

Bulletin d'INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes - CRIM

N° 96 JUIL-AOUT 2001

CRIM Rennes - CRIM Rennes - CRIM

ISSN N° 1169 - 8772



PLACE DES BETABLOQUANTS DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE (chronic heart failure)

DEFINITION

L'insuffisance cardiaque se définit comme l'incapacité du cœur à maintenir en toutes circonstances un débit cardiaque correspondant aux besoins métaboliques de l'organisme. Elle constitue généralement le terme ultime de l'évolution, sur de longues années, de nombreuses atteintes cardiaques (hypertension artérielle, maladie coronarienne). C'est une pathologie qui peut être aussi la conséquence d'une affection aiguë, dépassant brutalement les possibilités d'adaptation de l'organisme, comme c'est le cas dans l'infarctus du myocarde, qui représente la forme la plus fréquente d'insuffisance cardiaque aiguë. Des mécanismes compensateurs peuvent intervenir, et le patient présente alors une insuffisance cardiaque chronique. C'est une véritable maladie de système. Sa physiopathologie apparaît aujourd'hui plurifactorielle, impliquant des facteurs hémodynamiques, neuro-hormonaux, et cellulaires.

Epidémiologie (1)

- seule maladie cardiaque dont la fréquence augmente, du fait du vieillissement de la population
- plus de 500 000 personnes en France
- 10 % des plus de 80 ans
- 55 000 décès par an
- représente entre 1 et 3 % des dépenses de santé

DIAGNOSTIC

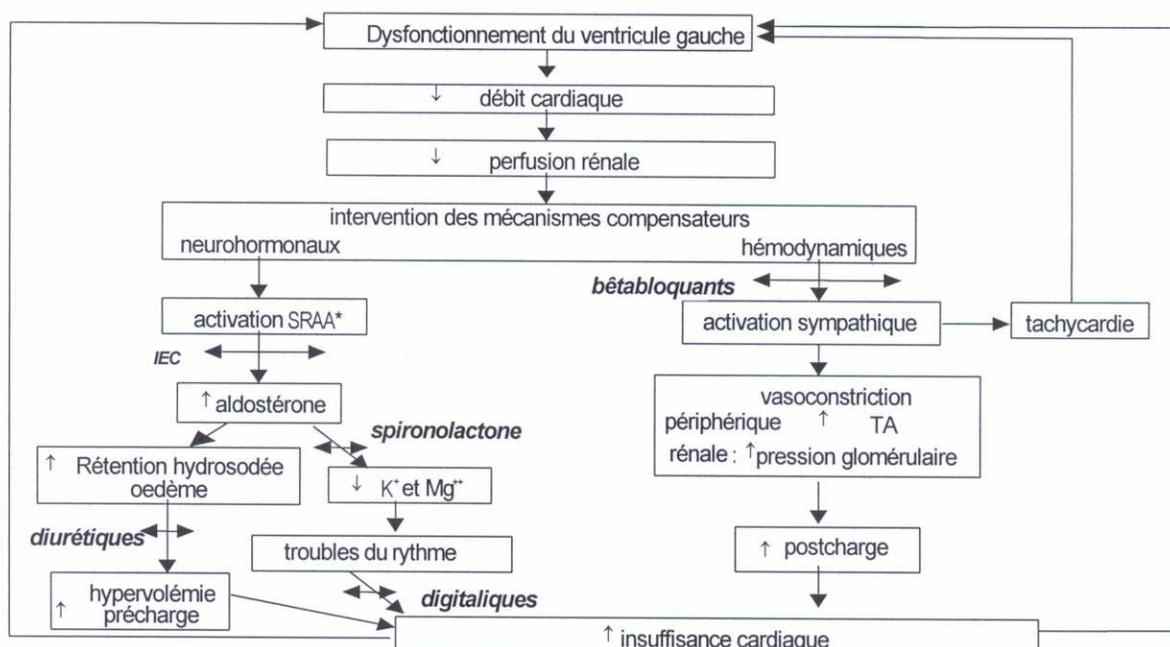
Il est principalement clinique. Malheureusement, les symptômes et données d'examen peuvent être minimes, variables et non spécifiques, spécialement chez la personne âgée, rendant le diagnostic difficile et parfois tardif.

Critères diagnostiques	
Majeurs	Mineurs
Dyspnée nocturne paroxystique, Cardiomégalie à la radio pulmonaire, Distension veineuse jugulaire, Hépatomégalie, Reflux hépato-jugulaire, Œdème pulmonaire, Œdème des membres inférieurs, Epanchement pleural, Hémoptysie (rare)	Œdèmes bi-malléolaires, Toux, Grésillement laryngé, Hépatalgie d'effort, Tachycardie

Une fois évoqué le diagnostic d'insuffisance cardiaque, il est nécessaire d'effectuer un bilan cardiovasculaire pour évaluer la cardiopathie sous-jacente et le mécanisme de l'insuffisance cardiaque :

- ✓ ECG, radiographie thoracique,
- ✓ échographie cardiaque,
- ✓ bilan biologique (hémogramme, ionogramme, créatininémie, urémie et glycémie),
- ✓ épreuve d'effort.

CERCLE VICIEUX DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE



* Système rénine-angiotensine-aldostérone

↔ cibles thérapeutiques et médicaments

CLASSIFICATION

La classification actuellement la plus utilisée est celle publiée en 1964 par la New-York Heart Association (NYHA), qui décrit 4 stades de la maladie selon le degré de l'atteinte fonctionnelle (2).

Elle repose sur l'appréciation subjective de la capacité du patient à assurer une activité physique, par référence à ce qu'était sa propre activité physique avant le début de la maladie, ou à la capacité physique considérée comme habituelle pour un individu du même âge, du même sexe et de la même corpulence.

Classification NYHA
Stade I : Cardiopathies sans limitation de l'activité physique. Les activités physiques ordinaires n'entraînent ni fatigue anormale, ni palpitation, ni dyspnée, ni douleur angineuse.
Stade II : Cardiopathies entraînant une limitation modérée de l'activité physique. Le patient est bien au repos. Les activités physiques ordinaires entraînent fatigue, palpitations, dyspnée et douleur angineuse.
Stade III : Cardiopathies entraînant une limitation marquée de l'activité physique. Le patient est bien au repos. Des efforts moins importants qu'à l'ordinaire entraînent fatigue, palpitations, dyspnée et douleur angineuse.
Stade IV : Cardiopathies dans lesquelles tout effort s'accompagne de signes fonctionnels marqués. Parfois ces signes existent même au repos. Toute entreprise physique entraîne une gêne accrue.

Mais cette classification a ses limites : mauvaise reproductibilité, changement fréquent de stade pour le même patient, mauvaise corrélation avec la gravité de la maladie et son pronostic.

Les définitions actuelles tiennent compte des symptômes physiques, des examens complémentaires et de l'évolution de la maladie, définissant ainsi 4 situations :

- altération latente de la fonction cardiaque
- insuffisance cardiaque symptomatique modérée
- insuffisance cardiaque évolutive
- insuffisance cardiaque aiguë

PREVENTION

La prévention de l'insuffisance cardiaque est essentielle. Le traitement de l'hypertension artérielle chez les patients âgés, de l'hypercholestérolémie chez les coronariens, et de la dysfonction systolique latente sont des mesures ayant démontré leur capacité à prévenir l'insuffisance cardiaque (2).

MESURES HYGIENODIETETIQUES

- **Un repos physique et émotionnel :** l'objectif est d'adapter les efforts de chaque patient à la réduction de sa performance cardiaque, sans pour autant le transformer en sujet sédentaire et entraîner ainsi une perte musculaire. Il est indispensable que le patient garde une activité physique quotidienne n'entraînant pas de dyspnée.
- **Un régime pauvre en sel :** c'est une mesure fondamentale chez tout patient symptomatique. La restriction sodée doit être proportionnelle à la gêne fonctionnelle.
- **Un arrêt du tabac et de l'alcool**
- **Un régime hypocalorique en cas d'obésité.**

TRAITEMENT (Voir Algorithme sur feuillet supplémentaire)

✓ Objectifs

- d'une part, le traitement doit améliorer le confort fonctionnel du patient et sa qualité de vie, en lui permettant notamment d'augmenter sa tolérance à l'effort et de diminuer le nombre de poussées aiguës de la maladie et des hospitalisations,
- d'autre part, il doit être capable de ralentir l'évolution de la cardiopathie sous-jacente, et, si possible, de prolonger la survie du patient (3).

✓ Médicaments

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque a débuté par l'utilisation massive des glucosides cardiotoniques, dans le but d'améliorer l'éjection du ventricule défaillant par renforcement de la force de contraction des fibres myocardiques. Mais, l'action de ces molécules étant insuffisante pour supprimer les signes œdémateux, les ponctions de plèvre et d'ascite étaient indispensables, jusqu'à l'apparition des diurétiques dans les années 50. Ainsi, jusqu'au début des années 70, l'association digitaliques-diurétiques a constitué le fondement du traitement de l'insuffisance cardiaque. Puis, l'attention a été portée sur la vasoconstriction périphérique et ses effets néfastes, entraînant une utilisation très large des vasodilatateurs, initialement dans l'insuffisance cardiaque aiguë puis dans l'insuffisance cardiaque chronique.

Fin des années 80, l'insuffisance cardiaque ne se résumant plus à des perturbations hémodynamiques touchant le cœur et la circulation, mais mettant également en jeu des mécanismes neurohormonaux complexes, le système rénine-angiotensine et le système nerveux autonome deviennent la cible essentielle et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) le traitement de choix. Actuellement, les médicaments de référence sont : des IEC, des diurétiques, la spironolactone, la digoxine et des bêtabloquants (2).

IEC
<ul style="list-style-type: none">• Ils constituent aujourd'hui le traitement de première intention de l'insuffisance cardiaque. Ils ont démontré un effet très bénéfique sur la mortalité quelque soit le stade de la maladie.• Précautions d'emploi : débiter par de faibles posologies, les augmenter progressivement et surveiller l'état clinique et hémodynamique du patient.• Effets indésirables : ils peuvent provoquer des toux rebelles et mal tolérées, des hypotensions artérielles, des hyperkaliémies et des insuffisances rénales fonctionnelles, surtout en début de traitement et en cas de doses élevées.
Diurétiques
<ul style="list-style-type: none">• Même si aucune étude n'a clairement démontré leur efficacité sur la morbidité et la mortalité, l'expérience clinique l'a néanmoins prouvée lors des poussées de la maladie, en diminuant la dyspnée et les œdèmes périphériques.• Les diurétiques de l'anse de Henlé (furosémide, Lasilix®) sont de loin les plus utilisés de par leur action rapide, leur durée d'action relativement brève et la conservation de leur efficacité en cas d'insuffisance rénale. Ils peuvent provoquer des hypokaliémies, des hyponatrémies et des déshydratations.
Spironolactone
<ul style="list-style-type: none">• Fréquemment prescrite en cardiologie pour ses propriétés intrinsèques, mais également pour corriger l'hyperaldostéronisme primaire ou secondaire à l'utilisation de diurétiques de l'anse ; administrée à faible dose, elle s'intègre logiquement dans le traitement de fond de l'insuffisance cardiaque en association aux IEC. Elle est particulièrement efficace dans les œdèmes des membres inférieurs.• Contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère, elle expose à un risque d'hyperkaliémie et peut provoquer des gynécomasties (4).
Digoxine
<ul style="list-style-type: none">• Les digitaliques sont, aujourd'hui encore, les seuls inotropes positifs utilisables dans le traitement au long cours de l'insuffisance cardiaque chronique. Ils associent aux effets sur la contractilité des effets bénéfiques dromotropes et chronotropes négatifs, ralentissant le cœur et améliorant son remplissage. L'insuffisance cardiaque avec fibrillation auriculaire rapide est leur indication majeure.• L'utilisation plus répandue de la digoxine par rapport à la digitoxine s'explique par ses délais d'action plus courts et par son élimination plus rapide.• Sa toxicité est dose-dépendante, son élimination rénale impose la surveillance régulière de la créatininémie.

Qu'en est-il des anticoagulants, antiarythmiques et vasodilatateurs ? ➤ Quand ?

- L'efficacité de l'aspirine n'a pas été évaluée dans la prévention des accidents thromboemboliques survenant au cours d'une insuffisance cardiaque. Un traitement anticoagulant est souvent prescrit en cas de dilatation ventriculaire importante, d'accidents thromboemboliques ou en cas de fibrillation auriculaire. En dehors de ces cas, l'administration au long cours d'anticoagulants n'a jamais été évaluée dans l'insuffisance cardiaque.
- L'amiodarone n'a d'intérêt qu'en présence de troubles du rythme importants, avec décompensation. Son association à un bêtabloquant fait l'objet d'une contre-indication relative (5).
- Les dérivés nitrés peuvent réduire les signes congestifs en diminuant la précharge ; leur action bénéfique dans l'insuffisance cardiaque n'a cependant jamais été prouvée (6).
- L'usage des inhibiteurs calciques est fortement controversé.

LES BETABLOQUANTS

Ils représentent certainement l'un des paradoxes les plus surprenants de la thérapeutique cardiologique. En effet, si ces médicaments ont longtemps été contre-indiqués dans l'insuffisance cardiaque à cause de leur effet bradycardisant, leurs actions contre les effets néfastes des catécholamines sur le cœur défaillant ont incité les chercheurs à les introduire dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Un programme de recherche considérable a donc été entrepris sur cette classe médicamenteuse (plus de 10 000 patients dans plus de 20 essais cliniques). Globalement il en ressort une réduction de 21 % de la mortalité et de 25 % des réhospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Cela permet aujourd'hui d'affirmer, qu'à condition de respecter certaines précautions, les bêtabloquants améliorent la fonction ventriculaire gauche et le confort de vie des patients, diminuent les réhospitalisations, évitent certaines morts subites et allongent très probablement la survie.

➤ Mécanisme d'action

Les bêtabloquants améliorent l'insuffisance cardiaque par plusieurs mécanismes (7) :

- diminution des dépenses énergétiques par ralentissement de la fréquence cardiaque au repos et à l'effort, diminution de l'inotropisme et de la sécrétion de rénine,
- amélioration du remplissage ventriculaire gauche et de la circulation coronaire grâce à l'allongement de la diastole,
- protection vis-à-vis de la toxicité myocardique et des effets arythmogènes des catécholamines,
- récupération des capacités de stimulation des bêtarécepteurs myocardiques.

➤ Pour quel patient ?

L'indication préférentielle est actuellement représentée par une insuffisance cardiaque :

- avec dysfonction systolique (fraction d'éjection $\leq 35\%$),
- symptomatique = stade II ou III de la NYHA,
- quelle que soit l'étiologie de la cardiomyopathie,
- en complément des IEC et des diurétiques, et éventuellement des digitaliques.

L'institution du traitement ne doit être envisagée que lorsque le patient est en état hémodynamique stable, sans poussée aiguë dans les six semaines précédentes, sous un traitement associé stable depuis deux semaines associant un IEC à dose optimale, un diurétique et éventuellement un digitalique.

➤ Quelle molécule ?

Actuellement, en France, seules deux molécules ont l'AMM : le carvedilol (Kredex®) et le bisoprolol (Cardensiel® et Cardiocor®).

➤ Par qui ?

D'abord réservée aux seuls spécialistes hospitaliers, la prescription des ces bêtabloquants peut aujourd'hui être réalisée par des cardiologues de ville et renouvelée par des médecins généralistes lorsque la stabilité du patient est obtenue.

➤ Comment ?

Le traitement doit être débuté à de très faibles posologies qui seront ensuite augmentées très progressivement, sous surveillance pendant 3 à 4 heures, en consultation de cardiologie ou de médecine interne, avec une attention particulière aux effets sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle, l'ECG et aux éventuelles manifestations d'insuffisance cardiaque.

Modalités de progression des posologies (7)

carvedilol
J1 : dose test de 3,125 mg surveillance pendant 3 h
J2 : 3,125 mg x 2/j pendant 2 semaines
puis 6,25 mg x 2/j pendant 2 semaines
puis 12,5 mg x 2/j pendant 2 semaines
puis 25 mg x 2/j .
à chaque augmentation de palier, surveillance pendant 2 h.

bisoprolol
Monoprise quotidienne quelle que soit la dose.
1 ^{ère} semaine : 1,25 mg/j
2 ^{ème} semaine : 2,5 mg/j
3 ^{ème} semaine : 3,75 mg/j
puis 5 mg/j pendant 4 semaines
puis 7,5 mg/j pendant 4 semaines
puis 10 mg/j .

Rq : quel que soit le bêtabloquant utilisé, la durée indiquée pour chaque palier constitue un minimum à ne pas transgresser, autorisant si nécessaire l'adoption de paliers plus longs.

➤ Effets secondaires

Ils sont représentés par :

- une aggravation de l'insuffisance cardiaque durant la période de progression des doses : il faut alors maintenir le traitement bêtabloquant en majorant le traitement diurétique et en adaptant la posologie d'IEC et, si nécessaire, en ramenant provisoirement la dose de bêtabloquant au palier inférieur,
- une hypotension artérielle symptomatique ou sévère, une bradycardie.

➤ Contre-indications

Le traitement bêtabloquant est contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque de stade IV terminale sous inotropes ou en attente de transplantation, en cas d'insuffisance hépatique sévère, d'association à des antiarythmiques injectables ou à des antagonistes calciques, ainsi que dans tous les autres cas classiques de contre-indications aux bêtabloquants : asthme, artérite sévère, bloc auriculo-ventriculaire...

ET LA CHIRURGIE ?

Les traitements chirurgicaux sont réservés aux patients jeunes très symptomatiques, évoluant depuis plus de six mois, et réfractaires au traitement médical.

La transplantation cardiaque représente le traitement de dernier recours de l'insuffisance cardiaque. Elle s'adresse aux patients qui ont un risque élevé de mortalité à court terme, et à ceux qui restent extrêmement symptomatiques malgré un traitement médicamenteux optimal (8).

La cardiomyoplastie est une technique chirurgicale récente qui consiste à envelopper le cœur avec le muscle grand dorsal, qui est ensuite stimulé de manière synchrone à la contraction cardiaque par un stimulateur.

PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES (9)

Des études sont en cours pour évaluer les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou sartans (AII). Actuellement, il n'est pas démontré que les AII soient aussi efficaces que les IEC pour réduire la mortalité et le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque. En pratique, on les utilise avec de bons résultats lorsque les IEC sont mal tolérés.

On sait depuis peu que l'insuffisance cardiaque s'accompagne d'une production exagérée de cytokines, hormones possédant un effet inflammatoire, diminuant la contraction du cœur et favorisant l'apoptose des cellules cardiaques. Des médicaments luttant contre ces cytokines sont en évaluation avec des résultats encourageants.

De même la recherche s'intéresse à des inhibiteurs de métalloprotéases, enzymes qui joueraient un rôle dans la dilatation ventriculaire survenant rapidement après un infarctus du myocarde, et à des inhibiteurs des vaso-peptidases, inhibant simultanément l'enzyme de conversion de l'angiotensine et l'endopeptidase, privilégiant ainsi l'action vasodilatatrice des peptides natriurétiques.

Enfin, dans le domaine chirurgical, la stimulation multisite ou atriobiventriculaire (Pace-maker stimulant les deux ventricules et l'oreillette droite), et la transplantation cellulaire par injections directes multiples de cellules potentiellement contractiles dans la cicatrice d'un infarctus du myocarde offrent des perspectives prometteuses.

Hélène LEPONT
Interne en Pharmacie

Bibliographie

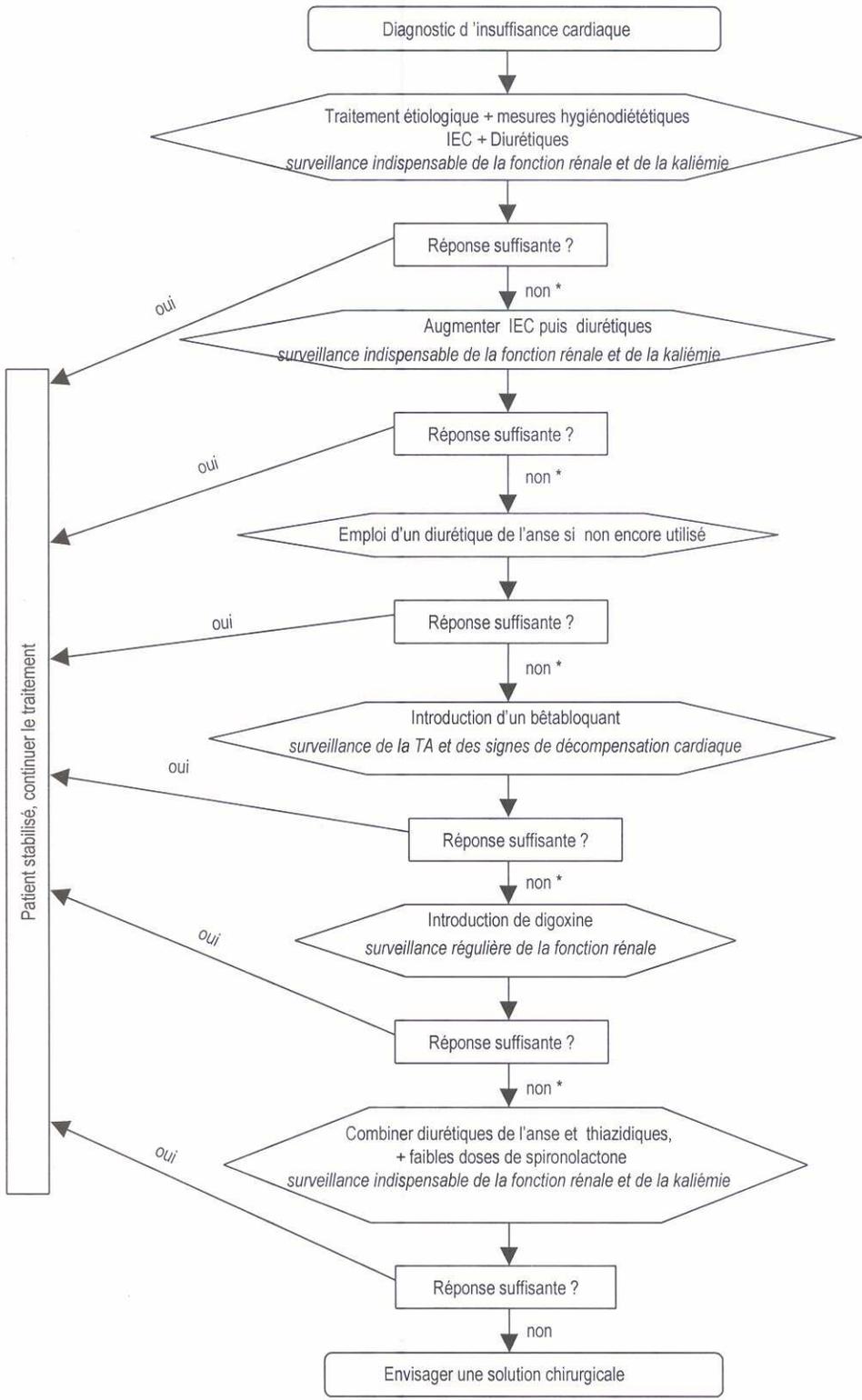
1. COWIE MR et coll. "The epidemiology of heart failure". *Eur Heart J*, 1997; 18: 208-25.
2. "Consensus recommendations for the management of chronic heart failure". *Am J Cardiol*, 1999; 23 (2A): 1-38.
3. ARMSTRONG P.W., LOE G.W. "Medical advances in the treatment of congestive heart failure". *Circulation*, 1994; 88: 2941-52.
4. PITT B, ZANNAD F, REMME J et coll. "The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with heart failure". *N Engl J Med*, 1999; 341: 709-17.
5. SINGH SN et coll. "Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia". *N Engl J Med*, 1995; 333: 77-82.
6. COHN JN et coll. "A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of congestive heart failure". *N Engl J Med*, 1991; 325: 303-10.
7. La Lettre du Cardiologue, Bêtabloquants et insuffisance cardiaque : des grands essais cliniques à la pratique quotidienne. N° spécial juillet 2000.
8. ISNARD R., LECHAT P., KOMADJA M. Traitement de l'insuffisance cardiaque. *Encycl. Med. Chir.*, 1996, 11-036-G-50.
9. LEPONT H. Mémoire UV Pharmacie Clinique : "Prise en charge de l'insuffisance cardiaque". U.F.R. Rennes Juin 2001

Comité de Rédaction : M. LE DUFF, L. AUGEREAU, L. LEGRAND Centre Régional d'Information sur le Médicament CHU RENNES
H. ALLAIN, E. POLARD - Centre Régional de Pharmacovigilance Rennes ☎ 02.99.28.43.63

A également participé à la rédaction de ce numéro : Dr Françoise MENNECHET, Médecin Cardiologue Mérignac (33)

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament C. R. I. M. - C. H. U. HOTEL-DIEU CS 26419 2 rue de l'Hôtel-Dieu
35064 Rennes cedex France ☎ 02.99.87.34.07 FAX 02.99.87.34.08 - Ligne directe : Demandes de Renseignements ☎ 02.99.87.34.10
crim@chu-rennes.fr

Proposition d'Algorithme de Prise en charge d'une Insuffisance Cardiaque Chronique



* S'assurer de l'observance et rechercher d'éventuels facteurs aggravants