclues.

8.3.3 Patients inclus

Tous les patients ayant présenté, par le passé, un épisode de décompensation cardiaque, traité en ambulatoire ou hospitalisé, étaient susceptibles d'être inclus, ainsi que tout nouveau patient consultant pour le même motif.

Les patients inclus dans l'étude, répondant aux différents critères d'inclusion, ont été extraits du fichier informatisé des insuffisants cardiaques du cabinet de cardiologie de Lunéville (patients des docteurs Weber J.L, Edel F, et Laporte J.M), ainsi que du fichier de consultations externes du docteur Zabel A, cardiologue au Centre Hospitalier de Lunéville. Cette inclusion a donc représenté un gros travail de fond, et plus de 2 000 dossiers informatisés ont été compulsés.

384 patients ont ainsi été inclus dans cette étude.

La classe fonctionnelle varie de II à IV (selon les critères de la NYHA); il n'y a pas eu de discrimination liée à l'âge ou au sexe.

La mortalité pendant cette période n'a pas pu être prise en compte, regrettamment, à cause de l'état rétrospectif de l'étude et de la difficulté de toucher tous les patients ambulatoires.

8.4 CRITERES D'ANALYSE

Chaque patient est caractérisé par un certain nombre de critères, qui permettent de le catégoriser: âge, sexe, type d'insuffisance cardiaque (systolique ou diastolique, les deux), type de décompensation (gauche ou droite, les deux), étiologies (HTA, insuffisance coronaire, valvulopathie, cardiomyopathie primitive, éthylique, obstructive, rythmique...), facteurs favorisants (diabète, insuffisance rénale, présence d'une arythmie complète par fibrillation

auriculaire...), classe fonctionnelle, selon la classification de la New York Heart Association (NYHA, classes I à IV), ancienneté, nombre d'hospitalisations (avec dates de la plus ancienne et de la plus récente), et enfin, les différents traitements:

- Diurétiques thiazidiques.
- Diurétiques de l'anse de Henle, avec trois niveaux de posologie (faible < 20 mg/j de furosémide, standard à 40 mg/j, et forte > 40 mg/j).
- Antagonistes des récepteurs de l'aldostérone, avec trois niveaux de posologie (faible < 25mg/j de spironolactone, standard de 25 mg/j à 50 mg/j, et forte de 75 mg/j).
- Digitaliques, avec deux niveaux de posologie (faible < 1cp de digoxine, et standard).
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), avec trois niveaux de posologie (faible, standard et dose « ATLAS », selon la molécule).
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), avec trois niveaux de posologie (faible, standard et élevé).
- Bêtabloquants, séparés en trois catégories: les deux molécules ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'indication «insuffisance cardiaque», carvedilol et bisoprolol, et la dernière regroupant les autres molécules dont le métoprolol (pour les deux premières, la posologie est adjointe).
- Dérivés nitrés et apparentés.
- Antivitamines K.
- Antiagrégants plaquettaires.
- Antiarythmiques.
- Traitements divers (inhibiteurs calciques, alpha bloquants, anti-hypertenseurs centraux ...).
- Pace makers, avec deux sous-catégories: troubles conductifs, et traitement de l'insuffisance cardiaque.
- Défibrillateurs.

Enfin, a été adjoint une dernière partie concernant les paramètres échocardiographiques, avec fraction d'éjection du ventricule gauche (FE VG) et, quand cela s'est avéré possible, la valeur initiale au moment de la première décompensation, et la valeur actuelle. Ensuite, quand elles existaient, les valeurs des diamètres télédiaastolique (DTD) et télésystolique (DTS), puis une valeur estimée de la pression artérielle pulmonaire (PAP).

En dernier lieu, le nombre de consultations pour chaque patients depuis le début de la maladie.

Tous ces paramètres ont été inclus dans un tableau sur logiciel Excel, dont nous avons tiré un tableau récapitulatif.

Ainsi pour les différentes catégories, chaque paramètre a été comparé à son opposé, et aux valeurs globales, ce qui a permis d'en extraire des données intéressantes pour l'analyse.

8.5 RESULTATS

8.5.1 Résultats globaux

384 patients ont donc été inclus dans l'étude.

L'âge moyen est de 72,7 ans.

Une insuffisance cardiaque gauche est retrouvée dans 98% des cas. Une insuffisance cardiaque droite dans 28,5% des cas; celle-ci est donc liée majoritairement à l'IC gauche (IC globale).

L'IC est d'abord systolique (87%), mais la part de l'IC diastolique est de 31%.

Quant aux étiologies, 42% de pathologie coronaire et 32% d'HTA (62% quand on considère l'HTA en tant que facteur co-responsable de la pathologie). Valvulopathies et cardiopathies rythmiques sont présentes dans 20% des cas, et une intoxication alcoolique est notée dans 12% des cas.

La classe fonctionnelle moyenne initiale est de 3.3, et l'actuelle à 1.8. L'ancienneté moyenne est de 69,6 mois.

Les hospitalisations concernent 57% des patients.

On note 24% de patients en fibrillation auriculaire.

Pour ce qui est des traitements:

- 13,5% des patients prennent un diurétique thiazidique.
- 62,8% un diurétique de l'anse de Henle.
- 20,3% un antagoniste de l'aldostérone.
- 72,7% sont sous IEC.
- 12,3% sous ARA II.
- 29,2% prennent des digitaliques.
- 25,3% des dérivés nitrés.
- 16,9% de traitement par bêtabloquant dans le cadre de l'AMM pour traitement de l'insuffisance cardiaque, et 18% hors de cette AMM.
- 31,8% sont sous AVK.
- 38,8% sous antiagrégants plaquettaires.
- 22,9% de traitement anti-arythmique.
- 7,8% des patients sont porteurs d'un pace maker pour troubles conductifs, et 1,3% pour traitement de l'IC, sans troubles de conduction majeurs (5 patients)
- 0,5% sont porteurs d'un défibrillateur implantable (2 patients).

La fraction d'éjection moyenne du ventricule gauche est de 38,8% pour l'initiale, et de 50,8% pour l'actuelle. Le diamètre télé diastolique moyen est à 56,5 et le diamètre télé systolique moyen à 40,7.

8.5.2 Population étudiée: sexe et âge

8.5.2.1 Sexe

Sur les 384 patients inclus, on retrouve 53,1% d'hommes, avec un âge moyen inférieur à la population féminine (70 vs-76 ans).

La présence d'une dysfonction diastolique est plus fréquente dans la population plus âgée (32,1% après 70 ans et 28,5% avant 70 ans); cette IC diastolique prédomine majoritairement chez les femmes (41,1% vs-21,6%), ainsi que, plus modestement, l'existence d'une insuffisance cardiaque droite (31,7% vs-25,5%).

Dans les facteurs étiologiques, il existe une prédominance féminine de l'HTA et des valvulopathies (74,4% vs-51,0% pour l'HTA, 28,3% vs-14,7% pour les valvulopathies), alors que l'insuffisance coronaire est relativement équilibrée (49,5% d'hommes vs-42,8% de femmes), alors que la présence d'une intoxication éthylique est une prérogative masculine (20,1% vs-3,3%). Les cardiopathies rythmiques balancent légèrement dans le camp des femmes (25,0% vs-18,1%), comme la présence d'une cardiomyopathie obstructive ou d'une cardiomyopathie primitive (23,9% vs-19,6%) et la présence d'un diabète (21,7% vs-13,7%).

Ancienneté de l'IC, score de gravité et hospitalisations sont partagés équitablement par les deux sexes.

Pour ce qui est de la thérapeutique, on note une prépondérance de femmes traitées par les digitaliques (35,0% vs-24,0%), alors que les hommes bénéficient plus des IEC à dose standard (48,0% vs-41,7%) et à forte dose (18,6% vs-11,1%), ce que semble confirmer la légère prédominance féminine dans le groupe traité par ARA II (12,2% vs-7,8%): problème de tolérance aux IEC ?

Le traitement par bêtabloquant retrouve une légère prédominance masculine, du moins pour ce qui est du carvedilol (15,2% vs-9,4%).

On note enfin une nette prééminence masculine dans le traitement par antiagrégant plaquettaire (43,6% vs-33,3%), alors que les AVK sont répartis équitablement, alors qu'il n'y a pas de prépondérance masculine dans la population de coronariens.

On note par ailleurs une majorité masculine relative en ce qui concerne le traitement anti-arythmique (26,0% vs-19,4%).

8.5.2.2 Age

Pour ce qui concerne l'âge des patients:

L'âge moyen est de 72,7 ans. L'âge moyen dans la population féminine est de 76,1 ans. Il est de 70,0 ans dans la population masculine. Il existe donc un net déséquilibre de la population des insuffisants cardiaques en faveur des plus de 70 ans (62,5% vs-37,5%), ce qui ne semble pas favoriser la prise en charge thérapeutique selon les grands essais thérapeutiques, qui excluaient encore récemment les patients au delà de 65 ans !

Les patients ont été séparés en trois groupes d'âge:

- Un premier groupe de patients de moins de 63 ans.
- Un second groupe de patients dont l'âge est compris entre 63 et 78 ans.
- Un dernier groupe avec des patients de plus de 78 ans.

On observe ainsi une plus grande proportion d'insuffisance cardiaque diastolique dans le groupe le plus âgé (37,1% vs-24,2%); il en est de même pour la présence d'une I.C. droite (33,6% vs-21,0%).

Dans les facteurs étiologiques, HTA, valvulopathies et troubles du rythme sont plus fréquents chez les plus âgés (69,2% vs-48,4% pour l'HTA, 30,1% vs-12,9% pour la pathologie valvulaire, et 25,9% vs-4,8% pour les cardiopathies rythmiques). L'intoxication éthylique est majoritairement le fait des plus jeunes (29,0% vs-2,8%).

Le traitement semble rester digitalo-diurétique dans le groupe des plus anciens (74,2% vs-40,3% pour les diurétiques de l'anse de Henle, et 41,3% vs-12,9% pour les digitaliques), chiffres probablement en rapport avec l'existence d'une majorité d'ACFA dans ce groupe (33,6% vs-8,1%). On peut également y associer la part prépondérante prise par le traitement AVK (35,0% vs-25,8%).

On note une répartition équilibrée du traitement par IEC avec 72% de patients de plus de 78 ans traités, et 81% de patients de moins de 63 ans (68% dans le groupe intermédiaire).

Enfin, le traitement bêtabloquant est le traitement des plus jeunes (25,8% vs 4,2%), ce qui s'explique par les réticences persistantes des praticiens à utiliser d'une manière générale les bêtabloquants, et en particulier chez les patients les plus âgés.

8.5.3 Étiologies

8.5.3.1 Hypertension artérielle

Comme on l'a déjà vu, l'HTA représente 32% des patients en insuffisance cardiaque, en tant que facteur étiologique isolé, mais 62% des patients, si on prend en compte l'HTA en tant que co-facteur morbide: ainsi, elle est associée aux cardiopathies ischémiques dans 35% des cas.

Par ailleurs, on y associe 47% de dysfonction diastolique.

Peu de chose à retenir en ce qui concerne le traitement, si ce n'est l'association importante avec les diurétiques thiazidiques (19,5% des patients avec HTA, contre 6% pour les patients sans HTA): il s'agit majoritairement d'associations médicamenteuses avec les IEC.

Par contre, il existe peu de relation avec le traitement par bêtabloquant (AMM pour IC carvedilol, 9%, contre 19% pour les patients sans étiologie hypertensive).

8.5.3.2 Coronaropathies

Elles représentent 41,7% des patients.

Les cardiopathies ischémiques donnent essentiellement une insuffisance cardiaque systolique (94% contre 82% chez les non-coronariens).

IC diastolique et association avec une IC droite sont moins fréquentes chez les coronariens que chez les non coronariens (20,5% contre 38% pour la première et 16% contre 37% pour la seconde). S'y associent également moins de valvulopathies et de cardiopathies rythmiques.

Le diabète est, bien entendu, un facteur de risque de cette population (17,5% contre 1,5% chez les non coronariens), et l'inverse s'applique à l'intoxication alcoolique chronique (7% contre 16% pour les non-coronariens).

Pour le traitement, peu de particularités à souligner, si ce n'est la proportion de patients sous dérivés nitrés (42% contre 13,5% pour les non-coronariens) et sous antiagrégants plaquettaire (69,5% contre 17%), traitements qui restent somme toute logique...

A noter le pourcentage élevé de patients sous bêtabloquants hors AMM (25% contre 13% dans le groupe non-coronarien), ce qui s'explique par l'utilisation large des bêtabloquants dans le post-infarctus et le maintien de la molécule initialement introduite par la suite.

Enfin on notera la faible proportion d'ACFA associée aux cardiopathies ischémiques (15,5% contre 30% pour les autres cardiopathies).

8.5.3.3 Valvulopathies

Elles représentent tout de même 21% des patients insuffisants cardiaques.

Peu de particularité à noter en ce qui concerne les valvulopathies responsables d'une insuffisance cardiaque, si ce n'est une association faible avec les coronaropathies (23,5% contre 46,5% chez les non-valvulaires).

Au niveau du traitement, l'intérêt principal des digitaliques (59%) et des AVK (58%), en rapport avec le fort taux d'ACFA associée chez ces patients valvulaires (44,5% contre 18,5% pour les non-valvulaires). Le faible taux de prescription d'antiagrégants plaquettaire est à

rapporter à la faible incidence des coronariens valvulaires, et à l'absence de références du traitement antiagrégant dans les troubles du rythme supraventriculaires.

8.5.3.4 Cardiopathies rythmiques

Si 82 patients ont présenté un épisode d'IC en rapport avec un trouble du rythme (21,4%), il est à noter que 45 d'entre eux présentent actuellement une ACFA (55% des patients).

S'y associe naturellement une prédominance du traitement digitalique (52,5% vs-23%), par AVK (56% vs-25%) et anti-arythmiques (35,5% vs-19,5%). Pareillement, la faible proportion d'anti-agrégants plaquettaires (24,5% vs-42,5% pour les non-rythmiques) s'explique par la faible corrélation avec une pathologie coronaire (31,5% vs-44,5% chez les non-rythmiques), et l'efficacité moindre des antiagrégants par rapport aux AVK dans les complications thromboemboliques des troubles du rythme.

8.5.4 Facteurs prédisposants

8.5.4.1 ACFA

L'arythmie par fibrillation auriculaire est associée à l'existence d'une insuffisance cardiaque droite (45,5%), d'une valvulopathie (39%), d'une cardiopathie d'origine rythmique (49%), d'une cardiomyopathie primitive ou d'une cardiomyopathie obstructive (31,5%), mais pas avec une exogénose. Elle est également liée à une utilisation plus importante de diurétiques de l'anse (87% contre 55% en l'absence d'ACFA), de digitaliques (67% contre 17%) dans le sens de l'étude DIG, d'AVK; les anti-arythmiques comme les antiagrégants plaquettaires sont peu utilisés.

8.5.4.2 Intoxication alcoolique

12% des patients présentait une exogénose, dont une minorité de coronarien (23,5% contre 44% sans exogénose), avec toujours comme corollaire, un usage plus faible des antiagrégants plaquettaires (21% contre 41%) et des nitrés (13% contre 37%), mais un usage plus important des bêtabloquants (25,5% de carvedilol contre 10,5%).

8.5.4.3 Insuffisance rénale

La population d'insuffisants rénaux (créatininémie supérieure à 12 mg/l) est peu importante: 51 patients, soit 13,3% de la population totale, et cela malgré l'âge moyen plus important.

On retrouve, au niveau des facteurs étiologiques, une prépondérance de patients hypertendus et de diabétiques (respectivement 72,5% vs-60,5% et 25,5% vs-7,0%).

En ce qui concerne le traitement, on remarque l'utilisation importante des diurétiques: 66% pour les diurétiques de l'anse, et encore 12% pour les antagonistes de l'aldostérone (en dehors des fortes doses pour les derniers >50 mg/j), ce qui est corroboré par l'étude RALES, où les patients étaient inclus à hauteur de 22 mg/l de créatininémie. Pareillement, on peut noter la bonne utilisation des IEC dans cette population: 82% (dont encore 10% à une dose supérieure à la dose standard) contre 70% dans la population indemne d'insuffisance rénale.

8.5.5 Fraction d'éjection du ventricule gauche

Les fractions d'éjection du ventricule gauche (FEVG) ont été séparées en deux groupes:

- FE initiale.
- FE actuelle.

Chaque groupe est divisé en trois sous groupe, pour des valeurs différentes de fraction d'éjection du ventricule gauche:

- FE < 30%.
- FE comprise entre 30% et 50%.
- FE > 50%.

8.5.5.1 FE initiale

Le sous-groupe FE < 30% compte 116 patients, soit 32% de la population totale de l'étude, et représente un sous-groupe de cardiopathie dilatée, avec diamètre télédiastolique moyen à 60,5 mm (contre 52,5 mm pour le sous-groupe à FE > 50%).

Le sous-groupe FE > 50% compte 52 patients, soit 14,5% des patients.

Le dernier groupe, intermédiaire compte 192 patients, soit 53,5% de la population totale de l'étude.

On observe dans le groupe à FE conservée (>50%), une prépondérance d'insuffisance cardiaque diastolique (52% vs-18% dans le groupe à faible FE), et inversement pour ce qui est de la dysfonction systolique (95% de FE < 30% et 67% de FE > 50%).

Les étiologies hypertensives correspondent plutôt aux FE conservées (71% contre 52,5% dans les FE basses), alors que les étiologies ischémiques sont l'apanage des FE effondrées ou intermédiaires (respectivement 43% et 50%). A noter la part prise par l'intoxication éthylique dans le sous-groupe à FE basse (21,5%, pour 7,5% dans le sous-groupe FE > 50%).

Il y a naturellement plus d'hospitalisations dans le sous groupe à FE basse (70,5% contre 46% dans les FE les plus élevées).

En ce qui concerne le traitement, l'utilisation des diurétiques de l'anse n'est pas prépondérante dans le sous-groupe à FE basse (73% vs-70% dans le sous-groupe le plus haut); on note juste une tendance à la majoration par l'utilisation d'antagonistes de l'aldostérone (RALES): 21,5% contre 7,5%. Les IEC sont largement utilisés dans tous les sous-groupes (81% pour les patients avec FE < 30%, et 71% pour les patients avec FE > 50%).

Les bêtabloquants ont bénéficié aux patients à FE basse (33% d'utilisateurs de carvedilol).

Les antiagrégants plaquettaires sont majoritairement utilisés dans les deux sous-groupes les plus faibles (38% pour les FE < 30%, et 46% pour les FE intermédiaires, contre 21% pour les FE > 50%), alors que l'utilisation des AVK ne donne pas de différence significative dans les sous-groupes, en particulier dans les cardiomyopathies dilatées.

8.5.5.2 FE actuelle

Le sous-groupe FE < 30% comporte une cohorte plus faible que dans le groupe « FE initiale », avec seulement 30 patients (8,5%), aux dépens du sous-groupe à FE conservée (> 50%) qui compte 157 patients (44%); le sous-groupe intermédiaire compte 170 patients (47,5%).

Les dysfonctions systoliques et diastoliques sont moins prépondérantes dans les différents sous-groupes, et les étiologies sont relativement superposables au groupe « F.E. initiale », y compris en ce qui concerne les intoxications éthyliques.

Le traitement comporte une recrudescence de l'utilisation des diurétiques de l'anse (90% des patients du sous-groupe à FE basse, contre 73% dans le même sous-groupe, mais « F.E. initiale »).

On note, par ailleurs, une bonne utilisation des bêtabloquants dans les sous-groupes FE < 30% (53,5%) et intermédiaire (38%).

Pas de différence significative pour les autres thérapeutiques, y compris dans l'utilisation des AVK.

Enfin, il est à noter que le sous groupe FE < 30% représente des cardiopathies plus sévères, avec un diamètre télédiastolique moyen à 65 mm et un diamètre télésystolique moyen à 53,5 mm.

8.5.6 Traitements médicaux

8.5.6.1 Diurétiques

8.5.6.1.1 Diurétiques thiazidiques

Peu de patients sont traités par diurétiques thiazidiques (13,5%), et l'analyse étiologique nous apprend qu'il s'agit essentiellement de patients hypertendus (83% des patients traités par cette famille).

A noter une faible association avec les autres diurétiques (tout de même 20%), avec un risque accru de morbi-mortalité par hyperkaliémie, et donc risque de mort subite et/ou de troubles rythmiques graves. Par contre, il existe une bonne association avec les IEC à visée antihypertensive (67%). Pas de différence significative d'utilisation en cas d'insuffisance rénale.

8.5.6.1.2 Diurétiques de l'anse de Henle

63% des patients sont traités par diurétiques de l'anse, dont 64% avec des doses standards ou fortes (ATLAS).

A noter chez les patients sous diurétiques de l'anse, une présence accrue d'insuffisance cardiaque droite (37% vs-13%), car cette classe thérapeutique a une bonne action sur les symptômes de l'ICD.

On notera également une légère prépondérance d'utilisation dans les cardiopathies hypertensives (67% vs-54%), valvulaires (26% vs-12%), et rythmiques (27% vs-12%), car encore une fois, c'est le traitement de la décompensation cardiaque. Dans le sous-groupe FE < 30%, 70% des patients supportent une dose standard ou forte, alors que dans le sous-groupe FE > 50%, 50% des patients ont une dose faible ou standard.

Un quart des patients sous diurétiques de l'anse, prend, en association, des antagonistes de l'aldostérone, 40% sont sous digitaliques, et 76% sont sous IEC (< 10% sous ARA II).

Enfin, on peut aussi noter une association avec le traitement par antivitamine K (39% vs-19%), probablement expliquée par l'utilisation conjointe dans les cardiomyopathies dilatées, qui sont grevées de gros risques emboliques.

8.5.6.1.3 Antagoniste de l'aldostérone

20% des patients sont traités par les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone.

Aucune particularité concernant le type d'insuffisance cardiaque, ni les étiologies.

Pour ce qui est des traitements associés, on notera une très faible association avec les diurétiques thiazidiques (4%), mais forte avec les diurétiques de l'anse (74%). La dose privilégiée est une dose moyenne, de 25 mg/j à 50 mg/j (64%).

L'association avec les IEC est forte (74%), en privilégiant logiquement les doses standards et élevées. L'étude RALES a montré l'intérêt de cette classe de diurétique dans les IC sévères.

Ceci est aussi en accord avec l'utilisation conjointe de bêtabloquants (37% d'association contre 10% dans le groupe sans anti-aldostérone).

On notera enfin, non sans intérêt, la plus faible proportion d'insuffisance rénale dans le groupe traité par cette classe thérapeutique (7,7% vs-14,4%), résultat encore une fois conforme aux conclusions de RALES, et en contradiction avec les croyances médicales...

8.5.6.2 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

72% des patients sont traités par IEC, sans différence étiologique significative.

De même, il n'existe pas de différence significative en fonction de la FE, puisque l'on retrouve un peu plus de 70% d'utilisation d'IEC dans le sous-groupe avec FE < 30% et dans celui où la FE est conservée.

Pour ce qui est des différences liées au sexe, tout juste peut-on noter une légère prééminence masculine (76% contre 66,5% chez la femme). Les posologies sont essentiellement standard ou élevées (respectivement 63% et 21%). La présence d'une insuffisance rénale n'est pas significative dans le groupe traité (15% vs-8%).

L'association avec les diurétiques de l'anse est remarquable (67% vs-51,5%), surtout pour des doses faibles et moyennes de diurétiques, alors qu'on ne note pas de différence significative pour ce qui est de l'association avec un bêtabloquant (33% environ avec ou sans IEC).

8.5.6.3 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

12% des patients sont traités par ARA II, la plupart en raison d'une intolérance aux IEC, et plutôt dans le cadre d'une cardiopathie hypertensive (74,5% des patients sous traitement par ARA II sont hypertendus, dans le cadre de l'étude). On notera le taux plus faible d'insuffisance rénale dans la cohorte traitée par ARA II (2% vs-14,5% pour les patients non traités).

Les ARA II sont liés aux diurétiques thiazidiques (28% des patients contre 11% de ceux qui ne sont pas traités par ARA II), comme les IEC, dans des associations médicamenteuses traitant l'HTA. L'association avec un IEC est anecdotique puisqu'elle ne concerne que 2 patients.

Il n'y a pas de différence en ce qui concerne les bêtabloquants.

8.5.6.4 Bêtabloquants

35% des patients en insuffisance cardiaque prennent un bêtabloquant, dans, ou hors du cadre de l'AMM «insuffisance cardiaque» (49% dans le cadre de l'AMM et 51% hors cadre).

Pas de différence liée au sexe (33% de femmes traitées et 36% d'hommes), mais des différences notables en ce qui concerne l'âge: 18% de patients de plus de 78 ans traités, et 53% avant 63 ans (en comptabilisant toujours les patients traités hors AMM pour IC). Pas de différence notable dans l'étiologie des cardiopathies traitées par cette classe thérapeutique.

Pour ce qui est du niveau de la FEVG, le traitement bêtabloquant, dans le cadre de l'AMM, représente 46,5% des patients ayant une FE < 30%, 225% des patients dont la FE est comprise entre 30% et 50%, et seulement 55% de patients avec une FE > 50%.

En ce qui concerne les associations médicamenteuses, on note une diminution de la consommation de diurétiques de l'anse (25% dans les posologies standard et élevée, contre 48% pour les patients sans bêtabloquant), au profit d'une association avec la spironolactone (27,5% d'utilisation en posologie préconisée dans l'IC contre 14% sans bêtabloquant). L'association avec un digitalique est réduite de moitié (15% contre 37%). L'association avec un IEC est aussi bonne puisque 70% des patients prenant un bêtabloquant sont préalablement

sous IEC, et 18% sous ARA II. A noter également une association majorée avec les antiagrégants plaquettaires (50% vs-32,5% sans bêtabloquant).

8.5.6.5 Digitaliques

29% des patients sont traités par digitaliques.

L'association se fait plutôt pour des étiologies hypertensives et valvulaires (43% de patients porteurs d'une valvulopathie sont sous traitement digitalique, 67% des patients hypertendus).

31% des patients coronariens prennent des digitaliques.

A noter également que 37% des patients ayant une FE < 30% sont sous traitement digitalique. L'association ACFA-digitalique est de l'ordre de 55%.

Il faut souligner la forte association aux diurétiques de l'anse (87% des patients sous digitaliques contre 53% pour les patients sans digitaliques). L'association à un bêtabloquant est de l'ordre de 18% (contre 42% des patients sans digitaliques). On notera bien sûr la bonne association avec le traitement anticoagulant (AVK): 54,5% contre 22,5% sans digitaliques.

8.5.6.6 Dérivés nitrés

Seulement un quart des patients est sous dérivés nitrés, ou traitement assimilé aux vasodilatateurs nitrés (molsidomide), essentiellement pour une pathologie coronaire (69% vs-32,5% de patients coronariens sans vasodilatateurs nitrés). Les dérivés nitrés sont donnés aux patients âgés (38% après 78 ans contre 11% avant 63 ans).

8.5.6.7 Antivitamines K

32% des patients sont sous traitement anticoagulant, et 4% sous association anticoagulant-antiagrégant.

Pour les patients sous anticoagulant seul, on notera un plus faible pourcentage d'étiologie ischémique s'y associant (33,5% vs-45,5%), au profit des cardiopathies valvulaires et rythmiques (respectivement 38% vs-13% et 38% vs-14%).

Pour le traitement, on notera moins de diurétiques thiazidiques, plus de diurétiques de l'anse (78% vs 54%), de digitaliques (50% vs-19,5%), moins de bêtabloquant hors AMM et de dérivés nitrés.

8.5.6.8 Antiagrégants plaquettaires

39% de patients sous antiagrégants plaquettaires, avec moins de dysfonction diastolique (17% vs-39%), et pour une étiologie essentiellement ischémique (74,5% vs-21%).

Pour les traitements associés, on notera un plus faible pourcentage de digitaliques (traitement associé à l'ACFA, et donc sous anticoagulants), une association à plus de 70% de traitement par IEC, et 12% d'ARA II. Bien entendu, on retrouve plus de dérivés nitrés, puisqu'il y a plus de cardiopathies ischémiques.

8.5.6.9 Antiarythmiques

23% des patients sont traités par antiarythmiques:

- 71% sous cordarone.
- 18% sous nadolol.
- 5,5% sous flécainide.
- 5,5% sous disopyramide ou hydroquinidine).

Peu d'enseignements autres à en tirer, en dehors du pourcentage de persistance d'ACFA sous traitement anti-arythmique: 16%.

8.5.6.10 Antihypertenseurs

27% des patients prend un traitement médical associé, qui est représenté par les antagonistes des canaux calciques (23%), les antihypertenseurs centraux (7%), et les alpha bloquants (2%).

8.5.7 Traitement non médical

8.5.7.1 Pace maker

31 patients sont porteurs de pace makers, mais un seul avec la seule indication de traitement de l'IC et trois avec une double indication IC-troubles conductifs.

On note plus d'IC diastolique (42% vs-30%), aux dépens de l'IC systolique (68% vs-88%), moins de cause ischémique (26% vs-43%), aucune cardiomyopathie d'origine éthylique, mais plus de cardiomyopathies obstructives (39% vs-20%) et rythmiques (32% vs-20%).

Pour le traitement, on notera juste une plus grande propension à l'utilisation des diurétiques de l'anse (80% vs-60%), et une moindre utilisation des IEC (55% vs-73%).

8.5.7.2 Défibrillateurs

Deux patients sont inclus dans cette catégorie, porteurs d'une cardiopathie ischémique avec troubles du rythme ventriculaire graves. On notera qu'un patient sur deux est sous traitement antiarythmique associé.

9 COMMENTAIRES

L'analyse d'une population d'insuffisants cardiaques stables suivis dans le cadre d'une pratique médicale spécialisée en ville n'est que le reflet d'un des trois aspects épidémiologiques de l'insuffisance cardiaque. Les autres aspects sont les suivants :

- L'insuffisance cardiaque observée habituellement correspond à la population de l'étude EPICAL: patients sévèrement atteints recrutés en milieu hospitalier, de classe fonctionnelle III ou IV récemment décompensée, pas encore stabilisée.
- L'insuffisance cardiaque perdue de vue par le spécialiste cardiologue suivie par le médecin généraliste ou non diagnostiquée correspondant à des formes chroniques s'aggravant lentement avec une baisse parfois très importante mais bien tolérée de la capacité fonctionnelle.

Il s'agit d'un instantané de l'état clinique, fonctionnel, électrocardiographique, échographique et thérapeutique de patients suivis régulièrement et qui ont présenté auparavant un épisode clinique d'insuffisance cardiaque, gauche, droite ou globale.

Certains peuvent être considérés comme guéris, asymptomatiques avec une fonction cardiaque normalisée au prix d'un traitement modéré. D'autres gardent de lourdes séquelles, restent très symptomatiques malgré un traitement lourd. D'autres sont asymptomatiques mais ont les stigmates d'une grave dysfonction myocardique en échographie entre autre, leur traitement apportant dans ce cas un confort de vie considérable.

Cette population assez disparate habitant le bassin sanitaire du Lunévillois a présenté un épisode clinique d'insuffisance cardiaque, et se fait suivre régulièrement par un cardiologue, puisqu'elle a consulté au moins une fois entre le 1 janvier 2001 et le 30 juin 2002.

9.1 POPULATION ETUDIEE

La prédominance masculine existe (53%) mais dans un degré nettement moindre à l'enquête du CNCF (68%), chiffre peut-être à rapprocher de l'âge moyen élevé des patients, quand on sait que les femmes sont plus nombreuses dans les tranches d'âge élevées.

Les patients de plus de 70 ans représentent 62,5% des insuffisants cardiaques suivis.

L'âge moyen des patients est en effet de 72,7 ans, proche de l'âge relevé dans l'enquête du CNCF (70 ans), mais éloigné des âges moyens relevés dans les différents grands essais thérapeutiques (du moins jusque récemment) !... L'âge moyen des femmes étant légèrement plus élevé que celui des hommes (76 ans contre 70).

On note essentiellement l'existence d'une IC systolique, bien qu'une IC diastolique soit présente dans 31 % des cas, malgré les difficultés diagnostiques de cette IC plus fréquemment retrouvée dans la population âgée (32% après 70 ans contre 28% avant, chiffre toutefois manquant de significativité), et surtout chez la femme (41% contre 21% chez l'homme), car, à nouveau, il existe plus d'individus dans les tranches d'âge élevées de la population féminine. On note d'ailleurs également, dans cette population féminine, la plus forte propension à l'HTA et à la présence d'une valvulopathie. Aux hommes la prérogative de l'intoxication éthylique !

9.2 ANCIENNETE DE L'ICC, HOSPITALISATIONS ET CONSULTATIONS

Pour ce qui est de la morbidité de la maladie, seul nous renseigne le nombre d'hospitalisations qui est de 290 pour 221 patients (57% des patients), soit une moyenne de 1,3

hospitalisations/patients hospitalisés, et, rapporté au nombre total de patients, 0,75 hospitalisations.

L'ancienneté moyenne de l'IC est de 69,6 mois.

Pour ce qui est des consultations ambulatoires, on note 5277 consultations pour l'ensemble des patients, soit 13,7 consultations/patients, et rapporté à l'ancienneté de la maladie, 1 consultation tous les 4 mois et demi.

9.3 ETIOLOGIES ET FACTEURS PREDISPOSANTS

Pour ce qui est des étiologies de cette insuffisance cardiaque chronique, on retrouve 42 % de pathologie ischémique, comparable au résultat français et 32 % d'origine hypertensive.

Cette étiologie hypertensive semble plus importante que dans l'enquête épidémiologique du CNCF, au détriment des valvulopathies et des cardiomyopathies primitives. Par ailleurs l'HTA monte à 62%, si l'on prend en compte les facteurs de co-morbidité (35% d'association HTA-cardiopathie ischémique). On peut également y associer 47% de dysfonction diastolique.

Pour ce qui est de la pathologie coronaire, on peut y associer le diabète comme facteur de risque, retrouvé dans 17% des cas (1,5% pour les non coronariens).

Les patients porteurs d'une valvulopathie responsable d'un épisode d'IC représentent 21% de la population totale, taux plus important que dans l'enquête du CNCF.

Il est à noter également que 21,5% des patients ont présenté un épisode d'IC en rapport avec un trouble du rythme, et que 55% d'entre eux sont actuellement en arythmie complète par fibrillation auriculaire (association à 39% des valvulopathies et 31,5% des cardiomyopathies primitives et obstructives). Cette ACFA est surtout présente dans 50% des cardiopathies rythmiques.

Une intoxication alcoolique chronique est rapportée dans 12% des dossiers. La proportion est moindre chez les patients coronariens (23,5% contre 44%). Faut-il ici souligner le rôle protecteur de l'alcool, alors que l'on parle d'intoxication ?

L'insuffisance rénale semble peu importante statistiquement (13,5%), mais de nombreux dossiers ne comportaient aucune indication à ce sujet, entraînant certainement une sous estimation importante. A noter une association très nette avec HTA et diabète. A souligner également, chez ces patients porteurs d'une insuffisance rénale, la persistance des traitements par diurétiques (66% de diurétique de l'anse et 12% d'antialdostérone, en conformité avec l'étude RALES), et l'excellente utilisation des IEC (82%, dont 10% à une dose supérieure au standard), malgré l'âge moyen élevé.

9.4 FEVG

Essentiellement mesurée par échographie, elle a été divisée en trois sous-groupes identiques au modèle de l'enquête du CNCF.

9.4.1 FE initiale

Il existe une majorité de patients (53%) dans le sous-groupe 30% < FEVG > 50%, correspondant aux classes NYHA II et III, contre 32% de patients avec une FEVG < 30%.

Dans le sous-groupe à FE effondrée (< 30%), le diamètre télédiastolique moyen est de 60,5 mm. L'âge moyen est légèrement inférieur aux autres sous-groupes, mais non significatif (70 ans contre 72), mais surtout, il existe une moindre proportion d'IC diastolique (18% contre 52% dans le sous-groupe à FE conservée), l'IC diastolique étant plus fréquente dans les tranches d'âge les plus élevées (71% d'étiologie hypertensive). Les étiologies ischémiques semblent être l'apanage des FE effondrées (43,5%) et intermédiaires (53,5%). On note également une part importante prise par l'intoxication éthylique dans ces FEVG basses

(21,5%), alors que les cardiomyopathies primitives prédominent dans la classe FEVG conservée (34,5).

On peut également observer que la diminution de FEVG va dans le sens de l'ancienneté de l'IC (74 mois pour une FEVG <30%, pour seulement 50 mois pour une FEVG conservée).

Par contre il est remarquable de compter un nombre d'hospitalisations relativement modeste quel que soit le niveau de FEVG (moins d'une hospitalisation et demie par patient).

Le traitement montre une prépondérance de l'utilisation des diurétiques dans les FEVG basses, par utilisation des diurétiques de l'anse (73,5%), mais surtout par majoration des antagonistes de l'aldostérone (28,5% si FEVG < 30% contre 17,5% en cas de FEVG conservée). Les digitaliques sont peu utilisés (- de 30% dans les FEVG basses). Pour ce qui est des IEC, bonne utilisation dans tous les sous-groupes (81% dans les FEVG basses, mais aussi 71% dans les FEVG conservées). Les bêtabloquants bénéficient largement aux patients à FE basse (52%, dont 33% d'utilisateurs de carvedilol, et seulement 21% en cas de FEVG conservée). On note une majorité d'utilisateurs de dérivés nitrés dans le sous-groupe de FEVG intermédiaire (29% contre seulement 20% pour les FEVG basses, alors que celles-ci sont représentées essentiellement par des cardiopathies ischémiques :les nitrés ne sont pas un traitement en première intention de l'IC, même d'origine ischémique...)

FE i	G	HTA	IC	V	R	A	I	FA	D	IR	Anc	Hosp	Cs
< 30%	32	52,5	43,5	12	22,5	21,5	20	21,5	14,5	14	73,6	1,4	15,2
30-50%	53,5	64,5	53,5	22,5	19,5	9,5	18	23,5	9	13	72,1	1,2	14,7
> 50%	14,5	71	29,5	31	26,5	7,5	34,5	29	23	13,5	50,2	1,3	10,3
	T	H	AI	Di	IEC	ARA	BB	N	Def	PM	AVK	AAP	AA
< 30%	7	73,5	28,5	33	81	9,5	52	20,5	1	3,5	37	38	28,5
30-50%	17	53	16,5	26,5	68	15	31,5	29	0,5	13	28	46	20
> 50%	13,5	69	17,5	27	71	9,5	21	19		6	32,5	21	23

Distribution en % des patients en fonction de la FEVG initiale.

9.4.2 FE actuelle

Les sous-groupes sont modifiés, avec seulement 8,5% de patients dans le sous-groupe à FEVG basse, 47% dans le sous-groupe intermédiaire et 44% de patients dans le sous-groupe à FEVG conservée, ce qui semble peut-être aller dans le sens d'une amélioration hémodynamique liée au traitement.

Dans le sous-groupe à FEVG basse, les cardiopathies sont plus sévères que précédemment (DTD moyen à 65 mm, et DTS à 53,5 mm).

On note une utilisation encore plus importante des diurétiques de l'anse (80% pour le sous-groupe à FEVG basse), et une excellente utilisation des bêtabloquants (53,5% dans le sous-groupe FEVG basse et 37,5% dans le sous-groupe intermédiaire, bien au delà des chiffres de l'enquête nationale). Quant aux IEC, il existe une excellente utilisation dans tous les sous-groupes (73,5% dans le sous-groupe à FEVG basse et 77% dans le sous-groupe intermédiaire, 71% dans le dernier sous-groupe). Par contre, seulement 36,5% d'utilisation de digitaliques pour les FEVG basses (l'étude DIG n'ayant pas été concluante quant à l'efficacité réelle de la classe dans l'IC chronique).

Enfin, on note 43,5% de traitement AVK dans le sous-groupe à FEVG basse (mis en traitement préventif dans ces cardiopathies hypokinétiques à risque emboligène plutôt que pour une fibrillation auriculaire, trouble rythmique non majoritaire dans ce sous-groupe), et 46,5% d'utilisation d'antiagrégants plaquettaires dans le sous-groupe intermédiaire (à relier aux 53,5% d'insuffisance coronaire dans ce sous-groupe).

FE a	G	HTA	IC	V	R	A	I	FA	Diab	IR	Anc	Hosp	Cs
< 30%	8,5	53	43,5	7	20	23,5	23,5	27	17	23	88,7	2	15,6
30-50%	48	56	53,5	13	17	11	16,5	19	13	12	65,8	1,2	15,2
> 50%	44	69,5	29,5	33	27,5	9,5	23,5	29	20,5	13	69,8	1,2	12,6
	T	H	AI	D	IEC	ARA	BB	N	Def	PM	AVK	AAP	AA
< 30%	3,5	80	20	36,5	73,5	23,5	53,5	26,5	3,5	3,5	43,5	30	23,5
30-50%	9,5	64	25,5	27	77	12	37,5	30,5	0,5	10	29,5	46,5	23
> 50%	19,5	59,5	14,5	30	70,5	11	30	19		10	32,5	32,5	23,5

Distribution en% des patients en fonction de la FEVG actuelle.

9.5 TRAITEMENTS

Les données de la science sont tirées de grands essais thérapeutiques, donc conduits sur des populations ciblées. La question reste posée de l'adaptabilité des résultats obtenus à l'échelle individuelle: la personne âgée avec une fonction rénale altérée peut-elle être traitée au même titre qu'un sujet plus jeune et sans autre tare physiologique qu'une IC.

Les données récoltées ont été résumées dans des tableaux récapitulatifs pour ce qui concerne les traitements principaux de l'ICC.

9.5.1 IEC.

Le premier médicament prescrit dans l'IC est présent chez 71,5% des patients (auxquels on rattacherait 12% de patients sous ARA II).

Quel que soit le niveau de la FE, l'utilisation reste constante. Tout juste peut-on noter un léger fléchissement de l'utilisation des IEC dans les FEVG basses actuelles/initiales (81% à 73,5%). Les posologies sont standards pour la majorité (63%) mais on note tout de même 21% de patients sous fortes doses. La présence d'une insuffisance rénale (15%) ne semble pas empêcher de traiter.

Pour les associations thérapeutiques, on note un fort lien au traitement diurétique (67% de diurétiques de l'anse et 21% d'antagoniste de l'aldostérone), surtout pour des doses faibles et standards d'IEC. On note 34% de patients sous bêtabloquants, association plus importante que celle des digitaliques (30,5%). On note également 40% de traitement par antiagrégant plaquettaire (cardiopathie ischémique ?).

G	F	H	>78	<78	<63	HTA	IC	V	R	A	I	FA	D	IR
71,5	66,5	76	72	68	81,5	61,5	43,5	22	21,5	13	19,5	22,5	14	15
a<30	a<50	a>50	i<30	i<50	i>50								FEi	FEa
73,5	74	70,5	81	70	71								38	50
T	H	AI	Di	IEC	ARA	BB	N	Déf	PM	AVK	AG	AA		
12,5	67,5	21	30,5		1	34	26	100	7	32,5	40	26		

Distribution en % des patients sous inhibiteur de l'enzyme de conversion.

9.5.2 Diurétiques

C'est le traitement de la décompensation cardiaque. Ainsi 70% des patients du sous-groupe FE < 30% supportent des doses standard et forte, alors que 50% des patients du sous-groupe FE > 50% ont des doses faible à standard.

La prescription est importante chez les patients les plus âgés (74% chez les plus de 78 ans pour les diurétiques de l'anse), car c'est dans les tranches d'âge les plus élevées que l'on rencontre le plus de décompensation cardiaque et probablement d'ACFA, ce qui explique la persistance en première intention du traitement digitalo-diurétique dans ces tranches d'âge (41% de digitaliques chez les plus de 78 ans).

L'utilisation est accrue en cas d'IC droite, car cette classe thérapeutique a une action efficace sur les symptômes.

On note 63% de patients sous diurétiques de l'anse de Henle (dont 64% avec des doses standard à élevées), auxquels on rajoute 13,5% de patients sous thiazidiques et apparentés

(83% de patients hypertendus), et 20% sous antagoniste de l'aldostérone. L'association d'un diurétique de l'anse avec un thiazidique est présente dans 20% des cas (avec les risques accrus de morbidité et de mortalité qu'une telle association peut apporter). Les thiazidiques sont fréquemment utilisés en association avec un IEC, comme traitement hypotenseur (67%). Par rapport à l'enquête du CNCF, il existe une diminution de l'utilisation des diurétiques de l'anse (63% contre 70%). Les doses sont standard ou forte dans 64% des traitements, ce qui démontre une assez bonne tolérance des patients.

Pour ce qui est des autres associations, on peut remarquer également l'association avec un antagoniste de l'aldostérone dans 24% des cas, mais surtout avec un IEC (76,5%), et encore un digitalique (40%). L'utilisation concomitante des bêtabloquants est également assez remarquable (28%).

Pour ce qui est des antagonistes de l'aldostérone, s'il n'existe pas de spécificité quant à l'IC ou à son étiologie, il est à noter que la prescription diminue avec l'âge des patients (11% après 78 ans, contre 29% avant 63 ans: risque d'insuffisance rénale, malgré 8% d'utilisation en cas d'IR). La prescription conjointe à un diurétique de l'anse est forte (74,5%), les 25% restant étant probablement en rapport avec une prescription remplaçant une supplémentation potassique.

G	F	H	>78	<78	<63	HTA	IC	V	R	A	I	FA	D	IR
71,5	67	59	74	61,5	40,5	67	36,5	26	27	11	22	33	13,5	13,5
a<30	a<50	a>50	i<30	i<50	i>50								FEi	FEa
90	63	59,5	73,5	53	69								38	49,5
T	H	AI	Di	IEC	ARA	BB	N	Déf	PM	AVK	AG	AA		
4,5	100	24	40	76,5	9,5	28	26	1	12	39,5	33	23		

Distribution en % des patients sous diurétiques de l'anse.

G	F	H	>78	<78	<63	HTA	IC	V	R	A	I	FA	D	IR
20	22,5	18,5	11	24,5	29	60	33	15,5	19	18	27	20,5	16,5	8
a<30	a<50	a>50	i<30	i<50	i>50								FEi	FEa
20	25,5	14,5	28,5	16,5	17,5								36	48
T	H	AI	Di	IEC	ARA	BB	N	Déf	PM	AVK	AG	AA		
4	74,5	100	27	71	10	51	19		10,5	25,5	37	22		

Distribution en % des patients sous antialdostérone

9.5.3 Digitaliques

29% de patients prennent des digitaliques, ce qui est inférieur à la moyenne nationale (CNCF) de 37%.

Leur utilisation augmente avec l'âge des patients, et donc avec la sévérité de l'atteinte (traitement de seconde intention dans les IC sévères, conformément aux résultats de l'étude DIG)

Les étiologies sont essentiellement valvulaires (43%) et hypertensives (67%), au détriment des cardiopathies ischémiques (31%).

L'association ACFA-traitement digitalique est de 55,5% (67% dans l'enquête nationale).

L'association à un bêtabloquant représente 18% très proche du chiffre national (20%).

Il existe toujours un lien fort avec le traitement diurétique (85,5% d'association à un diurétique de l'anse) et avec les IEC (75%).

A noter l'association à un traitement anticoagulant AVK (54,5%), chiffre qui rejoint celui de l'association à une ACFA (55%).

G	F	H	>78	<78	<63	HTA	IC	V	R	A	I	FA	D	IR
29	35	24	41,5	25	13	67	31,5	43	38,5	13,5	21,5	55,5	19	12,5
a<30	a<50	a>50	i<30	i<50	i>50								FEi	FEa
36,5	27	30	33	26,5	27								38,2	51,3
T	H	AI	Di	IEC	ARA	BB	N	Déf	PM	AVK	AG	AA		
8	85,5	19	100	75	10	18	27		10	54,5	20,5	19		

Distribution en % des patients sous digitaliques.

9.5.4 Bêtabloquants

35% de patients sont sous antagonistes du système adrénergique (mais seulement 49% dans le cadre de l'AMM). Les prescriptions hors cadre sont majoritaires (51%) et représente un groupe de patients déjà sous bêtabloquant avant l'épisode d'IC, pour HTA ou dans le post infarctus.

Si l'on ne note aucune différence en ce qui concerne le sexe, ces différences sont notables au niveau de l'âge des patients traités, puisque seulement 18% des patients de plus de 78 ans prennent un bêtabloquant, contre 53% des patients de moins de 63 ans (en l'absence de référence dans le traitement des personnes âgées par un bêtabloquant dans l'IC). On ne note pas de différence liée à l'étiologie de l'IC. A noter une faible proportion de patients en ACFA (24% contre près de 40% de patients sans arythmie.

Près de 53% des patients avec une FEVG < 30% ont un bêtabloquant, ce qui est supérieur à la moyenne nationale, et paradoxal puisque le pourcentage tombe à 35% environ pour des FEVG comprises entre 30% et 50%(sous-groupe sensé représenté le plus de patients en classe NYHA II et III).

Dans les associations thérapeutiques, on note une diminution de la consommation de diurétiques (51% pour des posologies standard et élevée), alors que la prise associée de spironolactone est majorée 29,5% (le double de l'utilisation sans bêtabloquant). Egalement faible association avec un digitalique (15% contre 37% sans). Par contre, excellente association avec un IEC (70%), auquel on ajoute l'utilisation d'un ARA II (18%), en attendant l'AMM des ARA II dans l'IC !

G	F	H	>78	<78	<63	HTA	IC	V	R	A	I	FA	D	IR
35	33	36	18	42	53	54	52	9,5	14	15,5	23	16,5	19	15
a<30	a<50	a>50	i<30	i<50	i>50								FEi	FEa
53	37,5	30	52	31,5	21								35,1	47,2
T	H	AI	Di	IEC	ARA	BB	N	Déf	PM	AVK	AG	AA		
15	51	29,5	15	70,5	18	100	23	1,5	7 ; 5	27,5	50,5	17		

Distribution en % des patients sous bêtabloquants

9.5.5 Dérivés nitrés

25% de traitements par dérivés nitrés, chiffre similaire à celui de l'enquête du CNCF: répartition équitable au niveau des sexes, mais majoration de traitement avec l'âge (11% avant 63 ans à 38% après 78 ans)

Deux remarques sur ce qui se dégage du traitement: Les dérivés nitrés sont le traitement de l'étiologie ischémique de l'IC (42% des patients coronariens contre 13,5% des patients non coronariens. Secundo, c'est le traitement des patients âgés (38% après 78 ans contre 11% avant 63 ans). Avec une relation entre les deux propositions ! Il en va de même pour le traitement par antiagrégant plaquettaire et de sa relation avec les coronaropathies (37,5% contre 17,5%).

Comme remarque complémentaire, on notera que les patients avec une intoxication éthylique sont peu traités par dérivés nitrés, tout comme les patients porteurs d'une cardiomyopathie I.

G	F	H	>78	<78	<63	HTA	IC	V	R	A	I	FA	D	IR
25	26	24,5	38	20	11	62	69	12,5	16,5	6	10,5	21,5	21,5	14,5
a<30	a<50	a>50	i<30	i<50	i>50								FEi	FEa
26,5	30,5	19	20,5	29	19								38,5	48,2
T	H	AI	Di	IEC	ARA	BB	N	Déf	PM	AVK	AG	AA		
12,5	65	15,5	31	73	14,5	31	100	1	6	21,5	57,5	18,5		

Distribution en % des patients sous dérivés nitrés et apparentés.

9.5.6 Traitement anticoagulant et antiplaquettaire

32% de traitement par AVK, et 39% de patients sous antiagrégants plaquetitaires, chiffres voisins de l'enquête du CNCF (respectivement 29,5% et 31%).

Pour le traitement anticoagulant, on note une légère augmentation de traitement en cas d'IC droite, et pour les étiologies on peut noter avec une certaine surprise une moindre proportion de cardiopathie ischémique (25,5%), mais plutôt des cardiopathies valvulaires (58%) et rythmiques (56%). Les traitements associés sont donc les digitaliques (54,5%), mais seulement un peu plus d'un tiers de traitement antiarythmique, 40% de diurétiques de l'anse.

Pour le traitement antiagrégant, on note la moindre proportion de dysfonction diastolique (prépondérance de patients hypertendus...), alors que, bien entendu l'étiologie ischémique est fortement représentée (69,5%). Les traitements associés comportent des dérivés nitrés (58%), des IEC en moindre proportion (40%), mais un taux faible de digitaliques (20,5%), traitement lié à l'ACFA et donc sous anticoagulant.

G	F	H	>78	<78	<63	HTA	IC	V	R	A	I	FA	D	IR
32	32	31,5	35	31,5	26	60	33,5	38,5	37,5	11,5	24,5		13	10
a<30	a<50	a>50	i<30	i<50	i>50								FEi	FEa
43,5	29,5	32,5	37	28	32,5								38,5	50,7
T	H	AI	Di	IEC	ARA	BB	N	Déf	PM	AVK	AG	AA		
7,5	78	16,5	50	73	10,5	30,5	17		11,5	100	15	26		

Distribution en % des patients sous anticoagulants.

G	F	H	>78	<78	<63	HTA	IC	V	R	A	I	FA	D	IR
39	33,5	43,5	35	41,5	40,5	57,5	74,5	12	13,5	6,5	15,5		19	10
a<30	a<50	a>50	i<30	i<50	i>50								FEi	FEa
30	46,5	32,5	38	46	21								37,3	47,4
T	H	AI	Di	IEC	ARA	BB	N	Déf	PM	AVK	AG	AA		
15,5	53,5	19,5	15,5	74	13	45	37,5		4,5	12	100	21		

Distribution en % des patients sous antiagrégants plaquettaires.

9.5.7 Traitement antiarythmique

23% de la population des patients en IC de cette étude sont sous antiarythmiques; là encore, le chiffre est avoisinant de celui du CNCF (18%). Il existe une faible majorité d'hommes (26% contre 19,5). On note donc une majorité de cardiopathie rythmique (35,5%)

L'essentiel du traitement antiarythmique est représenté par l'amiodarone (71%), malgré les doutes sur la caution à apporter aux études réalisées sur la molécule dans l'IC, et les résultats obtenus avec le défibrillateur implantable (surtout par faute de moyens financiers !).

A noter 18% de patients sous nadolol, bêtabloquant essentiellement antiarythmique (hors AMM pour le traitement de l'IC).

On notera également une persistance des troubles du rythme supraventriculaires (essentiellement une ACFA) dans 15% des cas de patients traités par un antiarythmique.

Enfin on signalera la faible association avec le traitement anticoagulant (26%).

G	F	H	>78	<78	<63	HTA	IC	V	R	A	I	FA	D	IR
23	19,5	26	21	25	21	63,5	38,5	20,5	33	11,5	24	16	17	13,5
a<30	a<50	a>50	i<30	i<50	i>50								FEi	FEa
23,5	23	23,5	28,5	20	23								37,4	50,9
T	H	AI	Di	IEC	ARA	BB	N	Déf	PM	AVK	AG	AA		
13,5	62,5	19,5	24	82	8	26	20,5	1	7	36,5	35	100		

Distribution en % des patients sous traitement antiarythmique.

9.5.8 Traitement non médical

A noter pour l'anecdote, les quelques patients porteurs d'un stimulateur cardiaque (8%): 31 patients dont 4 ayant une indication posée pour insuffisance cardiaque chronique. Il existe une certaine prédisposition pour les cardiomyopathies obstructives (39% d'entre elles), et les cardiopathies rythmiques (32%). Par contre, pour les traitements associés, on note une baisse des IEC (seulement 55%) alors que les diurétiques sont fortement utilisés (80%). Pas de signification à en donner compte tenu de l'étroitesse de l'échantillon.

Quant au défibrillateur implantable, seuls deux patients en bénéficient, porteurs d'une cardiopathie ischémique avec troubles rythmiques ventriculaires, dont un sans traitement antiarythmique associé à la date de clôture de l'étude.

9.5.9 Divers

On peut noter que 23% des patients prennent un inhibiteur des canaux calciques, pour HTA ou cardiopathie ischémique, puisqu'il s n'ont pas d'AMM dans le traitement de l'IC chronique (dihydropyridines exclusivement, sans effet délétère sur l'évolution de la maladie). Le chiffre semble supérieur à celui du CNCF (12%).

10 CONCLUSION

L'insuffisance cardiaque est une pathologie grave, invalidante et de mauvais pronostic. Elle nécessite actuellement la collaboration entre cardiologue et médecin généraliste, mais aussi d'autres intervenants du système de santé, tant au niveau social qu'économique. Mais avant tout, c'est le patient et son entourage qui sont le centre du système, et on ne peut plus, à l'heure actuelle, les tenir éloignés des connaissances, sachant que une meilleure éducation est un gage de réussite du traitement.

L'insuffisance cardiaque chronique est un trouble de la fonction cardiaque qui entraîne une diminution de l'approvisionnement en sang de l'organisme. C'est une maladie polymorphe, aboutissement de différentes dysfonctions cardiaques, dont les principales sont actuellement la maladie coronarienne et l'HTA.

Les étiologies sont ainsi classées selon le mécanisme physiopathologique qui les implique:

- Faiblesse de la contraction: primaire dans la maladie coronarienne, les myocardites, cardiomyopathies dilatées; secondaire, par carence d'apport en O₂, dans les anémies et les maladies pulmonaires.
- Augmentation de la tension pariétale, par surcharge en volume (augmentation de la précharge) dans les cardiopathies valvulaires par insuffisance et les cardiopathies avec shunt; surcharge en pression (augmentation de la postcharge) en cas d'HTAP, de rétrécissement valvulaire aortique ou pulmonaire, de CMO.
- Troubles de la fonction diastolique par gêne au remplissage, dans le rétrécissement mitral, les péricardites et tamponnade
- Troubles du rythme cardiaque avec retentissement hémodynamique réalisant une véritable cardiomyopathie rythmique.

Suivant les derniers éléments épidémiologiques publiés, on sait que la mortalité ajustée sur l'âge ne diminue pas, mais il n'existe pas de références bibliographiques en faveur d'une augmentation de mortalité (absence de référence dans le texte des recommandations européennes sur le traitement de l'IC chronique).

Les méthodes diagnostiques sont nombreuses; il y a d'abord les signes cliniques, souvent difficiles à mettre en évidence, subjectifs et avec une faible valeur prédictive, ainsi qu'une forte variabilité inter observateurs. L'ECG peut objectiver des signes non spécifiques de l'IC chronique (valeur contributive uniquement par comparaison des différents tracés), ou des signes liés à la mauvaise tolérance hémodynamique (tachycardie sinusale de repos ou apparition d'une tachycardie atriale). La radiographie pulmonaire retrouve des anomalies de la silhouette cardiaque, de la déformation de l'ombre cardiaque à l'anévrysme du VG ou aux calcifications péricardiques. La biologie permet surtout de surveiller la bonne tolérance du traitement médicamenteux (kaliémie et créatininémie), avec un accent mis sur les risques d'hypovolémie et de déshydratation. Le test «Gold standard» est actuellement hormonal: le dosage du peptide natriurétique BNP est un marqueur simple mais actuellement pas d'un usage routinier; de plus les valeurs seuils pertinentes restent encore floues, et le coût encore élevé. L'échocardiographie est importante pour le diagnostic, permettant de visualiser la fonction systolique du VG et de préciser éventuellement l'étiologie; à noter que l'appréciation visuelle de la fonction systolique est observateur dépendante et non reproductible, et que l'appréhension de la fonction diastolique est inutilisable. Les tests mesurant la fonction pulmonaire, comme la capacité vitale forcée, sont des marqueurs de sévérité de l'atteinte et dépendent de l'état bronchitique du patient. Le test d'effort maximal, s'il est normal chez un patient non traité exclut une IC, mais pas une dysfonction asymptomatique du VG. La mesure de la différence artérioveineuse en O₂, méthode invasive n'est pas utilisée de façon standard. Dans les autres méthodes invasives, le cathétérisme cardiaque droit n'est utile qu'en cas d'indication de transplantation, pour s'assurer de la non fixité d'une HTAP, mais pas en routine pour adapter la thérapeutique médicale. Enfin l'étude de la variabilité sinusale

est pauvre en données de la littérature pour ce qui est de l'existence de perturbations dans les cardiomyopathies dilatées asymptomatiques ; la valeur prédictive de l'analyse spectrale, avec baisse des basses fréquences permettrait d'identifier les sujets à risque de mort subite.

Le préalable à l'établissement de la stratégie thérapeutique fait intervenir plusieurs points, dont:

- L'identification de l'IC chronique, c'est à dire préciser l'étiologie ou le facteur prédominant si plusieurs causes sont intriquées, rechercher des facteurs favorisants.
- L'identification du terrain, âge du patient, contexte socioprofessionnel, état rénal et hépatique.
- La hiérarchisation des priorités, à savoir le traitement en priorité des symptômes, ou l'amélioration du pronostic, la modification de l'histoire naturelle de la maladie.

Le traitement de cette insuffisance cardiaque chronique aura donc pour but de faire diminuer les pré- et post charges et d'augmenter la force de contraction. Si l'idéal est d'atteindre tous les buts en un même temps, il est cependant parfois nécessaire de privilégier l'amélioration des symptômes au détriment de la survie, ou de prévenir la mort subite (utilisation d'un défibrillateur implantable ou de bêtabloquant) pour un effet symptomatique moindre.

Il faut donc s'orienter vers un choix de traitements médicaux essentiels pour le patient. D'abord par la correction, si elle est possible, de l'étiologie de cette IC (cardiopathie hypertensive par la normalisation des chiffres tensionnels sur l'ensemble du nyctémère, cardiopathie ischémique par le traitement médical, mais aussi et surtout par la revascularisation si celle-ci apporte un intérêt fonctionnel, correction chirurgicale d'une valvulopathie, traitement d'un trouble rythmique rapide, d'un diabète).

Il faut utiliser ensuite, après avoir envisagé le traitement de la maladie causale, des mesures générales hygiéno-diététiques, un traitement médical, fondé actuellement sur l'utilisation de quelques classes thérapeutiques (diurétiques, IEC, bêtabloquants, digitaliques, voire dérivés nitrés et drogues cardiotoniques...), un traitement « instrumental » (angioplastie endocoronaire, stimulateur cardiaque, défibrillateur automatique implantable...), et chirurgical (transplantation cardiaque et cœur artificiel). Nous ne reviendrons pas sur les différents axes thérapeutiques, déjà amplement développés précédemment.

Malgré les progrès réalisés tant dans la connaissance des phénomènes physiopathologiques qui régissent l'apparition et l'évolution de l'insuffisance cardiaque chronique, tant dans le traitement des patients, quel que soit le stade évolutif de la maladie, et du point de vue médical et chirurgical, c'est une pathologie qui est et restera encore longtemps grave et coûteuse en termes de Santé Publique.

Les perspectives d'avenir restent multiples. Un traitement médical de plus en plus ciblé sur des axes de recherche que sont la lutte contre le remodelage et le maintien de la trophicité musculaire cardiaque. Un traitement parachirurgical où l'assistance implantée, voire paracorporelle semble permettre de fonder de grands espoirs. Enfin, que dire des thérapies cellulaire et génique qui n'en sont qu'à leurs balbutiements.

On sait également que l'insuffisance cardiaque chronique est une pathologie fréquente du sujet âgé, mais son étiologie est plus difficile à mettre en évidence, souvent moins bien recherchée. L'IC diastolique augmente avec l'âge, en fonction de l'augmentation de la rigidité artérielle (augmentation du différentiel de pression artérielle). L'HTA entraîne une hypertrophie ventriculaire gauche et une diminution de la pression diastolique, favorisant ainsi l'ischémie myocardique, tout facteur perturbant la relaxation du VG et expliquant l'IC diastolique. Il est également primordial de rechercher des facteurs de co-morbidité et des interactions médicamenteuses (patient souvent polymédiqué). Le traitement en reste difficile, et les recommandations spéculatives. En théorie, les bêtabloquants, grâce à la bradycardie

qu'ils occasionnent, augmentent le temps de diastole, donc la perfusion coronaire, jouant donc un rôle anti-ischémique. Les vasodilatateurs (IEC, dérivés nitrés, ...) améliorent la rigidité artérielle. La prudence reste de mise pour les diurétiques et les dérivés nitrés en cas de congestion pulmonaire, et les alphabloquants restent contre indiqués car pourvoyeur d'IC.

Les recommandations européennes préconisent un même traitement chez les sujets âgés et les sujets jeunes, mais en pratique il convient de rester prudent quant aux posologies (IEC et anti-aldostérone, bêtabloquant).

L'élaboration des recommandations européennes permet d'obtenir un bénéfice double: l'optimisation et l'homogénéisation du diagnostic et du traitement de l'IC chronique. Les pratiques françaises sont proches de ces recommandations, en dehors de la non utilisation de certaines molécules (diurétiques, hydralazine...), ou de la sous utilisation d'autres (bêtabloquant, warfarine...).

Enfin, on peut conclure que la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique, pathologie sévère engageant plus ou moins rapidement le pronostic fonctionnel (morbidité) et vital (mortalité), est de plus en plus complexe, avec des stratégies diverses, médicale, instrumentale ou chirurgicale, nécessitera dans un proche avenir le recours à des centres spécialisés ou à des réseaux de soins, voire l'association des deux.

Travail personnel

En ce qui concerne la population de patients en insuffisance cardiaque chronique du bassin sanitaire lunévillois, le traitement de cette pathologie suit les récentes recommandations européennes:

Près de 75% de patients sous IEC, et 80% de patients avec une FEVG < 30%. Il faut y rajouter 12% de patients sous antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (intolérance aux IEC, traitement antihypertenseur, en attendant l'extension d'AMM). C'est un chiffre équivalent à la moyenne nationale du CNCF, mais il reste encore une marge de progression... Il existe 33% d'association avec un traitement bêtabloquant, ce qui est bien supérieur à la moyenne du CNCF (25%). Pour les posologies, la majorité des patients est sous une dose journalière standard (63%), mais on note tout de même plus de 20% des patients sous forte dose. A noter également un fort lien au traitement diurétique (68%).

35% de patients sont sous bêtabloquants, chiffre comparable avec la moyenne nationale. Mais 46% de patients avec une FEVG < 30%, ce qui est bien supérieur à la moyenne nationale (36%).

Pour les diurétiques, 70% des patients sont traités dans le sous-groupe FEVG < 30%, et 74% des patients du sous-groupe le plus âgé, ce qui, contrairement à l'enquête nationale, suggère une relation avec l'âge des patients, et, peut-être une moins bonne prise en charge (plus de décompensation, IC diastolique sous-évaluée ?).

Pour ce qui est de la spironolactone le chiffre est comparable à la moyenne nationale (20%).

En ce qui concerne les digitaliques, seulement 29% de patients sont traités avec cette classe thérapeutique, chiffre inférieur à la moyenne nationale (37%). Un lien important étant noté avec l'ACFA (55%), chiffre inférieur à la moyenne nationale (67%). Enfin l'association avec les bêtabloquants est de 18%, chiffre conforme à la moyenne nationale.

En dehors du traitement médical il faut souligner que cette population âgée (l'âge moyen est de 72,7 ans, avec près de 63% de patients de plus de 70 ans) ne représente que 0,75 hospitalisation/patient, et ceci du diagnostic de la maladie jusqu'à la clôture de l'enquête (soit une ancienneté moyenne de près de 70 mois).

Enfin, on peut également souligner que la prise en charge ambulatoire représente un total de 5277 consultations, soit une moyenne de 13,7 consultations/patient. Ce qui correspond à une consultation tous les 4 mois et demi, chiffre qui peut paraître important dans l'absolu, mais qui doit être replacé à côté de celui des hospitalisations. Ainsi, on s'aperçoit que l'augmentation (modérée !) des consultations auprès d'un spécialiste semble aller dans le sens

d'une baisse de la morbidité (en faisant abstraction de la mortalité des patients survenue jusqu'à ce jour).

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique, pathologie grave, au pronostic souvent sombre, doit passer par une prise en charge probablement centrée sur la consultation spécialisée, et de toute manière suivre les pratiques des recommandations européennes, qui reposent sur le traitement essentiellement médical. Ce traitement médical est centré actuellement sur l'axe neuro-hormonal total (association de l'ensemble des classes thérapeutiques actives sur l'évolution péjorative de la pathologie), avec d'excellents résultats en termes de morbi-mortalité.



11 BIBLIOGRAPHIE



- ¹ Cohn J.N.
Cardiac failure: a revised paradigm.
J. Card. Fail. 1998 ; 4 :6
-12.
- ² The Criteria Committee of the New York Heart Association.
Diseases of the heart and blood vessels; nomenclature and criteria for diagnosis.
In : Diseases of the heart and blood vessels.
Boston 6th Ed. Little, Brown and Co.
1964 ; 114.
- ³ Goldman L., Hashimoto B., Cook E.F., et al.
Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantage of a new specific activity scale.
Circulation 1981 ; 64 :1227-1234.
- ⁴ Lee T., Shammash J.B., Ribeiro J.P., et al.
Estimation of maximal oxygen uptake from clinical data: performance of the specific activity scale.
Am. Heart J. 1988 ; 115 :203-204.
- ⁵ Briançon S., Alla F., Mejat E., et al.
Adaptation transculturelle et validation des questionnaires de Goldman, du Minnesota, et de Dukes.
Arch. Mal. Cœur 1997 ; 90 :1577-1585.
- ⁶ Varani E., Casella G., Magnani G., et al.
The clinical evaluation of the severity of chronic heart failure: a comparison between the NYHA functional class and the Goldman scale.
Cardologia 1990 ; 35 :651-656.
- ⁷ Gibelin P., Dadoun-Dybal M., Morand P.
Classification fonctionnelle de l'insuffisance cardiaque.
Arch. Mal. Cœur 1993 ; 86 :19-33.
- ⁸ Cohen-Solal A., Caviezel B., Laperche T., et al.
Analyse critique des échelles de qualité de vie en cardiologie: application à l'insuffisance cardiaque.
Arch. Mal. Cœur 1994 ; 87 :71-77.
- ⁹ Rector S.T., Kubo S.H., Cohn J.N.
Validity of the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo.
Am. J. Cardiol. 1993 ; 71 :1106-1107.

-
- ¹⁰ Gillette P.C., Smith R.T., Garson A.J.
Chronic supraventricular tachycardia. A curable cause of congestive cardiomyopathy.
J.A.M.A. 1985 ; 253 :391-392.
- ¹¹ Fénelon G., Winjs W., Brugada P.
Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications.
P.A.C.E. 1996 ; 19 :95-100.
- ¹² Packer D.L., Bardy G., Worley S.J., et al.
Tachycardia induced cardiomyopathy. A preversible form of left ventricular dysfunction.
Am. J. Cardiol. 1986 ; 57 :563-570.
- ¹³ Stevenson W.G., Stevenson L.W., Middlekauff H.R., et al.
Improving survival for patients with advanced heart failure. A study of 737 consecutive patients.
J. Am. Coll. Cardiol. 1995 ; 26 :1417-1423.
- ¹⁴ 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 : 1429-1435.
- ¹⁵ CIBIS II Investigators and Committees
The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized study.
Lancet 1999; 353 :9-13
- ¹⁶ Clark A.L., Sparrow J.L., Coats A.J.
Muscle fatigue and dyspnea in chronic heart failure: two sides of the same coin ?
Eur. Heart J. 1995 ; 16 :49-52.
- ¹⁷ Joudeau G., Beauvais F., Dubourg O., et al.
Exercise limitation in heart failure: respective role of the heart and the periphery.
Heart Fail. 1999 ; 15 :5-16.
- ¹⁸ Gibelin P., Aumont M.C., Aupetit J.F.
Evaluation d'une échelle d'activité spécifique française de l'insuffisance cardiaque chronique.
Arch. Mal. Cœur 1999 ; 92 :1175-1180.
- ¹⁹ Harrington D., Coats A.
Mechanisms of exercise intolerance in heart failure.
Curr. Opin. Cardiol. 1997 ; 12 :224-230.
- ²⁰ Metra M., Nodari S., d'Aiola A., et al.
Cardiac hemodynamic response to exercise in heart failure.
Heart Fail. 1999 ; 15 :16-29.
- ²¹ Paulus W.
Diastolic function during exercise in systolic and diastolic heart failure.
Heart Fail. 1999 ; 15 :29-39.

-
- ²² Cohen-Solal A., Logeart D., Tabet J.Y., et al.
Circulations musculaires périphériques dans l'insuffisance cardiaque.
In : Insuffisance cardiaque
J.P. Bounhoure, ed. Doin pub.
1999 ; 103-111.
- ²³ Wilson J.R., Rayes J.
Dissociation between exertional symptoms and circulatory function in patients with heart failure.
Circulation 1995 ; 92 :47-53.
- ²⁴ Drexler H.
Changes in the peripheral circulation in heart failure.
Curr. Opin. Cardiol. 1995 ; 10 :268-273.
- ²⁵ Davie A.P., Francis C.M., Mc Murray J.J.V., et al.
Value of the E.C.G's in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction.
Br. Med. J. 1996 ; 313 :300-301.
- ²⁶ Bareiss P., Roul G., Facello A.
Insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée.
Arch. Mal. Cœur 1991 ; 84 :321-327.
- ²⁷ Litwin S., Grossman W.
Diastolic dysfunction as a cause of heart failure.
J. Am. Coll. Cardiol. 1993 ; 22 :49-55.
- ²⁸ Kitzman D.W., Gardin J.M., Gottdiener J.J., et al.
Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age.
CHS Research Group (Cardiovascular Heart Study).
Am. J. Cardiol. 2001 ; 87 :413-419.
- ²⁹ Brutsaert D.L., Sys S.V., Gillebert T.C.
Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications.
J. Am. Coll. Cardiol. 1993 ; 22 :318-325.
- ³⁰ Garcia M.J., Thomas J.D., Klein A.L.
New doppler-echocardiographic applications for the study of diastolic function.
J. Am. Coll. Cardiol. 1998 ; 32 :865-875.
- ³¹ European Study Group on Diastolic Heart Failure.
How to diagnose diastolic heart failure ?
Eur. Heart J. 1998 ; 19 :990-1003.
- ³² Mirade A., Tribouloy C., Peltier M., et al.
Echo-doppler et fonction ventriculaire gauche.
In : Insuffisance Cardiaque
J.P. Bounhoure. éd. Doin pub.
1999 ; 55-81.

- ³³ Cigarroa C.G., De Filippi C.R., Brickner M.E., et al.
Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization.
Circulation 1993 ; 88 :430-436.
- ³⁴ Kaul S.
Dobutamine echocardiography for determining myocardial viability after reperfusion.
Am. J. Cardiol. 1993 ; 72 :124-130.
- ³⁵ Sohn D.W., Chai I.H., Lee D.J., et al.
Assessment of mitral annulus velocity by Doppler-tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function.
J. Am. Coll. Cardiol. 1997 ; 30 :474-480.
- ³⁶ Bonow R.O., Dilsizian V.
Thallium 201 and Technetium 99m sestamibi for assessing viable myocardium.
J. Nucl. Med. 1992 ; 33 :815-818.
- ³⁷ Merlet P., Valette H., Dubois-rande J.L., et al.
Prognostic value of cardiac MIBG imaging in patients with heart failure.
J. Nucl. Med. 1992 ; 33 :471-477.
- ³⁸ Schelbert H.R.
Magnetic resonance imaging, computed tomography, and positronemission tomography in heart failure.
In: *Heart Failure. Scientific Principles and Clinical Practice*
Poole-Wilson P.A., Colucci W.S., Massie B.M., Chatterjee K., Coats A.J.S. Eds. Churchill-Livingstone pub. New York
1997; 505-522.
- ³⁹ Aupetit J.F.
Apports de la mesure des échanges gazeux respiratoires au cours de l'exercice à l'évaluation de l'insuffisance cardiaque chronique.
In : *Insuffisance Cardiaque*
J.P. Bounhoure. ed. Doin pub.
1999 ; 83-92.
- ⁴⁰ Opasich C., Pinna G.D. Bobbio M., et al.
Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient.
J. Am. Coll. Cardiol. 1998 ; 31 :766-775.
- ⁴¹ Cohen-Solal A., Bennessiano J., Himbert D., et al.
Comparison of oxygen uptake during bicycle exercise in patients with heart failure and normal subjects.
J. Am. Coll. Cardiol. 1990 ; 16 :80-85.
- ⁴² Gibelin P.
Chez quels insuffisants cardiaques faut-il explorer la VO₂ ? Quels résultats en attendre ?
Arch. Mal. Cœur 1995 ; 89 :21-23.

-
- ⁴³ Remme W.J., Swedberg K.
pour la Société Européenne de Cardiologie.
Recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.
Arch. Mal. Cœur 2002 ; 95 :5-53.
- ⁴⁴ Dao Q., Krishnaswamy P., Kazanegra R., et al.
Utility of B-Type Natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting.
J. Am. Coll. Cardiol. 2001 ; 37 :379-385.
- ⁴⁵ Saul J.P., Arai Y., Berger R.D., et al.
Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis.
Am. J. Cardiol. 1988 ; 61 :1292-1299.
- ⁴⁶ Galinier M., Pathack A., Fourcade J., et al.
Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor for sudden death in chronic heart failure.
Eur. Heart J. 2000 ; 21 :435-437.
- ⁴⁷ La Rovere M.T., Bigger J.T.Jr., Marens F.I., et al.
Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction to total cardiac mortality after myocardial infarction.
Lancet 1998 ; 351 :478-484.
- ⁴⁸ Casolo G., Belli E., Taddei T., et al.
Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure.
Am. J. Cardiol. 1989 ; 64 :1162-1167.
- ⁴⁹ Van Hoogenhuyze D., Weinstein N., Martin G., et al.
Reproductibility and relation to mean heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease.
Am. J. Cardiol. 1991 ; 68 :1668-1676.
- ⁵⁰ Casolo G.C., Stroder P., Sulla A., et al.
Heart rate variability and functional severity of congestive heart failure secondary to coronary artery disease.
Eur. Heart J. 1995 ; 16 :360-367.
- ⁵¹ Yi G., Goldman J.H., Keeling P.G., et al.
Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to disease severity and prognosis.
Heart 1997 ; 77 :108-114.
- ⁵² Kienzle M.G., Ferguson D.W., Birkett C.L., et al.
Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure.
Am. J. Cardiol. 1992 ; 69 :761-767.

-
- ⁵³ Ponikowski P., Anker S.D., Chua T.P., et al.
Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy.
Am. J. Cardiol. 1997 ; 79 :1645-1650.
- ⁵⁴ Nolan J., Batin P.D., Andrews R., et al.
Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the U.K. Heart Study.
Circulation 1998 ; 98 :1510-1516.
- ⁵⁵ Szabo B.M., van der Veldhuisen D.J., Man in't Veld A.J., et al.
Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischaemic dilated cardiomyopathy.
Am. J. Cardiol. 1997 ; 79 :978-980.
- ⁵⁶ Gibelin P., Dadoun-Dybal M., Morand P.
Variabilité sinusale dans l'insuffisance cardiaque chronique. Influence de la gravité et de l'étiologie.
Arch. Mal. Cœur 1994 ; 87 :1207-1211.
- ⁵⁷ Peterson J.T., Hallek H, Johnson L., et al.
Matrix metalloproteinase inhibition attenuates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of progressive heart failure.
Circulation 2001 ; 103 :2303-2309.
- ⁵⁸ Katz A.M.
Evolving concepts of heart failure: cooling furnace, malfunctioning pump, enlarging muscle.
Part I.
J. Card. Fail. 1997 ; 3 :319-334.
- ⁵⁹ Anversa P.
Myocyte death in the pathological heart.
Circ. Res. 2000 ; 86 :121-124.
- ⁶⁰ Feldman A.M., Combes A., Wagner D., et al.
The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure.
J. Am. Coll. Cardiol. 2000 ; 35 :537-544.
- ⁶¹ Bozkurt B., Torre-Amione G., Warren M.S., et al.
Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure.
Circulation 2001 ; 103 :1044-1047.
- ⁶² Cesseli D., Jakoniuk I., Barlucchi L., et al.
Oxidative stress-mediated cardiac cell death is a major determinant of ventricular dysfunction and failure in dog dilated cardiomyopathy.
Circ. Res. 2001 ; 89 :279-286.

-
- ⁶³ Mann D.L.
Mechanisms and models in heart failure.
Circulation 1999 ; 109 :999-1008.
- ⁶⁴ Packer M.
How should physicians view heart failure ? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease.
Am. J. Cardiol. 1993 ; 71 :3-11.
- ⁶⁵ Smith R.F., Johnson G., Ziesche S. et al.
For the V He FT VA Cooperative Studies Group.
Functional capacity in heart failure. Comparison of methods of assessment and their relation to other indexes of heart failure.
Circulation 1993 ; 87 :88-93.
- ⁶⁶ Kiowski W., Sutsch G., Huntzicker P., et al.
Evidence for endothelin-1 mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure.
Lancet 1995 ; 346 :732-736.
- ⁶⁷ Francis G.S., Goldsmith S.R., Levine T.B., et al.
The neurohumoral axis in congestive heart failure.
Ann. Intern. Med. 1984 ; 101 :370-377.
- ⁶⁸ Mann D.L.
The effect of tumor necrosis factor-alpha on cardiac structure and function : a tale of two cytokines.
J. Card. Fail. 1996 ; 2 :165-172.
- ⁶⁹ Pfeffer M.A., Braunwald E.
Ventricular remodeling after myocardial infarction : experimental informations and clinical implications.
Circulation 1990 ; 81 :1161-1172.
- ⁷⁰ Cohn J.N.
Structural basis for heart failure :ventricular remodeling and its pharmacological inhibition.
Circulation 1995 ; 91 :2504-2507.
- ⁷¹ Creager M.A., Faxon D.P., Cutler S.S., et al.
Contribution of vasopressin to vasoconstriction in patients with congestive heart failure : comparison with the renin-angiotensin system and the sympathetic system.
J. Am. Coll. Cardiol. 1986 ; 4 :758-765.
- ⁷² Ebert T., Cowley A.W., Skelton M.
Vasopressin reduces cardiac function and augments cardiopulmonary baroreflex resistance increases in man.
J. Clin. Invest. 1986 ; 77 :1136-1142.
- ⁷³ Goldsmith S.R., Francis G.S., Cowley A.W.
Increased plasma arginin-vasopressin levels in patients with congestive heart failure.
J. Am. Coll. Cardiol. 1983 ; 1 :1385-1360.

-
- ⁷⁴ Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S., et al.
A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells.
Nature 1988 ; 332 :411-415.
- ⁷⁵ Mc Murray J.J., Ray S.G., Abdullah I., et al.
Plasma endothelin in chronic heart failure.
Circulation 1992 ; 85 :1374-1379.
- ⁷⁶ Kiowsky W., Sutsch G., Hunzicker P., et al.
Evidence of endothelin-1 mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure.
Lancet 1995 ; 346 :732-736.
- ⁷⁷ Sakai S., Miyauchi T., Kabayachi M., et al.
Inhibition of myocardial endothelin pathway improves long-term survival in heart failure.
Nature 1996 ; 384 :353-355.
- ⁷⁸ Pousset F., Isnard R., Lechat P., et al.
Pronostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure.
Eur. Heart J. 1997 ; 18 :254-258.
- ⁷⁹ Sutsch G., Bartel O., Richenbacher P., et al.
Regulation of aldosterone secretion in patients with chronic congestive heart failure by endothelin.
Am. J. Cardiol. 2000 ; 85 :973-976.
- ⁸⁰ Kaddoura S., Poole-Wilson P.A.
Endothelin-1 in heart failure: a new therapeutic target
Lancet 1996 ; 348 :418-419.
- ⁸¹ Del Monte F., Harding S.E., Dec G.W., et al.
Targeting phospholamban by gene transfer in human heart failure.
Circulation 2002 ; 105 :904-907.
- ⁸² De Bold A.J., Borenstein H.B.
A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial cells.
Life Sci. 1981 ; 28 :89-94.
- ⁸³ Wei C.M., Heublein D.M., Parella M.A., et al.
Natriuretic peptide system in human heart failure.
Circulation 1993 ; 88 :1004-1009.
- ⁸⁴ Lerman A., Gibbons R.I., Rodeheffer R.L., et al.
Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left ventricular dysfunction.
Lancet 1993 ; 341 :1105-1109.
- ⁸⁵ Dzau V.J., Schwartz S.L., Creager M.A.
The role of prostaglandine in the pathophysiology and therapy of congestive heart failure.
Heart Fail. 1986 ; 2 :6-13.

- ⁸⁶ Dzau V.J., Packer M., Lilly L.S., et al.
Prostaglandin in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia.
N. Engl. J. Med. 1984 ; 310 :347-352.
- ⁸⁷ Kelly R.A., Balligand J.L., Smith T.W.
Nitric oxide and cardiac function.
Clin. Res. 1996 ; 79 :363-380.
- ⁸⁸ Hare J.M., Colucci W.S.
Role of nitric oxide in the regulation of myocardial function.
Prog. Cardiovasc. Dis. 1995 ; 38 :155-166.
- ⁸⁹ Pinsky D.J., Loi B., Yang X., et al.
The lethal effects of cytokine-induced nitric oxide on cardiac myocytes are blocked by nitric oxide synthase antagonism or transforming growth factor.
J. Clin. Invest. 1995 ; 95 :677-685.
- ⁹⁰ Hirsch A.T., Dzau V.J., Creager M.A.
Baroreceptor function in congestive heart failure : effects on neurohumoral activation and regional vascular resistance.
Circulation 1987 ; 75 :36-48.
- ⁹¹ Ferguson D.W.
Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity.
Am. J. Cardiol. 1992 ; 69 :523-531.
- ⁹² Levine B., Kalman J., Mayer L., et al.
Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure.
N. Engl. J. Med. 1990 ; 323 :236-241.
- ⁹³ Packer M.
Is tumor necrosis factor an important neurohormonal mechanism in chronic heart failure ?
Circulation 1995 ; 92 :1379-1382.
- ⁹⁴ Van Riemsdijk-van Overbeke I.C., Bean C.C., Niesters H.G.M., et al.
The TNF-alpha system in heart failure and after heart transplantation : plasma protein levels, mRNAs expression, soluble receptors and plasma buffer capacity.
Eur. Heart J. 1999 ; 20 :833-840.
- ⁹⁵ Torre-Amione G., Kapadia S., Lee J., et al.
Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart.
Circulation 1996 ; 93 :704-711.
- ⁹⁶ Delargyris E.N., Raymond R.J., Theokarides T.C., et al.
Sites of interleukin-6 release in patients with acute coronary syndrome and in patients with congestive heart failure.
Am. J. Cardiol. 2000 ; 86 :913-918.

- ⁹⁷ Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C., et al.
Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction : a report from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD).
J. Am. Coll. Cardiol. 1996 ; 27 :1201-1206.
- ⁹⁸ Anand I.S., Gurden J., Wander G.S., et al.
Cardiovascular and hormonal effects of calcitonin-gene related peptide in congestive heart failure.
J. Am. Coll. Cardiol. 1991 ; 17 :208-217.
- ⁹⁹ Berry C., Clark A.L.
Catabolism in chronic heart failure.
Eur. Heart J. 2000 ; 21 :521-532.
- ¹⁰⁰ Anker S.D.
Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia.
Circulation 1997 ; 96 :526-534.
- ¹⁰¹ Moriyama Y., Yasue H., Yoshimura M., et al.
Plasma levels of dehydroepiandrosterone sulfate are decreased in patients with chronic heart failure in proportion to the severity.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000 ; 85 :1834-1840.
- ¹⁰² Swan J.L., Walton C., Clark A.L., et al.
Insulin resistance in chronic heart failure.
Eur. Heart J. 1994 ; 15 :1528-1532.
- ¹⁰³ Parsonage W.A., Hetmanski D., Cowley A.J.
Beneficial hemodynamic effects of insulin in chronic heart failure.
Heart 2001 ; 85 :508-513.
- ¹⁰⁴ Dries D.L., Sweitzer N.K., Drazner M.H., et al.
Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the aetiology of left ventricular systolic dysfunction.
J. Am. Coll. Cardiol. 2001 ; 38 :421-428.
- ¹⁰⁵ Toth M.J., Gottlieb S.S.
Plasma leptin concentrations and energy expenditure in heart failure.
Am. J. Cardiol. 1996 ; 77 :1250-1252.
- ¹⁰⁶ Filippatos G.S., Tsilias K., Venetsanou K., et al.
Leptin serum levels in cachectic heart failure patients. Relationship with tumor necrosis factor-alpha system.
Int. J. Cardiol. 2000 ; 76 :117-122.
- ¹⁰⁷ Pousset F., Masson F., Chavirovskaia O., et al.
Plasma adrenomedullin, a new independent predictor of prognosis in patients with chronic heart failure.
Eur. Heart J. 2000 ; 21 :1009-1014.

-
- ¹⁰⁸ Nagaya N., Satoh T., Nishikimi T., et al.
Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure.
Circulation 2000 ; 101 :498-503.
- ¹⁰⁹ Wollaert K.C., Taga T., Saïto M., et al.
Cardiotrophin-1 activates a distinct form of cardiac muscle cell hypertrophy.
J. Biol. Chem. 1996 ; 271 :9535-9545.
- ¹¹⁰ Jougasaki M., Tachibana I., Luckner A., et al.
Augmented cardiac cardiotrophin-1 in experimental congestive heart failure.
Circulation 2000 ; 101 :14-17.
- ¹¹¹ Nasser A., Dietz J.R., Siddigne M., et al.
Effects of kaliuretic peptide on sodium and water excretion in persons with congestive heart failure.
Am. J. Cardiol. 2001 ; 88 :23-29.
- ¹¹² Mc Murray J., Chopra M., Abdullah I., et al.
Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans.
Eur. Heart J. 1993 ; 14 :1493-1498.
- ¹¹³ Belch J.J.F., Budges A.B., Scott N., et al.
Oxygen free radicals and congestive heart failure.
Br. Heart J. 1991 ; 65 :245-248.
- ¹¹⁴ Buttker T.M., Sandström P.A.
Oxidative stress as a mediator to apoptosis.
Immunol. Today 1994 ; 15 :7-10.
- ¹¹⁵ Murell A.C., Francis M., Bromley L.
Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals.
Biochem. 1990 ; 265 :659-665.
- ¹¹⁶ Dhalla A.K., Hill M.F., Singal P.K.
Role of oxidative stress in transition of hypertrophy to heart failure.
J. Am. Coll. Cardiol. 1996 ; 28 :506-514.
- ¹¹⁷ Keith M., Geranmayegan A., Sole M.J., et al.
Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure.
J. Am. Coll. Cardiol. 1998 ; 31 :1352-1356.
- ¹¹⁸ Parker T.G., Parker S.E., Schneider M.D.
Peptide growth factors can provoke «fetal » contractile proteins gene expression in rat cardiac myocytes.
J. Clin. Invest. 1990 ; 85 :507-514.

- ¹¹⁹ Takahashi N., Calderone A., Izzo N.J.Jr., et al.
Hypertrophic stimuli-induced transforming growth factor beta-& expression in rats
ventricular myocytes.
J. Clin. Invest. 1994 ; 94 :1470-1483.
- ¹²⁰ Calderone A., Takahashi N., Izzo N.J., et al.
Pressure-and volume-induced left ventricular hypertrophies are associated with distinct
myocyte phenotypes and differential induction of peptide growth factor mRNAs.
Circulation 1995 ; 92 :2385-2390.
- ¹²¹ Lombardi G., Di Somma C., Marzullo P., et al.
Growth hormone and cardiac function.
Ann. Endocrinol. 2000 ; 61 :16-21.
- ¹²² Fazio S., Cittadini A., Sabatini D., et al.
Growth hormone and heart performance. A novel mechanism of cardiac wall stress regulation
in humans.
Eur. Heart J. 1997 ; 18 :340-347.
- ¹²³ Cittadini A., Stromer H., Katz S.E., et al.
Differential cardiac effects of growth hormone and insuline-like growth factor-1 in the rat. A
combined in vivo and in vitro evaluation.
Circulation 1996 ; 93 :800-809.
- ¹²⁴ Volterrani M., Manelli F., Ciccoira M., et al.
Role of growth hormone in chronic heart failure. Therapeutic implications.
Drugs 2000 ; 60 :711-719.
- ¹²⁵ Monson J.P., Besser G.M.
The potential for growth hormone in the management of heart failure.
Heart 1997 ; 77 :1-2.
- ¹²⁶ Osterziel K., Strohm O., Schuler J.
Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of growth hormone in heart failure.
Lancet 1998 ; 335 :1233-1237.
- ¹²⁷ Bouky F., Berthier F.
Seasonal variations in chronic heart failure hospitalizations and mortality in France.
Circulation 1999 ; 100 :280-286.
- ¹²⁸ Pernenkil R., Vinson J.M.
Course and prognosis in patients > 75 years of age with congestive heart failure, and normal
versus abnormal left ventricular ejection fraction
Am. J. Cardiol. 1997 ; 79 :216-219.
- ¹²⁹ Lindenfeld J., Krouse-Steinrauf H.
Were are all the women with heart failure.
J. Am. Col. Cardiol. 1997 ; 30 :1417-1419.

- ¹³⁰ Brebillat-Perrot B., Donetti J., Terrier de la Chaise A., et al.
Diagnostic value of ventricular stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.
Am. Heart J. 1991 ; 121 :1124-1131.
- ¹³¹ Englund A., Behrens S., Wegscheider K., et al.
Circadian variation of malignant ventricular arrhythmias in patients with ischemic and non ischemic heart disease after cardioverter-defibrillator implantation.
J. Am. Coll. Cardiol. 1999 ; 34 :1560-1568.
- ¹³² Merkra A., Larovere M.T., Piwala G.D., et al.
Prognostic value of arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure : a study in 303 patients.
Eur. Heart J. 1997 ; 18 :3346 (A).
- ¹³³ Cohn J.N., Johnson G.R., Shabetai R., et al.
Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group.
Circulation 1993 ; 6 (V) :15-16.
- ¹³⁴ Opasich C., Pinna G.D., Bobbio R., et al.
Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in individual patient.
J. Am. Coll. Cardiol. 1998 ; 32 :766-775.
- ¹³⁵ Mancini D.M., Eisen H., Kussmaul W., et al.
Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure.
Circulation 1991 ; 83 :778-786.
- ¹³⁶ Szlachcic J., Massie B.M., Kramer B.L., et al.
Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure.
Am. J. Cardiol. 1985 ; 85 :1037-1042.
- ¹³⁷ Franciosa J.A.
Why patients with heart failure die ? hemodynamic and functional determinants of survival.
Circulation 1987 ; 75 :20-27.
- ¹³⁸ Gibelin P., Mondain J.R., Darmon J.P., et al.
Facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque: valeur de la capacité fonctionnelle à l'effort. Consommation maximale d'oxygène, seuil anaérobie.
Arch. Mal. Cœur 1991 ; 84 :1333-1337.
- ¹³⁹ Guyatt G.H., Sullivan M.J., Thompson P.J., et al.
The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure.
Can. Med. Ass. J. 1985 ; 132 :919-923.

- ¹⁴⁰ Ponikowski P., Darrel P.F., Piepolo M.F., et al.
Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance. Marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis.
Circulation 2001 ; 103 : 967-972.
- ¹⁴¹ Roul G., Moulichon M.E., Bareiss P., et al.
Prognostic factors of chronic heart failure in NYHA class II or III :Value of invasive exercise haemodynamic data.
Eur. Heart J. 1995 ; 13 :1387-1398.
- ¹⁴² Franciosa J.A., Ziesche S., Willen M.
Functional capacity of patients with chronic ventricular failure. Relationship of bicycle performance to clinical and hemodynamic characterization.
Am. J. Med. 1979 ; 67 :460-466.
- ¹⁴³ Franciosa J.A., Park M., Levine T.B.
Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performances in heart failure.
Am. J. Cardiol. 1987 ; 47 :33-39.
- ¹⁴⁴ Cintron G., Johnson G., Francis G., et al.
Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure.
Circulation 1993 ; 87 :17-23.
- ¹⁴⁵ Baker B.J., Wilen M.M., Boyd C.M., et al.
Relation of right ventricular ejection fraction to exercise capacity in chronic left ventricular failure.
Am J. Cardiol 1984 ; 54 :596-599.
- ¹⁴⁶ Maddahi J., Berman D., Matsuoka D., et al.
Right ventricular ejection fraction during exercise in normal subjects and in coronary artery disease patients: assessment by multiple-gated equilibrium scintigraphy.
Circulation 1980 ; 62 :133-140.
- ¹⁴⁷ Di Salvo T.G., Mathier M., Semigran M.J., et al.
Preserved right ventricular ejection predict exercise capacity and survival in advanced heart failure.
J. Am. Coll. Cardiol. 1995 ; 25 :1143-1153.
- ¹⁴⁸ Xie G.Y., Berk M.R., Smith M.D., et al.
Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure.
J. Am. Coll. Cardiol. 1994 ; 24 :132-139.
- ¹⁴⁹ Kjekskus J., Pedersen T.R., Olsen A.G., et al.
The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease.
J. Card. Fail. 1997 ; 3 :249-254.

-
- ¹⁵⁰ Kostis J.B., Davis B.R., Cuttler J., et al.
For the SHEP Cooperative Research Group.
Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension.
J.A.M.A. 1997 ; 278 :212-216.
- ¹⁵¹ Guerci A.D., Gerstenblith G., Brinker J.A., et al.
A randomized trial of intravenous tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction with subsequent randomization to elective coronary angioplasty.
N. Engl. J. Med. 1987 ; 317 :1613-1618.
- ¹⁵² Chadda K., Goldstein S., Byington R., et al.
Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure.
Circulation 1986 ; 73 :503-510.
- ¹⁵³ Vantrimpont P., Rouleau J.L., Wun C.C., et al.
For the SAVE Investigators.
Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival And Ventricular Enlargement study.
J. Am. Coll. Cardiol. 1997 ; 29 :229-235.
- ¹⁵⁴ Gottlieb S.S., Skettino S.L., Wolff A., et al.
Effects of B.G. 9719 (CVT-124), an A-1 adenosine receptor antagonist, and furosemid on glomerular filtration rate and natriuresis in patients with congestive heart failure.
J. Am. Coll. Cardiol. 2000 ; 35 :56-59.
- ¹⁵⁵ Colucci W.S., Elkayam U., Horton D.P., et al.
Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group.
N. Engl. J. Med. 2000 ; 343 :246-253.
- ¹⁵⁶ Dickstein K., Manhenke C., Aarsland T., et al.
The effects of chronic, sustained-release moxonidine therapy on clinical and neurohumoral status in patients with heart failure.
Int. J. Cardiol. 2000 ; 75 :167-176.
- ¹⁵⁷ Spinale F.G., Coker M.L., Heung L.J., et al.
A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is up regulated in heart failure.
Circulation 2000 ; 102 :1944-1949.
- ¹⁵⁸ Smolens J.A., Pagani F.D., Bolling S.F.
Mitral valve repair in heart failure.
Eur. J. Heart Fail. 2000 ; 2 :365-371.
- ¹⁵⁹ Taylor S.H.
Refocus on diuretics in the treatment of heart failure.
Eur. Heart J. 1995 ; 16 :7-15.

-
- ¹⁶⁰ Brater D.C.
Diuretic therapy.
N. Engl. J. Med. 1998 ; 339 :387-395.
- ¹⁶¹ Cody R.J., Kubo S.H., Pickworth K.K.
Diuretic treatment for the sodium retention of congestive heart failure.
Arch. Int. Med. 1994 ; 154 :1905-1914.
- ¹⁶² Bayliss J., Narell M., Canepa-Anson R., et al.
Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects introducing diuretics.
Br. Heart J. 1987 ; 57 :17-22.
- ¹⁶³ Ellison D.H.
The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance.
Ann. Intern. Med. 1991 ; 114 :886-894.
- ¹⁶⁴ Dormans T.P., Gerlag P.G.
Combination of high dose furosemide and hydrochlorothiazide in the treatment of refractory congestive heart failure.
Eur. Heart J. 1996 ; 17 :1867-1874.
- ¹⁶⁵ Wilson J.R., Reichek N., Dunkman W.B., et al.
Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man.
Am. J. Med. 1981 ; 70 :234-239.
- ¹⁶⁶ Channer K.S., Richardson M., Brook R., et al.
Thiazides with loop diuretics for severe congestive heart failure.
Lancet 1990 ; i :922-923.
- ¹⁶⁷ Bouvalet J.P., Alfaidy N., Farman N., et al.
Aldosterone intracellular receptors in human heart.
Eur. Heart J. 1995 ; 16 :92-97.
- ¹⁶⁸ Lijnen P., Petros V.
Induction of cardiac fibrosis by aldosterone.
J. Mol. Cell Cardiol. 2000 ; 32 :865-879.
- ¹⁶⁹ Weber K.T., Villareal D.
Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure.
Am. J. Cardiol. 1993 ; 71 :3-11.
- ¹⁷⁰ Muller J.E.
Spironolactone in the management of congestive heart failure.
Am. J. Cardiol. 1990 ; 65 :51-53.
- ¹⁷¹ Struthers A.D.
Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure.
J. Cardiac Fail. 1996 ; 2 :47-54.

- ¹⁷² The RALES Investigators.
Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic heart failure. The Randomized ALdactone Evaluation Study:RALES.
Am. J. Cardiol. 1996 ; 78 :902-907.
- ¹⁷³ Pitt B., Zannad F., Remme W.J., et al.
The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators.
N. Engl. J. Med. 1999 ; 341 :709-717.
- ¹⁷⁴ Pitt B., Remme W., Zannad F., et al.
Morbi-mortalité de l'éplérénone, nouvel antagoniste sélectif de l'aldostérone, chez des patients avec FE abaissée en post infarctus.
N. Engl. J. Med. 2003 ; 348 :1309-1321.
- ¹⁷⁵ Varin R., Mulder P., tamion F., et al.
Improvement of endothelial function by chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure: role of nitric oxide, prostanoïds, oxidant stress, and bradykinin.
Circulation 2000 ; 102 :351-356.
- ¹⁷⁶ Cleland J.G., Dargie H.J., Ball S.G., et al.
Effects of enalapril in heart failure: a double-blind study of effects on exercise performance, renal function, hormones and metabolic state.
Br. Heart J. 1985 ; 54 :305-312.
- ¹⁷⁷ Ehrardt L., Mc Lean A., Ilgenfritz J.V., et al.
For the Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) Study Group.
Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure.
Eur. Heart J. 1995 ; 16 :1892-1899.
- ¹⁷⁸ The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group.
Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild-to-moderate heart failure.
J.A.M.A. 1988 ; 259 :539-544.
- ¹⁷⁹ Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S., et al.
A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure: VHeFT II.
N. Engl. J. Med. 1991 ; 325 :303-310.
- ¹⁸⁰ The SOLVD Investigators.
Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure.
N. Engl. J. Med. 1991 ; 325 :293-302.
- ¹⁸¹ The CONSENSUS Trial Study Group.
Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative north Scandinavian Enalapril Survival Study.
N. Engl. J. Med. 1987 ; 316 :1429-1435.

-
- ¹⁸² Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A., et al.
On behalf of the SAVE Investigators.
Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction : results of the Survival And Ventricular Enlargement trial.
N. Engl. J. Mer. 1992 ; 327 :669-677.
- ¹⁸³ The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators.
Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure.
Lancet 1993 ; 342 :821-828.
- ¹⁸⁴ Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E., et al.
For the TRACE Study Group.
A clinical evaluation of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction.
N. Engl. J. Med 1995 ; 333 :1670-1676.
- ¹⁸⁵ Garg R., Yusuf S.
for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trial.
Overview of randomized trials on angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure.
J.A.M.A. 1995 ; 273 :1450-1456.
- ¹⁸⁶ Richardson A., Bayliss J., Scriven A.J., et al.
Double-blind comparison of captopril alone against frusemide plus amiloride in mild heart failure.
Lancet 1987 ; 2 :709-711.
- ¹⁸⁷ The SOLVD Investigators.
Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions.
N. Engl. J. Med. 1992 ; 327 :685-691.
- ¹⁸⁸ Packer M., Lee W.H., Medina N., et al.
Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril oand enalapril in severe chronic heart failure.
Ann. Intern. Med. 1987 ; 106 :346-354.
- ¹⁸⁹ Packer M., Stanck B., Globits S., et al.
Effects of two different enalapril dosages on clinical, haemodynamic, and neurohumoral response of patients with severe congestive heart failure.
Eur. Heart J. 1996 ; 17 :1223-1232.
- ¹⁹⁰ Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W., et al.
Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group.
Circulation 1999 ; 100 :2312-2318.

- ¹⁹¹ Packer M., Medina N., Yushak M., et al.
Hemodynamic patterns of response during long-term captopril therapy for severe chronic heart failure.
Circulation 1983 ; 68 :803-812.
- ¹⁹² Hall D., Zeitler H., Rudolf W.
Counteraction of the vasodilator effects of enalapril by aspirin in severe heart failure.
J. Am. Coll. Cardiol. 1992 ; 20 :1549-1555.
- ¹⁹³ Al Khadra A.S., Salem D.N., Rand W.M., et al.
Effect of antiplatelet agents on survival in patients with left ventricular systolic dysfunction.
Circulation 1995 ; 92 :665-666.
- ¹⁹⁴ Lee W.H., Packer M.
Pronostic importance of sodium concentration and its modification by angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure.
Circulation 1986 ; 73 :257-267.
- ¹⁹⁵ Murray J.J.
failure to practice evidence based medicine: why do physicians not treat patients with heart failure with angiotensin-converting enzyme inhibitors ?
Eur. Heart J. 1998 ; 19 :15-21.
- ¹⁹⁶ Kermani M., Dua A., Gradman A.H.
Underutilization and clinical benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction.
Am. J. Cardiol. 2000 ; 86 :644-648.
- ¹⁹⁷ Braunwald E.
Angiotensin-converting enzyme inhibitors. A cornerstone of the treatment of heart failure.
N. Engl. J. Med. 1991 ; 325 :351-353.
- ¹⁹⁸ Pitt B., Segal R., Martinez F.A., et al.
On behalf of the ELITE Study Investigators.
Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 years with heart failure (Evaluation of Losartan In The Elderly Study, ELITE).
Lancet 1997 ; 349 :747-752.
- ¹⁹⁸ Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R., et al.
On behalf of the ELITE II Investigators.
Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure : randomized trial. The losartan heart failure survival study ELITE II.
Lancet 2000 ; 355 :1582-1587.
- ²⁰⁰ Cohn J.N., Tognoni G.
For the Valsartan Heart Failure Trial Investigators.
A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure.
N. Engl. J. Med. 2001 ; 345 :1667-1675.

-
- ²⁰¹ Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B., et al.
Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-overall programme.
Published online Sept 1, 2003.
- ²⁰² Granger C.B., Mc Murray J.J.V., Yusuf S., et al.
Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-alternative trial.
Lancet 2003 ;362 :772-776.
- ²⁰³ Mc Murray J.J.V., Ostergren J., Swedberg K., et al.
Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-added trial.
Published online Sept 1, 2003.
- ²⁰⁴ Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N., et al.
For the U.S. Carvedilol Heart failure Study Group.
The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure.
N. Engl. J. Med. 1996 ; 334 :1349-1355.
- ²⁰⁵ Waagstein F., Bristow M.R., Swedberg K., et al.
For the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group.
Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy.
Lancet 1993 ; 342 :1441-1446.
- ²⁰⁶ Lechat P., Jaillon P., Fontaine M.L., et al.
For the CIBIS Investigators and Committees.
A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study.
Circulation 1994 ; 90 :1765-1773.
- ²⁰⁷ CIBIS II Investigators and Committees.
The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial.
Lancet 1999 ; 353 :9-13.
- ²⁰⁸ Pousset F., Copie X., lechat P., et al.
Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure.
Am. J. Cardiol. 1996 ; 77 :612-617.
- ²⁰⁹ Goldstein S., Kennedy H.L., Hall C., et al.
Metoprolol CR/XL in patients with heart failure: a pilot study examining the tolerability, safety, and effect on left ventricular ejection fraction.
Am. Heart J. 1999 ; 138 :1158-1165.
- ²¹⁰ Goldstein S., Hjalmarson A.
The mortality effect of metoprolol CR/XL in patients with heart failure: results of the MERIT-HF Trial.
Clin. Cardiol. 1999 ; 22 :30-35.

-
- ²¹¹ Erdmann E., Lechat P., Verkenne P., et al.
Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patients groups with chronic heart failure.
Eur. J. Heart Fail. 2001 ; 3 :469-479.
- ²¹² The RESOLVD Investigators.
Effects of metoprolol CR/XL in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. The Randomized Evaluation of Strategies fOr Left Ventricular Dysfunction pilot study.
Circulation 2000 ; 101 :378-384.
- ²¹³ Beta-blocker Evaluation of Survival Trial Investigators.
A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure.
N. Engl. J. Med. 2001 ; 344 :1659-1667.
- ²¹⁴ Colucci W.S., Packer M., Bristow M.R., et al.
For the US Carvedilol Heart Failure Study Group.
Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure.
Circulation 1996 ; 94 :2800-2806.
- ²¹⁵ Bristow M.R., Gilbert E.M., Abraham W.T., et al.
For the MOCHA investigators.
Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure.
Circulation 1996 ; 94 :2807-2816.
- ²¹⁶ Packer M., Colucci W.S., Sackner-Bernstein J.D., et al.
For the PRECISE trial.
Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. prospective randomized Evaluation of Carvedilol In Symptoms and Exercise.
Circulation 1996 ; 94 :2793-2799.
- ²¹⁷ Cohn J.N., Fowler M.B., Bristow M.R., et al.
Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. The US Carvedilol Heart Failure Study Group.
J. Card. Fail. 1997 ; 3 :173-179.
- ²¹⁸ Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group.
Effects of carvedilol, a vasodilator beta-blocker in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease.
Circulation 1995 ; 92 :212-218.
- ²¹⁹ Doughty R.N., Rodgers A., Sharpe N., et al.
Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systematic overview of randomized controlled trials.
Eur. Heart J. 1997 ; 18 :560-565.
- ²²⁰ Heidenreich P.A., Lee T.T., Massie B.M.
Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized trials.
J. Am. Coll. Cardiol. 1997 ; 30 :27-34.

-
- ²²¹ Lechat P., Packer M., Chalon S., et al.
Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure. A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials
Circulation 1998 ; 98 :1184-1191.
- ²²² Dargie H.J.
Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial.
Lancet 2001 ; 357 :1385-1390.
- ²²³ Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B., et al.
Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure.
N. Engl. J. Med. 2001 ; 344 :1651-1658.
- ²²⁴ Delea T.E., Vera-Llonch M., Richner R.E., et al.
Cost effectiveness of carvedilol for heart failure.
Am. J. Cardiol. 1999 ; 83 :890-896.
- ²²⁵ Colucci W.S., Elkayam U., Horton D.P., et al.
For the Neseritide Study Group.
Intravenous neseritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure.
N. Engl. J. Med. 2000 ; 343 :246-253.
- ²²⁶ Newby D.E., Mc Donagh T., Currie P.F., et al.
Candoxatril improves exercise capacity in patients with chronic heart failure receiving angiotensin-converting enzyme inhibition.
Eur. Heart J. 1998 ; 19 :1808-1813.
- ²²⁷ Northridge D.B., Newby D.E., Rooney E., et al.
Comparison of the short-term effects of candoxatril, an orally active neutral endopeptidase inhibitor, and frusemide in the treatment of patients with chronic heart failure.
Am. Heart J. 1999 ; 138 :1149-1157.
- ²²⁸ Elsner D., Müntze A., Kromer E.P., et al.
Effectiveness of endopeptidase inhibition in congestive heart failure.
Am. J. Cardiol. 1992 ; 70 :494-498.
- ²²⁹ O'Connor C.M., Gattis W.A., Gheorghide M., et al.
For the U.S. Ecadotril pilot safety study.
A randomized trial of ecadotril versus placebo in patients with mild to moderate heart failure.
Am. Heart J. 1999 ; 138 :1140-1148.
- ²³⁰ Klopholz M., Thomas I., Eng C., et al.
Effects of omapatrilat on hemodynamics and safety in patients with heart failure.
Am. J. Cardiol. 2001 ; 88 :657-661.

-
- ²³¹ Richard V., Leconte J.M., Thuillez C.
Effets systémiques et hémodynamiques régionaux d'un nouvel inhibiteur mixte de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de l'endopeptidase neutre, l'alatriptil, chez le chien.
Arch. Mal. Cœur 1993 ; 86 :1276-1279.
- ²³² Rouleau J.L., Pfeffer M.A., Stewart D.J., et al.
For the IMPRESS Investigators.
Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure : Inhibition of Metalloprotease BY omapatrilat in a Randomized Exercise and Symptoms Study (IMPRESS).
Lancet 2000 ; 356 :615-620.
- ²³³ Burell L.M., Risvanis J., Johnston C.J., et al.
Vasopressin receptor antagonism: a therapeutic option in heart failure and hypertension.
Exp. Physiol. 2000 ; 85 :259-265.
- ²³⁴ Clair M.J., King M.K., Goldberg A.T., et al.
Selective vasopressin, angiotensin II, or dual receptor-blockade with developing congestive heart failure.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000 ; 293 :852-856.
- ²³⁶ Franciosa J.A., Mikulic E., Cohn J.N., et al.
Hemodynamic effects of orally administrated isosorbide dinitrate in patients with congestive heart failure.
Circulation 1974 ; 50 :1020-1024.
- ²³⁸ Elkayam U
Nitrates in the treatment of congestive heart failure.
Am. J. Cardiol. 1996 ; 77 :41-51.
- ²³⁹ Mahmarian J.J., Moye L.A., Chinoy D.A.
Transdermal nitroglycerin patch therapy improves left ventricular function and prevents remodeling after acute myocardial infarction.
Circulation 1998 ; 97 :2017-2024.
- ²⁴⁰ Pierpont G.L., Cohn J.N., Franciosa J.A.
Combined oral hydralazine- nitrate therapy in left ventricular failure. Hemodynamic equivalency to sodium nitroprussiate.
Chest 1978 ; 73 :8-13.
- ²⁴¹ Cohn J.N.
Vasodilator therapy for heart failure: the influence of impedance on left ventricular performance.
Circulation 1973 ; 48 :5-8.
- ²⁴¹ Kelly R.A., Smith T.W.
Nitric oxide and vasodilatorrrs: similarities, differences, and interactions.
Am. J. Cardiol. 1996 ; 77 :2-13.

-
- ²⁴³ Leier C., Huss P., Magorien F.
Improved exercise capacity during chronic isosorbide dinitrate therapy in congestive heart failure.
Circulation 1983 ; 67 :817-822.
- ²⁴³ Dupuis J.
Nitrates in congestive heart failure.
Cardiovasc. Drugs Ther. 1994 ; 8 :501-507.
- ²⁴⁴ Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S., et al.
A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure.
N. Engl. J. Med. 1991 ; 325 :305-310.
- ²⁴⁵ Leier C., Huss P., Magorien F.
Improved exercise capacity during chronic isosorbide-dinitrate therapy in congestive heart failure.
Circulation 1983 ; 67 :817-822.
- ²⁴⁶ Ziesche S., Cobb F.R., Cohn J.N., et al.
For the VHe FT VA Cooperative Study Group.
Hydralazine and isosorbide dinitrate combination improves exercise tolerance in heart failure : results from V He FT I and V He FT II.
Circulation 1993 ; 87 :56-64.
- ²⁴⁷ Cohn J.N., Archibald D.G., Ziesche S., et al.
Effects of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of the Veterans Administration Cooperative Study.
N. Engl. J. Med. 1986 ; 314 :1547-1552.
- ²⁴⁸ Packer M.
What causes tolerance to nitroglycerine ?
J. Am. Coll. Cardiol. 1990 ; 16 :932-935.
- ²⁴⁹ Wieshammer S., Hetzel M., Hetzel J., et al.
Effects of chronic nitrate therapy on left ventricular volume in patients with heart failure secondary to coronary artery disease already treated with captopril: a withdrawal trial.
Cardiology 2001 ; 95 :61-65.
- ²⁵⁰ Califf R.M., Adams K.F., Mc Kenna W.J., et al.
A randomized, controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (F.I.R.S.T.).
Am. Heart J. 1997 ; 134 :44-54.
- ²⁵¹ Packer M., Narahara K.A., Elkayam U., et al.
And the principal investigators of the REFLECT Study.
Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of flosequinan in patients with chronic heart failure.
J. Am. Coll. Cardiol. 1993 ; 22 :65-72.

-
- ²⁵² Moe G.W., Rouleau J.L., Charbonneau L., et al.
Neurohormonal activation in severe heart failure : relations to patients death and the effect of treatment with flosequinan.
Am. Heart J. 2000 ; 139 :587-595.
- ²⁵³ Isnard R., Lechat P., Pousset F., et al.
Hemodynamic and neuro-hormonal effects of flosequinan in patients with heart failure.
Fundam. Clin. Pharmacol. 1997 ; 11 :83-89.
- ²⁵⁵ Braunwald E.
Effects of digitalis on the normal and failing heart.
J. Am. Coll. Cardiol. 1985 ; 5 :51-59.
- ²⁵⁵ Ferguson D.W., Berg W.J., Sanders J.S., et al.
Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients: direct evidence from sympathetic neural recordings.
Circulation 1989 ;80 :65-77.
- ²⁵⁶ Covit A.B., Schaer G.L., Sealey J.E., et al.
Suppression of the renin-angiotensin system by intravenous digoxin in chronic congestive heart failure.
Am. J. Med. 1983 ; 75 :445-447.
- ²⁵⁷ The Digitalis Investigators Group.
The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure.
N. Engl. J. Med. 1997 ; 336 :525-533.
- ²⁵⁸ Krum H., Bigger J.T., Goldsmith R.L., et al.
Effect of long-term digoxin therapy on autonomic function in patients with chronic heart failure.
J. Am. Coll. Cardiol. 1995 ; 25 :289-294.
- ²⁵⁹ Slatton M.L., Irani W.N., Hall S.A., et al.
Does digoxin provide additional hemodynamic and autonomic benefit at higher doses in patients with mild-to-moderate heart failure and normal sinus rythm ?
J. Am. Coll. Cardiol. 1997 ; 29 :1206-1213.
- ²⁶⁰ Uretsky B.F., Young J.B., Shahidi F.E., et al.
On behalf of the PROVED Investigative Group.
Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild-to-moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial.
J. Am. Coll. Cardiol. 1993 ; 22 :955-962.
- ²⁶¹ Packer M., gheorghide M., Young J.B., et al.
For the RADIANCE Study.
Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors.
N. Engl. J. Med. 1993 ; 329 :1-7.

-
- ²⁶² Cohn J.N.
Inotropic therapy for heart failure.
N. Engl. J. Med. 1989 ; 320 :729-731.
- ²⁶³ Feldman A.M.
Classification of positive inotropic agents.
J. Am. Coll. Cardiol. 1993 ; 22 :1223-1227.
- ²⁶⁴ The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group.
Xamoterol in severe heart failure.
Lancet 1990 ; 336 :1-6.
- ²⁶⁵ Massie B., Bourassa M., Di Bianco R., et al.
Long-term, oral amrinone for congestive heart failure: lack of efficacy in a multicenter controlled trial.
Circulation 1985 ; 71 :963-971.
- ²⁶⁶ Narahara K.A.
For the Western Enoximone Study Group.
Oral enoximone in chronic heart failure: a placebo-controlled randomized trial.
Am. Heart J. 1991 ; 121 :1471-1479.
- ²⁶⁷ Packer M., Carver J.R., Rodeheffer R.J., et al.
For the PROMISE Study Research Group.
Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure.
N. Engl. J. Med. 1991 ; 325 :1468-1475.
- ²⁶⁸ The PICO Investigators.
Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive heart failure Trial.
Heart 1996 ; 76 :223-231.
- ²⁶⁹ Hampton J.R., van Veldhuisen D.J., Kleber F.X., et al.
For the PRIME II Investigators.
Randomized study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomized study of Ibopamine on Mortality and Efficacy.
Lancet 1997 ; 349 :971-977.
- ²⁷⁰ Stevenson L.W.
Inotropic therapy for heart failure.
N. Engl. J. Med. 1998 ; 339 :1848-1850.
- ²⁷¹ Follath F., Hinkle S., Jager D.
For the LIDO Trial.
Dose ranging and safety of levosimendan in heart failure.
Am. J. Cardiol. 1999 ; 83 :21-25.

-
- ²⁷² Stratton J.R., Nemanisch J.W., Johanessen K.A., et al.
Fate of left ventricular thrombi in patients with remote myocardial infarction or idiopathic cardiomyopathy.
Circulation 1988 ; 78 :1388-1393.
- ²⁷³ Pullicino P.M., Halperin J.L., Thompson J.L.
Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction.
Neurology 2000 ; 54 :288-294.
- ²⁷⁴ Cioffi G., Pozzoli M., Forni G., et al.
Systemic thrombo-embolism in chronic heart failure. Prospective study in 406 patients.
Eur. Heart J. 1996 ; 17 :1381-1386.
- ²⁷⁵ Dunkman W.B., Johnson G.R., Carson P.E., et al.
For the VHeFT-VA Cooperative Studies Group.
Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure.
Circulation 1993 ; 87 :94-101.
- ²⁷⁶ Roberts W.C., Seigel R.J., Mc Manus B.M.
Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients.
Am. J. Cardiol. 1987 ; 60 :1340-1355.
- ²⁷⁷ Clagett G.P., Anderson F.A., Levine M.N., et al.
Prevention of venous thrombo-embolism.
Chest 1995 ; 108 :312-334.
- ²⁷⁸ Katz S.D.
Left ventricular thrombus and the incidence of thrombo-embolism in patients with congestive heart failure: can clinical factors identify patients at increased risk ?
J. Cardiovasc. Risk 1995 ; 2 :97-102.
- ²⁷⁹ Al Khadra A.S., Salem D.N., Rand W.M., et al.
Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the Studies Of left ventricular Dysfunction (S.O.L.V.D.).
J. Am. Coll. Cardiol. 1998 ; 31 :749-753.
- ²⁸⁰ Shivkumar K., Jafri S.M., Gheorghide M.
Antithrombotic therapy in atrial fibrillation : a review of randomized trials with special references to the stroke Prevention in Atrial Fibrillation II trial.
Prog. Cardiovasc. Dis. 1996 ; 38 :337-342.
- ²⁸¹ Al Khadra A.S., Salem D.N., Rand W.M., et al.
Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction trial.
J. Am. Coll. Cardiol. 1998 ; 31 :419-425.
- ²⁸² Harjai K.J., Nunez E., Turgut T., et al.
Effect of combined aspirin and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy versus angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy alone on readmission rates in heart failure.
Am. J. Cardiol. 2001 ; 87 :483-487.

-
- ²⁸³ Fuster V., Stein B., Halperin J.L., et al.
Antithrombotic therapy in cardiac disease: an approach based on pathogenesis and risk stratification.
Am. J. Cardiol. 1990 ; 65 :38-44.
- ²⁸⁴ Gibelin P.
Aspirine, antivitamines K et insuffisance cardiaque chronique.
Arch. Mal. Cœur 1998 ; 91 :1377-1381.
- ²⁸⁵ Siebels J., Kuch K.H., and the CASH Investigators.
Implantable cardioverter-defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors. Cardiac Arrest Study Hamburg.
Am. Heart J. 1994 ; 127 :1139-1144.
- ²⁸⁶ Sheldon R., Connolly S., Krahn A., et al.
Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy : the Canadian Implantable Defibrillator Study.
Circulation 2000 ; 101 :1660-1664.
- ²⁸⁷ Uretsky B.F., Sheshan R.G.
Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure : is the solution be shocking ?
J. Am. Coll. Cardiol. 1997 ; 30 :1589-1597.
- ²⁸⁸ Böcker D., Block M., Isbruch F., et al.
Do patients with an implable defibrillator live longer ?
J. Am. Coll. Cardiol. 1993 ; 21 :1638-1644.
- ²⁸⁹ AVID Investigators.
A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from non fatal ventricular arrhythmias.
N. Engl. J. Med. 1997 ; 337 :1576-1583.
- ²⁹⁰ Moss A.J., Hall W.J., Cannon D.S., et al.
For the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators (MADIT).
Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmias.
N. Engl. J. Med. 1996 ; 335 :1933-1940.
- ²⁹¹ Connelly S.J., Gent M., Roberts R.S.
Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implatable cardioverter-defibrillator against amiodarone.
Circulation 2000 ; 101 :1297-1302.
- ²⁹² Leclercq J.P., Levy S.
Indications du défibrillateur automatique implantable.
Arch. Mal. Cœur 2000 ; 93 :1227-1231.

- ²⁹³ Le Heuzey J.Y., Copie X., Piot O.
Prise en charge des arythmies chez l'insuffisant cardiaque.
Arch. Mal. Cœur 1998 ; 91 :1371-1376.
- ²⁹⁴ Cosnay P., Babuty D., Charniot J., et al.
Médicaments antiarythmiques et insuffisance cardiaque.
Arch. Mal. Cœur 1995 ; 88 :35-41.
- ²⁹⁵ Gottlieb S.S., Kukin M.L., Medina N., et al .
Comparative hemodynamic effects of procainamide, tocainide and encaïnide in severe chronic heart failure.
Circulation 1990 ; 81 :860-864.
- ²⁹⁶ Echt D.S., Liebson P.R., Mitchell B., et al.
Mortality and morbidity in patients receiving encaïnide, flecaïnide or placebo.
N. Engl. J. Med. 1991 ; 324 :781-788.
- ²⁹⁷ The CAST Investigators.
Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction: Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST).
N. Engl. J. Med. 1992 ; 327 :227-233.
- ²⁹⁸ Waldo A.L., Camin A.J., de Ruyter H., et al.
For the SWORD Investigators.
Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction.
Lancet 1996 ; 348 :7-12.
- ²⁹⁹ Torp-Pedersen C., Moller M., bloch-Thomsen P.E., et al.
For the DIAMOND Study Group.
Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction.
N. Engl. J. Med. 1999 ; 341 :857-865.
- ³⁰⁰ DIAMOND Study Group.
Dofetilide: a new class III antiarrhythmic drug which is safe in patients with congestive heart failure.
J. Am. Coll. Cardiol. 1998 ; 31 :160 (A).
- ³⁰¹ Doval H.C., Nul D.R., Grancelli H.O., et al.
For Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina.
Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure:G.E.S.I.C.A.
Lancet 1994 ; 344 :493-498.
- ³⁰² Singh S.N., Fletcher R.D., Fisher S.G., et al.
For the Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure.
Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmias.
N. Engl. J. Med. 1995 ; 333 :77-82.

-
- ³⁰³ Massie B.M., Fisher S.G., Radford M., et al.
Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. CHF STAT Investigators.
Circulation 1996 ; 93 :2128-2134.
- ³⁰⁴ Amiodarone Trials Meta Analysis Investigators
Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta analysis of individual from 6 500 patients in randomized trials.
Lancet 1997 ; 350 :1417-1424.
- ³⁰⁵ Cairns J.A., Connelly S.J., Roberts R., et al.
For the canadian Amiodarone myocardial Infarction Arrhythmia Trial
Investigators.
Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with repetitive ventricular premature depolarisation.
Lancet 1997 ; 349 :675-682.
- ³⁰⁶ Julian D.G., Camm A.J., Frangin G., et al.
For the European Myocardial infarction Amiodarone Trial Investigators.
Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT
Lancet 1997 ; 349 :667-674.
- ³⁰⁷ Leclercq C., Victor F., alonso C., et al.
Comparative effects of permanent biventricular pacing for refractory heart failure in patients with stable sinus rhythm or chronic atrial fibrillation.
Am. J. Cardiol. 2000 ; 85 :1154-1156.
- ³⁰⁸ Lanfranchi J.
Inhibiteurs calciques et traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.
Arch. Mal. Cœur 1995 ; 88 :23-31.
- ³⁰⁹ Packer M.
Calcium-channel blockers in chronic heart failure. The risks of «physiologically rational» therapy.
Circulation 1990 ; 82 :2254-2257.
- ³¹⁰ Setaro J., Zaret B.L., Schullman D.S., et al.
Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic performance.
Am. J. Cardiol. 1990 ; 66 :981-986.
- ³¹¹ Packer M.
Pathophysiological mechanisms underlying the adverse effects of calcium-channel blocking drugs in patients with chronic heart failure.
Circulation 1989 ; 80 :54-67.
- ³¹² Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K., et al.
For the Prospective Randomized Amlodipine In Survival Evaluation Study Group.
Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure.
N. Engl. J. Med. 1996 ; 335 :1107-1114.

- ³¹³ Cohn J.N., Ziesche S., Smith R., et al.
For the Vasodilator Heart Failure Trial III Study Group.
Effect of calcium-antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril : VHeFT III.
Circulation 1997 ; 96 :856-863.
- ³¹⁴ Levine T.B., Bernink J.P., Caspi A., et al.
Effect of mibefradil, a T-type calcium-channel blocker, on morbidity and mortality in moderate-to-severe congestive heart failure. The MACH-1 Study.
Circulation 2000 ; 101 :758-764.
- ³¹⁵ Zhang Y., Cheng Z.
Sympathetic inhibition with clonidine prolongs survival in experimental chronic heart failure.
Int. J. Cardiol. 2000 ; 73 :157-162.
- ³¹⁶ Swedberg K., Berg C.H., Dickstein K., et al.
The effects of moxonidine, a novel imidazoline receptor-agonist, on plasma norepinephrine, in patients with congestive heart failure. Moxonidine Investigators.
J. Am. Coll. Cardiol. 2000 ; 35 :398-404.
- ³¹⁷ Hoffman-Bang C., Rehnqvist N., Swedberg K., et al.
For the Q-10 study Group.
Coenzyme Q-10 as an adjunctive in the treatment of chronic congestive heart failure.
J. Card. Fail. 1995 ; 1 :101-107.
- ³¹⁸ Ghatsk A., Brar M.J., Agarwal A., et al.
Oxy free radicals system in heart failure and therapeutic role of oral vitamin E.
Int. J. Cardiol. 1996 ; 57 :119-127.
- ³¹⁹ Bauersachs J., Fleming I., Fraccarollo D., et al.
Prevention of endothelial dysfunction in heart failure by vitamin E attenuation of vascular superoxide anion formation and increase in soluble guanylate cyclase expression.
Cardiovasc. Res. 2001 ; 51 :198-201.
- ³²⁰ Rossig L., Hoffmann J., Hugel B., et al.
Vitamin C inhibits endothelial cell apoptosis in congestive heart failure.
Circulation 2001 ; 104 :2182-2187.
- ³²¹ Leslie D., Gheorghide M.
Is there a role for thiamine supplementation in the management of heart failure ?
Am Heart J. 1996 ; 131 :1248-1250.
- ³²² Lee R.T.
Matrix metalloproteinase inhibition and the prevention of heart failure.
Trends Cardiovasc. Med. 2001 ;11 :202-205.
- ³²³ Li Y.Y., Feldman A.M.
Matrix metalloproteinases in the progression of heart failure: potential therapeutic implications.
Drugs 2001 ; 61 :1239-1252.

-
- ³²⁴ De Carlo M., Milano A., Borzoni G., et al.
Predicting outcome after myocardial revascularization in patients with left ventricular dysfunction.
Cardiovasc. Surg. 1998 ; 6 :58-66.
- ³²⁵ Carpentier A., Chachques J.C., Carreaux J.P.
Dynamic cardiomyoplasty at eleven years.
In :Cardiac Bioassistance
Carpentier A., Chachques J.C., Grandjean P.A.
Eds. Futura pub.Cy. Armonk N.Y.
1997 ; 3-23.
- ³²⁶ Dor V., Sabatier M., Di Donato M., et al.
Efficacy of endoventricular patch plasty in large postinfarction akinetic scar and severe left ventricular dysfunction.
J. Thorac. Surg. 1998 ; 116 :50-59.
- ³²⁷ Batista R.J.V., Santos J.L.V., Takashita N., et al.
Partial left ventriculectomy to improve left ventricular function in end-stage heart disease.
J. Card. Surg. 1996 ; 11 :96-97.
- ³²⁸ Mc Carthy P.M., James K.B., Savage R.M., et al.
Implantable left ventricular assist device. Approaching an alternative for end-stage heart failure.
Circulation 1994 ; 90 :83-86.
- ³²⁹ Duveau D., Baron O.
Insuffisance cardiaque terminale. Les moyens d'assistance circulatoire.
Arch. Mal. Cœur 1996 ; 89 :51-54.
- ³³⁰ Mohacsi P., Deng M.C., Murphy R., et al.
Implantable left ventricular devices systems (LVAS). Recent results.
Eur. J. Heart Fail. 2000 ; 2 :13-18.
- ³³¹ Mc Carthy P.
Heart mate implantable left ventricular assist device: bridge to transplantation and future applications.
Ann. Thorac. Surg. 1995 ; 59 :46-51.
- ³³² Dew M.A., Kormos R.L., Winovitch S.
Quality of life with an implanted left ventricular device.
Ann. Thorac. Surg. 1997 ; 64 :1764-1769.
- ³³³ Bouhour J.B., Chevallier J.C., Trochu J.N.
Quelles indications pour l'assistance mécanique ambulatoire du ventricule gauche ?
Arch. Mal. Cœur 1996 ; 89 :81-84.

-
- ³³⁴ Cleland J.C., Mohacsi P., Murphy R.L.
Implantable left ventricular assist systems. Clinical trials.
Eur. J. Heart Fail. 2000 ; 2 :19-21.
- ³³⁵ Mayer N.J., Rubin S.A.
The molecular and cellular biology of heart failure.
Curr. Opin. Cardiol. 1995 ; 10 :238-245.
- ³³⁶ Scorsin M., Hagege A.A., Vilquin J.T., et al.
Comparison of the effect of foetal cardiomyocytes and skeletal myoblast transplantation on postinfarction left ventricular function.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2000 ; 119 :1169-1175.
- ³³⁷ Menasche P., Hagege A.A., Scorsin M., et al.
Myoblast transplantation for heart failure.
Lancet 2001 ; 357 :279-280.
- ³³⁸ Kawamoto A., Gwon H.C., Iwaguro H., et al.
Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia.
Circulation 2001 ; 103 :634-637.
- ³³⁹ Del Monte F., Harding S.E., Schmidt U., et al.
Restoration of contractile function in isolated cardiomyocytes from failing human hearts by gene transfer of SERCA 2a.
Circulation 1999 ; 100 :2308-2311.
- ³⁴⁰ Isner J.M., Vale P.R., Symes J.F., et al.
Assessment of risks associated with cardiovascular gene therapy in human subjects.
Circ. Res. 2001 ; 89 :389-400.
- ³⁴¹ Leclercq C., Cazeau S., Le Breton H., et al.
Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure.
J. Am. Coll. Cardiol. 1998 ; 32 :1825-1831.
- ³⁴² Blanc J.J., Etienne Y., Gilard M., et al.
Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure.
Circulation 1997 ; 96 :3273-3277.
- ³⁴³ Leclercq C., Cazeau S., Victor F., et al.
Long term results of permanent pacing biventricular in patients with refractory heart failure.
Eur. Heart J. 1998 ; 19 :573.
- ³⁴⁴ Gras D., Mabo P., Tang T., et al.
Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc Sync Study.
Pace 1998 ; 21 :2249-2255.

-
- ³⁴⁵ Cazeau S., Leclercq C., Lavergne T., et al.
Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay.
N. Engl. J. Med. 2001 ; 344 :873-880.
- ³⁴⁶ Luchsinger J., Seinberg J.
Resolution of cardiomyopathy after ablation of atrial flutter.
J. Am. Coll. Cardiol. 1998 ; 32 :205-210.
- ³⁴⁷ Edner M., Caidhal K., Bergfeldt L., et al.
Prospective study of left ventricular function after radiofrequency ablation of atrioventricular function in patients with atrial fibrillation.
Br. Heart J. 1995 ; 74 :26-27.
- ³⁴⁸ Morady F., Harvey M., Kalbefleish S.J.
Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease.
Circulation 1993 ; 88 :632-640.
- ³⁴⁹ Coats A.J., Adamopoulos S., Meyer T.E., et al.
Effects of physical training in chronic heart failure.
Lancet 1990 ; 335 :63-66.
- ³⁵⁰ Belardinelli R., Georgiou D., Scocco V., et al.
Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure.
J. Am. Coll. Cardiol. 1995 ; 26 :975-982.
- ³⁵¹ Rich M., Beckham V., Wittenberg C., et al.
A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure.
N. Engl. J. Med. 1995 ; 333 :1190-1195.
- ³⁵² Cline C.M., Israelsson B.Y., Willenheimer R.B., et al.
Cost effective management programme for heart failure reduces hospitalisations.
Heart 1998 ; 80 :442-446.
- ³⁵³ Stewart S., Marley J.E., Horowitz J.D.
Effects of a multidisciplinary, home-based intervention on unplanned readmissions and survival among patients with chronic congestive heart failure: a randomized controlled study.
Lancet 1999 ; 354 :1077-1083.
- ³⁵⁴ Blake P., Paganini E.P.
Refractory congestive heart failure: overview and application of extracorporeal ultrafiltration.
Adv. Renal Repl. Ther. 1996 ; 3 :166-173.
- ³⁵⁵ Marenzi G., Lauri G., Grazi M., et al.
Circulatory response to fluid overload removal by extracorporeal ultrafiltration in refractory congestive heart failure.
J. Am. Coll. Cardiol. 2001 ; 38 :963-968.

-
- ³⁵⁶ Agostini P.G., Marenzi G.C., Pepi M., et al.
Isolated ultrafiltration in moderate congestive heart failure.
J. Am. Coll. Cardiol. 1993 ; 21 :424-431.
- ³⁵⁷ Marenzi G., Grazi M., Giraldi F., et al.
Interrelation of humoral factors, hemodynamics, and fluid and salt metabolism in congestive heart failure: effects of extracorporeal ultrafiltration.
Am. J. Med. 1993 ; 94 :49-56.
- ³⁵⁸ Rimondini A., Cipolla C.M., Della Bella P., et al.
Hemofiltration as short-term treatment for refractory congestive heart failure.
Am. J. Med. 1987 ; 83 :43-48.
- ³⁵⁹ Restvick L.J., Davis S.W., Noone L., et al.
Ambulatory oxygen in chronic heart failure.
Lancet 1992 ; 340 :1192-1193.
- ³⁶⁰ Haque W.A., Boehmer J., Clemson B.S., et al.
Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure.
J. Am. Coll. Cardiol. 1996 ; 27 :353-357.
- ³⁶¹ Javahari S., Parker T.J., Wexler L., et al.
Occult sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure.
Ann. Intern. Med. 1995 ; 122 :487-492.
- ³⁶² Naughton M.T., Liu P.P., Bernard D.C., et al.
Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995 ; 151 :92-97.
- ³⁶³ Sin D.D., Logan A.G., Fitzgerald F.S., et al.
Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in patients with and without Cheyne-Stokes respiration.
Circulation 2000 ; 102 :61-66.
- ³⁶⁴ Jullien G., Fraboulet J.Y., Poncelet P., et al.
Registre de l'insuffisance cardiaque en cardiologie libérale
Arch. Mal. Cœur 2001 ; tiré à part du n°12.
-





TABLEAU
en
ANNEXE

VU

NANCY, le 12 **NOVEMBRE 2003**
Le Président de Thèse

NANCY, le 20 **NOVEMBRE 2003**
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par Délégation

Professeur **Y. JULLIÈRE**

Mme le Professeur **M.C. BÉNÉ**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 24 **NOVEMBRE 2003**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE : INSTANTANE DU SUIVI AMBULATOIRE EN CARDIOLOGIE DE VILLE.

RESUME

L'insuffisance cardiaque chronique est devenue un problème de Santé publique majeur avec plus de 500 000 nouveaux cas chaque année, phénomène qui s'accroît avec l'allongement de la durée de vie. Son coût est de plus en plus élevé, surtout par le nombre d'hospitalisations qu'elle induit, pondéré cependant par une mortalité qui peut être importante dans les stades les plus sévères.

C'est pourquoi, depuis une vingtaine d'années, des efforts importants ont été consentis afin de mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie, qui n'est que l'aboutissement terminal de l'évolution de la plupart des pathologies cardiaques.

C'est également dans cette optique que l'on a vu fleurir maints essais thérapeutiques multicentriques, impliquant l'ensemble de la communauté scientifique internationale, aussi bien dans le domaine médical que instrumental ou chirurgical. De grands principes ont été ainsi mis à mal, des voies thérapeutiques utilisés ou à venir ont disparu de la pharmacopée. Pour la chirurgie également, les idées reçues ont vécu et l'avenir s'oriente plus vers une instrumentalisation du traitement (stimulateur mutisite, défibrillateur implantable, assistance circulatoire définitive...).

Dans ce contexte de grands essais bien codifiés et formatés, prenant souvent comme population cible des patients relativement jeunes, nous avons voulu observer une population-type en prenant celle d'un cabinet de cardiologie de ville et en essayant de donner un aperçu instantané de cette population quant aux étiologies de l'ICC, aux traitements apportés et aux résultats obtenus, en excluant toute information concernant la mortalité de la pathologie.

Il s'agit d'un travail venant en parallèle de l'enquête du CNCF qui donne régulièrement un état des lieux en ce qui concerne cette pathologie qui intéresse toutes les branches touchant à la cardiologie.

Ce travail comporte donc tout d'abord un important rappel physiopathologique, clinique et thérapeutique. Il présente ensuite le suivi ambulatoire sur un an et demi d'une population de 384 patients, pour tenter de dégager les similitudes et les différences avec la population habituelle des grands essais thérapeutiques ainsi que l'intérêt du suivi ambulatoire des patients.

CHRONIC HEART FAILURE: SNAPSHOT OF THE FOLLOWING IN AN URBAN CARDIOLOGIC OFFICE

THESE DE MEDECINE GENERALE - ANNEE 2003

MOTS CLEFS :

Insuffisance cardiaque chronique. Suivi ambulatoire. Traitement médical.

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cédex