

IC à fraction d'éjection réduite – IC à fraction d'éjection préservée

L'insuffisance cardiaque (partie 2): pronostic et traitement

Cette deuxième partie de l'article sur l'insuffisance cardiaque présente le pronostic et les différents moyens thérapeutiques en cas d'IC à fraction d'éjection réduite et à fraction d'éjection préservée avec l'accent sur la prise en charge du sujet âgé.

Pronostic

Deux constatations s'imposent :

- ▶ Le pronostic de l'IC à fraction d'éjection préservée (ICFEP) n'apparaît pas meilleur que celui de l'IC à fraction d'éjection réduite (ICFER) (1).
- ▶ Les médicaments inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) réduisent la morbi-mortalité de l'ICFER sans modifier celle de l'ICFEP (2, 3).

L'explication est double elle aussi :

- ▶ Les patients atteints d'ICFEP sont plus âgés et souffrent de plus de comorbidités (HTA, coronaropathie, FA, diabète, insuffisance rénale, encéphalopathie vasculaire).
- ▶ Les anomalies structurelles et fonctionnelles des deux types de dysfonction ventriculaire sont différentes. L'ICFEP apparaît principalement lorsqu'un facteur déclenchant déséquilibre un myocarde ventriculaire certes altéré mais à même d'exercer sa fonction en conditions normales. Cette différence permet de comprendre que les résultats des études consacrées à l'action des médicaments inhibiteurs du SRAA dans l'ICFEP soient négatifs et n'occupent qu'une demi-page sur la cinquantaine que comptent les guidelines 2012 de la Société européenne de cardiologie consacrées au diagnostic et au traitement de l'IC (2).

Traitement: les médicaments disponibles

La figure 1 résume la physiopathologie de l'IC et les lieux d'action des différents médicaments.

Certains médicaments (inhibiteurs du SRAA, bêta-bloquants) améliorent la symptomatologie et ralentissent la détérioration de la fonction ventriculaire, diminuant ainsi la morbi-mortalité de l'ICFER (4).

D'autres (diurétiques de l'anse, thiazidiques, dérivés nitrés) traitent les symptômes sans effet sur l'évolution de la maladie. La digoxine occupe une place particulière par sa double action cardiotonique et anti-arythmique.

Les inhibiteurs du SRAA sont: les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou IEC, les inhibiteurs des récepteurs AT1 à l'angiotensine II ou ARA, les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone ou ARM (M pour minéralocorticoïdes) et les inhibiteurs directs de la rénine ou IDR.

Les IEC s'opposent à la vasoconstriction induite par l'angiotensine II ainsi qu'à la rétention hydro-sodée et à la fibrose provoquées par l'aldostérone. Ils n'empêchent cependant pas l'apparition à long



Pr Jean-Jacques Perrenoud
Genève

terme d'une certaine concentration plasmatique d'aldostérone par un phénomène d'échappement qu'on peut contrer en leur associant un ARM (spironolactone) (5, 6). Une élévation modeste et transitoire de la créatinine s'observe souvent au début du traitement qu'elle ne contre-indique pas contrairement à une insuffisance rénale sévère. Le principal effet secondaire des IEC est une toux sèche chronique, une irritation du fond de la gorge (15–20% quelle que soit la molécule) due à une diminution du catabolisme de la bradykinine qui stimule les fibres C pulmonaires responsables de la toux.

Les ARA inhibent le SRAA une étape après les IEC en bloquant les récepteurs AT1 à l'angiotensine II, laissant libre la production de cette dernière. Leur efficacité apparaît identique à celle des IEC qu'ils peuvent remplacer en cas de toux bien que cette dernière s'observe aussi avec les ARA, plus rarement, pour une raison peu claire (7).

Les ARM (spironolactone, éplérénone, canrénoate de K soluble) bloquent la dernière étape du SRAA, favorisent l'élimination hydro-sodée, contrecarrent la déplétion en K et Mg induite par les autres diurétiques et modèrent la fibrose tissulaire. Ils sont utilement associés à un IEC ou à un diurétique de l'anse (8). Chez les patients âgés dont la fonction rénale est diminuée, on prescrira une dose quotidienne de 12.5 mg au lieu de 25 mg. Si la kaliémie dépasse 5 mmol/l ou si la filtration glomérulaire est inférieure à 30 ml/min, il vaut mieux renoncer aux ARM. L'éplérénone, antagoniste sélectif de l'aldostérone, a l'avantage de ne pas exercer d'activité progestative et anti-androgénique (risque moindre de gynécomastie ou de mastodynie).

Les IDR, derniers en date, bloquent la première étape du SRAA en empêchant la transformation de l'angiotensinogène en angiotensine I par la rénine. Reconnus dans le traitement de l'HTA, ils ne sont actuellement pas recommandés dans celui de l'IC et seules les combinaisons IEC – ARM ou ARA – ARM sont conseillées (2).

Les bêta-bloquants s'opposent à la stimulation du système sympathique présente dans l'IC et exercent deux effets opposés en fonction du temps. Au début du traitement, ils péjorent la fonction cardiaque : effet cardio-dépresseur hémodynamique négatif. Après environ un mois, ils diminuent les symptômes et améliorent la fonction cardiaque et la tolérance à l'effort: effet neuro-hormonal positif. Seuls le bisoprolol, le métoprolol, le carvedilol et le nébivolol ont fait l'objet d'études (2, 9).

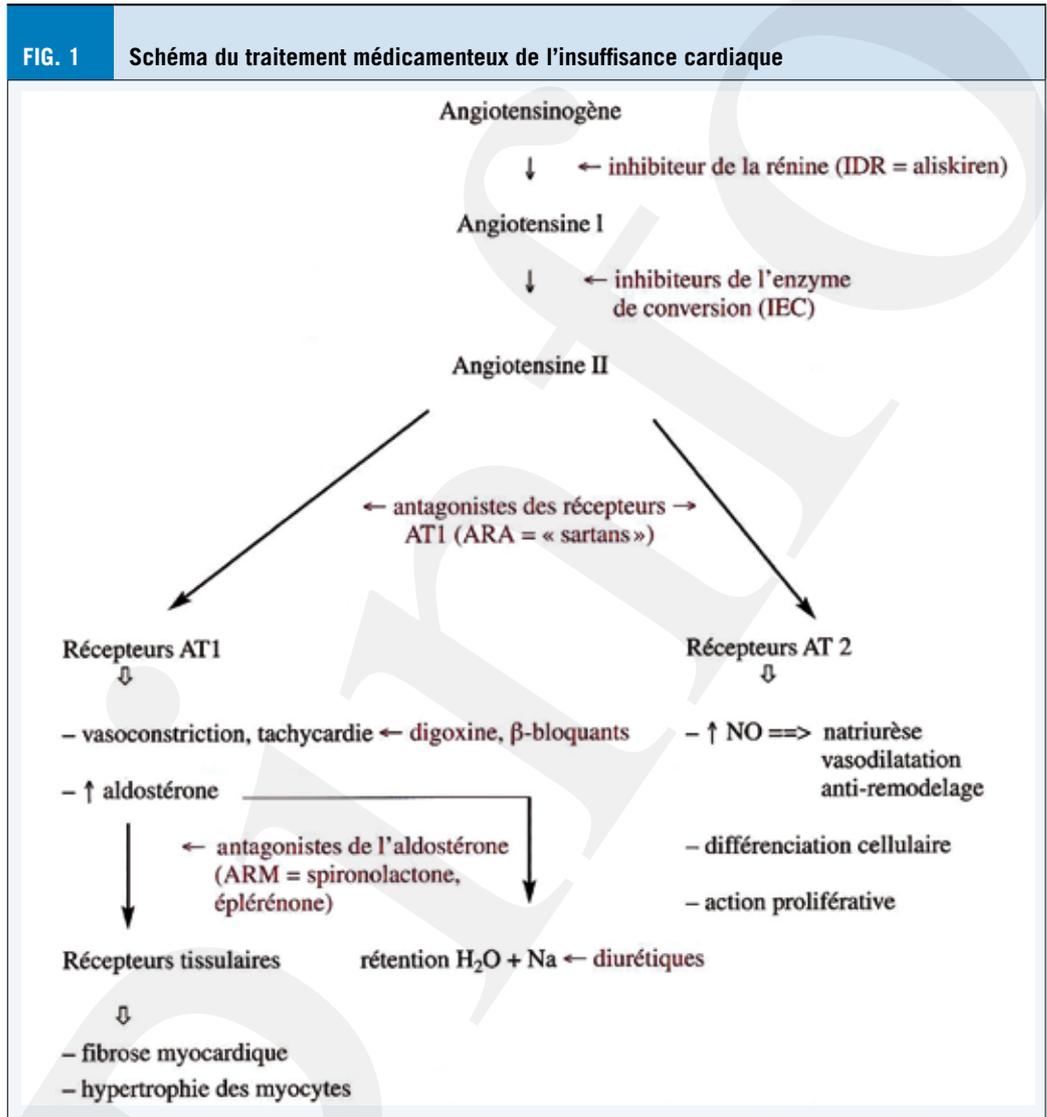
Les diurétiques soulagent le malade en le libérant de la rétention hydro-sodée. La dose est individuelle sous contrôle de la kaliémie, de la natrémie et de la fonction rénale. Les diurétiques de l'anse (furosémide, torasémide) réalisent le premier choix, surtout en situation aiguë. Parce qu'ils stimulent le SRAA, les diurétiques devraient être associés à un IEC ou à un ARA. La prescription conjointe d'un diurétique et d'un ARM (lui aussi diurétique) réalise une synergie efficace.

Les dérivés nitrés (nitroglycérine, demi-vie 2 min et dinitrate d'isosorbide, demi-vie 4h), par leur effet veino- et artériodilatateur, diminuent la précharge ventriculaire. Un intervalle libre est nécessaire pour éviter la tolérance due à un taux constant dans l'organisme. Chez le patient âgé astreint de nombreux comprimés, la voie transdermique est préférée sous la forme d'un patch de 5 ou 10 mg de nitroglycérine à appliquer plutôt du soir au matin pour éviter l'orthopnée ou la dyspnée paroxystique nocturne en diminuant le risque d'hypotension orthostatique diurne.

La digoxine, par son effet direct, augmente la force de contraction du myocarde. Agoniste des récepteurs muscariniques parasympathiques, elle exerce un effet indirect vagal qui diminue la fréquence cardiaque aussi bien en rythme sinusal qu'en FA. Elle améliore la fonction ventriculaire et la symptomatologie et diminue les hospitalisations. L'indication « classique » de la digoxine est la FA, élargie cependant au rythme sinusal avec une FE < 40% et des signes de décompensation cardiaque (2).

Traitement de l'ICEFR

L'objectif est triple: vider les œdèmes, retarder la détérioration ventriculaire et ralentir la fréquence cardiaque en rythme sinusal, en FA ou en flutter auriculaire. Il conduit logiquement à la prescription conjointe d'un diurétique, d'un IEC ou d'un ARA et de la digoxine ou d'un bêta-bloquant. La composition du traitement s'établit selon le degré de sévérité de l'IC et le caractère aigu ou chronique de l'affection. La dose et l'association des différentes substances varient donc au cours du temps. Le traitement s'adresse également aux éventuelles arythmies ventriculaires. Les comorbidités et la polymédication propres à la population gériatrique rendent souvent impossibles les combinaisons thérapeutiques souhaitées ou imposent une diminution



des doses assortie d'une baisse d'efficacité. Toujours le traitement s'établit sur mesure. Ainsi, à l'exception de la digoxine, tous les médicaments utilisés sont anti-hypertenseurs voire hypotenseurs ce qui peut rendre leur prescription délicate chez les patients âgés sujets à l'hypotension orthostatique (déplétion volémique, moindre sensation de soif, maladie de Parkinson, diabète, psychotropes) ainsi que chez ceux souffrant d'une sténose aortique sévère.

Il convient d'être attentif aux points suivants dans la population gériatrique :

- ▶ La prescription d'un diurétique doit éviter une trop forte déplétion volémique propre à induire une insuffisance pré-rénale. Mieux vaut se satisfaire de quelques râles pulmonaires ou œdèmes malléolaires que vouloir assécher un malade au risque de compromettre sa fonction rénale.
- ▶ L'auscultation de râles crépitants sous traitement diurétique ne traduit pas forcément la persistance d'une stase pulmonaire mais peut-être un certain degré de fibrose.
- ▶ Les hautes doses de diurétiques parfois nécessaires à la phase initiale du traitement peuvent abaisser la TA systolique au point de faire renoncer à l'introduction d'un IEC qui peut se faire dans un deuxième temps.

- ▶ A l'inverse, si un patient sous IEC ne présente plus de signes de rétention hydro-sodée, le diurétique doit être diminué voire même temporairement interrompu de façon à éviter une déshydratation (particulièrement en période estivale) ou une hyponatrémie, source potentielle d'un état confusionnel.
- ▶ Le traitement d'une anasarque fait appel, comme celui d'un œdème pulmonaire, à la voie d'administration intraveineuse afin d'éviter une absorption aléatoire des médicaments liée à une stase splanchnique.
- ▶ Les bêta-bloquants seront prescrits avec prudence, à faibles doses lentement progressives (par ex. carvedilol 3.125–6.5 mg deux fois/j ou métoprolol 12.5–25 mg/j. S'il est supporté, un bêta-bloquant a sur la digoxine l'avantage de contrôler la fréquence cardiaque tout en traitant une HTA pour autant qu'il n'altère pas le chronotropisme à l'effort d'un patient mobile.
- ▶ Si la FA reste l'indication première de la digoxine, cette dernière est très efficace pour une tachycardie sinusale, des râles de stase pulmonaire et un galop protodiastolique (B3).
- ▶ Les IEC et les ARA sont contre-indiqués par une sténose aortique sévère.

Une arythmie ventriculaire peut être à l'origine d'une décompensation cardiaque brutale se manifestant par une dyspnée aiguë et nécessitant le recours à l'amiodarone.

La FA et le flutter auriculaire souvent provoquent, aggravent ou pérennisent une IC. La digoxine ne suffit pas toujours à contrôler la fréquence ventriculaire d'où l'utilité du bêta-bloquant en plus ou à la place de cette dernière. Lorsque plusieurs essais médicamenteux échouent à ralentir la fréquence cardiaque, l'ablation du nœud atrio-ventriculaire par radio-fréquence précédée de l'implantation d'un stimulateur devient nécessaire.

Un tiers des patients en IC présentent un élargissement du complexe QRS, le plus souvent un bloc de branche gauche (BBG) à l'origine d'un asynchronisme de la contraction ventriculaire qui altère le fonctionnement de la pompe cardiaque. La stimulation bi-ventriculaire au moyen d'une sonde dans le VD et d'une autre dans une veine du sinus coronaire pour le VG vise à corriger ce désordre électro-mécanique par l'activation simultanée des deux ventricules, synchronisée aux oreillettes par une troisième sonde dans l'oreillette droite.

Cette thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT) améliore la qualité de vie et la tolérance à l'effort et diminue la mortalité chez des patients bien sélectionnés. L'indication à la CRT est: une IC de stade II-IV, une FE égale ou inférieure à 35% et un QRS > 120 ms (le plus souvent un BBG). En cas de FA permanente, il est essentiel de ralentir assez le passage dans le nœud atrio-ventricu-

laire pour assurer la permanence de l'électrostimulation bi-ventriculaire par médicament (digoxine, bêta-bloquant, diltiazem) ou en cas d'échec, de l'interrompre par l'ablation de ce nœud (10).

Un nouveau médicament prometteur pour le traitement de l'ICFER est disponible depuis peu en Suisse (Entresto®). Il associe le valsartan (ARA) au sacubitril. Ce dernier inhibe la néprilysine qui elle-même hydrolyse le peptide naturel natriurétique de type B (BNP = brain natriuretic peptide). L'inhibition de la néprilysine par le sacubitril augmente l'effet natriurétique et vasodilatateur du BNP (11, 12).

Traitement de l'ICFEP

Le traitement de base consiste à prévenir les principaux facteurs déclenchants que sont la FA, un pic hypertensif ou une ischémie myocardique par les médicaments appropriés. En phase de décompensation, l'essentiel est de ralentir assez la fréquence cardiaque pour allonger la durée des diastoles et permettre au VG dont la souplesse est amoindrie un remplissage adéquat. Les bêta-bloquants ou le diltiazem sont les médicaments de choix avec le double avantage d'être anti-hypertenseurs et anti-ischémiques. La digoxine n'a d'indication qu'en cas de FA pour ralentir la réponse ventriculaire mais les bêta-bloquants ou le diltiazem se révèlent souvent plus efficaces. La rétention hydrosodée fait appel à un diurétique ou à une combinaison de diurétiques. Les dérivés nitrés agissent favorablement sur la dyspnée. En l'absence d'HTA, il n'y a pas d'indication aux IEC ou aux ARA. Il est évidemment important de traiter les éventuelles comorbidités (anémie, insuffisance rénale chronique, diabète, BPCO) (13).

Pr Jean-Jacques Perrenoud

Chemin Thury 12, 1206 Genève
Jean-Jacques.Perrenoud@unige.ch

+ **Conflit d'intérêts:** L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article

Messages à retenir

- ◆ Le traitement de l'ICFR et celui de l'ICFEP ne sont pas identiques
- ◆ Le traitement électrique de l'ICFER peut compléter utilement les médicaments
- ◆ Chez le sujet âgé, il faut tenir compte des comorbidités et souvent adapter le traitement « sur mesure » avec une posologie parfois moindre

Références:

1. Tribouilloy C et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J* 2008;29:339-47
2. McMurray JJ et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847
3. Tehrani F et al. Value of medical therapy in patients > 80 years of age with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2009;103:829-33
4. Stojiljkovic L, Behnia R. Role of renin angiotensin system inhibitors in cardiovascular and renal protection: A lesson from clinical trials. *Curr Pharm Des* 2007;13:1335-45
5. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35
6. Struthers AD. The clinical implications of aldosterone escape in congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:539-45
7. Granger CB et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduce left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzymes inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6
8. Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2009; 30:469-77
9. Packer M. Beta-blockade in the management of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996;17:21-3
10. Schukraft S, Burri H. Mise à jour des indications à la thérapie de resynchronisation dans l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Suisse* 2014;10:1192-6
11. McMurray J et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004
12. Von Lueder T et al. Current role of neprilysin inhibitors in hypertension and heart failure. *Pharmacol Ther* 2014;144:41-9
13. Shah SJ, Gheorgiade M. Heart failure with preserved ejection fraction. Treat now by treating comorbidities. *JAMA* 2008;300:431-3