

## Nouveautés en insuffisance cardiaque

*Simon de Denus, Denis Brouillette*

### Résumé

**Objectif :** Discuter des nouveautés relatives au traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) depuis 2001.

**Source des données et sélection des études :** Une recherche dans Medline en français et en anglais entre janvier 2001 et mars 2004 ainsi que des abrégés des congrès en cardiologie a été effectuée et les articles les plus pertinents ont été sélectionnés.

**Analyse des données :** Depuis 2001, un nombre important d'études concernant le traitement et le diagnostic de l'IC ont été publiées. Celles-ci ont élargi la place dans la thérapie des patients avec IC des bêta-bloqueurs et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. De plus, un nombre important d'études supportent une utilisation plus répandue des défibrillateurs implantables et l'arrivée dans l'arène clinique de la thérapie de resynchronisation cardiaque. Finalement, sur le plan diagnostique, le B-type, ou brain natriuretic peptide, représente un ajout important permettant d'améliorer l'évaluation des patients se présentant à l'urgence avec comme plainte principale de la dyspnée chez qui un diagnostic d'IC est soupçonné.

**Conclusion :** Le traitement des patients atteints d'IC a grandement évolué au cours des deux dernières décennies et s'est beaucoup complexifié. Ainsi, il apparaît fondamental que le pharmacien occupe un rôle de premier plan dans le traitement de ces patients.

**Mots clés :** insuffisance cardiaque, bêta-bloqueurs, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, défibrillateur implantable.

### Introduction

Malgré plusieurs nouveautés thérapeutiques au cours des dernières années, l'insuffisance cardiaque (IC) demeure liée à une mortalité et à une morbidité élevées. L'IC affecte 350 000 Canadiens et constitue la cause la

plus fréquente d'hospitalisation chez les plus de 65 ans<sup>1</sup>. Ceci s'accompagne de coûts considérables, le coût annuel lié aux hospitalisations seulement étant de un milliard de dollars par année au Canada<sup>1</sup>.

En 2001, l'American College of Cardiology (ACC) en collaboration avec l'American Heart Association (AHA) ont mis à jour leurs lignes directrices du traitement de l'IC<sup>2</sup>. Les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie ont également été mises à jour subséquemment<sup>3</sup>.

L'objectif de cet article est de discuter des nouveautés dans le traitement de l'IC systolique (généralement définie par une fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] < 40 %) depuis 2001, avec un accent sur le traitement pharmacologique<sup>2</sup>. Lorsque cela sera approprié, les études qui ont inclus des patients ayant expérimenté un infarctus du myocarde (IM) compliqué par de l'IC seront également discutées. Il est important de souligner que les résultats de ces études ne peuvent être directement extrapolés aux patients avec IC systolique stable étant donné d'importantes différences physiopathologiques entre ces deux populations<sup>4</sup>. De plus, cet article abordera brièvement les nouveautés concernant deux traitements non pharmacologiques, les défibrillateurs implantables (DI) et la thérapie de resynchronisation cardiaque, et, finalement, un nouveau marqueur diagnostique, le B-type ou brain natriuretic peptide (BNP).

*Simon de Denus, M. Sc., est pharmacien, professeur invité à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et Fellow en recherche cardiovasculaire à l'Institut de cardiologie de Montréal.*

*Denis Brouillette, D.Ph., est pharmacien à l'Institut de cardiologie de Montréal.*

Chez Pfizer, nous nous employons à faire  
de chaque âge de la vie, un âge qui respire la santé.



Notre passion, la vie  
www.pfizer.ca

**Tableau I : Stades de l'IC (Classification de l'AHA/ACC)**

Stade	Description	Exemples
A	Patients à haut risque de développer une IC puisqu'ils ont des comorbidités associées à son développement. Ne présentent aucune anomalie structurale du cœur ou symptôme d'IC.	Hypertension, maladie coronarienne athérosclérotique, diabète, abus d'alcool, traitement par un médicament cardiotoxique.
B	Patients ayant des anomalies structurales du cœur mais en l'absence de symptômes d'IC.	Hypertrophie cardiaque, dilatation ventriculaire gauche, maladies valvulaires asymptomatiques, antécédent d'infarctus du myocarde.
C	Patients qui ont ou avaient des symptômes d'IC associés à une anomalie structurale cardiaque (IC systolique/diastolique).	Patients atteints d'IC systolique avec dyspnée à l'effort.
D	Patients avec IC cardiaque avancée, présentant des symptômes au repos malgré un traitement médical maximum et nécessitant certains traitements/interventions spécialisés.	Patients avec hospitalisations répétées et ne pouvant retourner à domicile, patients en attente de transplantation cardiaque, patients traités par des inotropes positifs intraveineux à la maison, patients recevant des soins palliatifs comme unique traitement.

ACC : American College of Cardiology; AHA : American Heart Association; IC : insuffisance cardiaque.

### Lignes directrices

Les lignes directrices américaines et canadiennes sont évidemment très semblables<sup>2,3</sup>. La différence majeure est que les recommandations américaines ont incorporé une nouvelle classification dont l'objectif est de décrire en quatre stades l'évolution et la progression de l'IC (tableau I).

En fait, seuls les stades C et D désignent vraiment de l'IC selon le diagnostic classique. Le but de la classification est de reconnaître qu'il existe des facteurs de risque associés à l'IC et que des interventions thérapeutiques sont nécessaires afin de prévenir le développement de l'IC. Cette classification devrait être considérée comme complémentaire à la classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA), principalement utilisée pour décrire le degré de sévérité des symptômes des patients de stades C et D (tableau II).

**Tableau II : Classification fonctionnelle de la New York Heart Association**

Stades ACC/AHA	Évaluation fonctionnelle de la NYHA (définition)
A	Aucune
B	I (aucun symptôme)
C	II (symptômes pendant des activités ordinaires) III (symptômes pendant des activités moins qu'ordinaires)
D	IV (symptômes au repos)

Adapté de Farrell MH et coll. JAMA 2002, page 891.

ACC : American College of Cardiology;

AHA : American Heart Association;

NYHA : New York Heart Association.

Les lignes directrices canadiennes et américaines sont résumées dans le tableau III<sup>2,3</sup>.

Toutes deux soulignent l'importance des mesures non pharmacologiques chez les patients avec IC symptomatique (contrôle des facteurs de risque de la maladie coronarienne athérosclérotique, consommation d'alcool

avec modération, restriction sodée et hydrique, prise de poids quotidienne, vaccination contre l'influenza et le pneumocoque). Toutes deux favorisent également l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et des bêta-bloqueurs chez l'ensemble des patients avec IC systolique, symptomatiques ou non, en l'absence de contre-indications. De plus, ces organismes suggèrent l'utilisation de la digoxine chez les patients symptomatiques et l'utilisation des diurétiques en présence de signes de surcharge liquidienne afin de maintenir une volémie idéale.

Les lignes directrices soulignent également l'utilisation de certains agents chez des populations sélectionnées. Ainsi, l'utilisation de la spironolactone est réservée aux patients présentant de l'IC sévère<sup>2,3</sup>. Les recommandations canadiennes et américaines diffèrent toutefois légèrement en ce qui concerne l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA). En effet, bien que toutes les deux recommandent l'utilisation des ARA (ou une combinaison hydralazine/dinitrate d'isosorbide) chez les patients intolérants aux IECA, les lignes directrices canadiennes suggèrent également que l'ajout d'un ARA à un IECA puisse être considéré chez les patients symptomatiques ayant une contre-indication ou ne pouvant tolérer un bêta-bloqueur et présentant des symptômes d'IC malgré une thérapie pharmacologique optimale. De plus, il est recommandé de limiter l'utilisation de cette combinaison aux patients ayant une tension artérielle et une fonction rénale adéquates et qu'une telle combinaison devrait être utilisée uniquement par des cliniciens expérimentés dans le traitement de l'IC<sup>3</sup>. À l'opposé, les lignes directrices américaines indiquent que l'efficacité d'une telle combinaison demeure à être clairement définie<sup>2</sup>. Finalement, à la lumière des résultats d'une analyse de l'étude Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT), qui suggérait un impact néfaste sur la mortalité avec l'ajout du valsartan chez les patients recevant déjà un IECA et un bêta-bloqueur, les deux lignes directrices recommandent d'éviter une

**Tableau III : Résumé des lignes directrices de l'AHA/ACC 2001 et du SCC 2002-2003**

Agents	Classes de la NYHA			
	I	II	III	IV
IECA	X	X	X	X
Bêta-bloqueurs	X	X	X	X*
Diurétiques	Si S/S congestion	Si S/S congestion (généralement nécessaire)	Si S/S congestion (généralement nécessaire)	Si S/S congestion (généralement nécessaire)
Digoxine	À considérer pour le contrôle de la réponse ventriculaire si FA	X	X	X
Spironolactone			Si classe IV dans les 6 derniers mois	X
ARA	Alternative aux IECA si toux secondaire à ces agents			

\* Patients cliniquement stables seulement. L'utilisation devrait être réservée aux cliniciens avec beaucoup d'expérience dans le traitement de l'IC.  
ACC : American College of Cardiology; AHA : American Heart Association; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine;  
FA : fibrillation auriculaire; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; SCC : Société canadienne de cardiologie;  
NYHA : New York Heart Association, S/S : signes et symptômes

combinaison IECA-ARA-bêta-bloqueur<sup>2,3,5</sup>. Le lecteur est invité à consulter ces lignes directrices pour de plus amples détails.

### Bêta-bloqueurs

À la fin des années 1990, plusieurs études ont démontré la place prépondérante que doivent occuper les bêta-bloqueurs dans le traitement de l'IC légère à modérée<sup>6,7</sup>. Trois études d'envergure ont été publiées plus récemment qui ont clarifié et élargi leur place dans la thérapie : Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study (COPERNICUS), Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction (CAPRICORN) et The Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET)<sup>8,9,10</sup>.

L'étude COPERNICUS avait pour but principal de démontrer si des bénéfices pouvaient être dérivés d'une utilisation des bêta-bloqueurs dans l'IC sévère, les études précédentes comprenant principalement des patients avec IC légère à modérée<sup>8</sup>. Un total de 2 289 patients présentant des symptômes d'IC au repos ou lors d'un effort léger ayant une FEVG inférieure à 25 % furent randomisés au carvedilol (dose cible : 25 mg deux fois par jour), un bêta-bloqueur non sélectif ayant des effets anti-adrénergiques alpha et des propriétés anti-oxydantes, ou au placebo. Au début de l'étude, le taux de l'utilisation des IECA ou des ARA était de plus de 95 %, de près de 65 % pour la digoxine et finalement d'environ 20 % pour la spironolactone. L'étude a été interrompue prématurément en raison du trop grand bénéfice du carvedilol. Après une moyenne de 10 mois de suivi, on observa une réduction de mortalité de 35 % (p = 0,0014). On a aussi observé une réduction du point d'aboutissement combiné mortalité et hospitalisation de 24 % (p < 0,001). Il est très intéressant de noter le haut taux de patients chez qui la dose cible de carvedilol a été atteinte (65 %) après seulement quatre mois de traitement, puisqu'on croyait que ces patients, étant donné la sévérité de leur IC,

toléreraient difficilement l'utilisation d'un bêta-bloqueur. Durant la période de titration, le carvedilol a été bien toléré. Toutefois, comme prévu, son utilisation était associée à une augmentation du risque de bradycardie, d'hypotension, d'étourdissements et d'apparition d'œdème périphérique<sup>11</sup>.

L'étude CAPRICORN a évalué l'efficacité du carvedilol (dose cible : 25 mg deux fois par jour) chez les patients ayant souffert d'un IM dans les 3 à 21 jours précédents et démontrant une FEVG de moins de 40 %<sup>9</sup>. Les investigateurs ont recruté 1 959 patients qui ont été randomisés au placebo ou au carvedilol. Le traitement était aussi concordant avec les lignes directrices, soit 98 % des patients recevant un IECA et 86 %, de l'aspirine. La mortalité après un peu plus d'une année de suivi moyen était de 15 % dans le groupe placebo contre 12 % dans le groupe carvedilol, pour une réduction du risque de près de 25 % (p = 0,03). De plus, le carvedilol diminuait le risque d'un second IM de 41 % (p = 0,014).

Ces études ont donc démontré la faisabilité et les bénéfices de l'utilisation d'un traitement au bêta-bloqueur, et ce, même dans une population d'insuffisants cardiaques sévères, en plus de confirmer le bénéfice de ces agents chez les patients ayant de l'IC post-IM, une population reconnue comme étant à très haut risque d'événements cardiaques.

Plus récemment était publiée l'étude COMET, qui a comparé l'effet d'un bêta-bloqueur sélectif (métoprolol tartrate, dose cible : 50 mg deux fois par jour) à un bêta-bloqueur non sélectif ayant des effets anti-oxydants et anti-adrénergiques alpha (carvedilol, 25 mg deux fois par jour)<sup>10</sup>. Dans cette étude, 3 029 patients présentant une classe fonctionnelle II à IV (96 % de classes II ou III) et une FEVG < 35 % ont été recrutés. L'utilisation du carvedilol a montré une diminution significative de la mortalité totale de près de 17 % (34 vs 40 %, nombre de patients à traiter [NPT] = 17; p = 0,0017). Le risque

combiné de mortalité totale et d'hospitalisation cardiaque ne différait pas d'un traitement à l'autre. À la suite de la publication de ces résultats, plusieurs commentaires ont été exprimés. Si certains ont applaudi les résultats et recommandé le carvedilol comme bêta-bloqueur de choix en IC, d'autres ont remis en question les résultats observés. On a souligné surtout que la dose de métoprolol tartrate était trop faible. Autre point intéressant, cette étude utilisait le métoprolol tartrate dans la forme actuellement commercialisée au Canada alors que l'étude ayant démontré le bénéfice du métoprolol en IC utilisait une forme à libération prolongée de métoprolol succinate, ayant une biodisponibilité inférieure au métoprolol tartrate d'environ 25 %, mais permettant une administration quotidienne unique et offrant un blocage plus constant des récepteurs bêta sur une période de 24 heures<sup>6</sup>. Cette formulation n'est pas disponible au Canada. Bien qu'il existe toujours une controverse quant à la supériorité du carvedilol, on se doit de souligner la tenue d'études comparatives des agents d'une même classe.

### **Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine**

Les études portant sur l'efficacité des ARA en IC et IC compliquant un IM peuvent être classées en trois catégories : 1) comparaison de l'efficacité des ARA aux IECA 2) utilisation des ARA chez les patients intolérants aux IECA et 3) chez les patients recevant déjà un traitement pharmacologique optimal, incluant un IECA<sup>5, 12-16</sup>.

#### **ARA vs IECA**

Les premières études majeures effectuées avec les ARA en IC les comparaient aux IECA<sup>13,17</sup>. On croyait pouvoir démontrer que ces agents avaient une efficacité thérapeutique supérieure aux IECA tout en offrant une meilleure tolérabilité<sup>18</sup>. Ces hypothèses étaient basées sur la supposition que, d'une part, le bénéfice des IECA provenait essentiellement de la diminution des concentrations plasmatiques d'angiotensine II et que les ARA permettraient un blocage plus complet des effets de cette neurohormone par leur inhibition du récepteur AT1, étant donné la synthèse d'angiotensine II sur les plans vasculaire et myocardique par des voies enzymatiques non reliées à l'ECA. D'autre part, on associait principalement des effets néfastes à l'accumulation de bradykinine produite par les IECA : toux, angioedème<sup>18</sup>. Les résultats de l'étude Evaluation of Losartan in the Elderly Trial (ELITE) II se sont toutefois montrés décevants. Bien que le losartan s'est avéré mieux toléré que le captopril, principalement à cause d'un risque plus faible de toux, il ne s'est pas révélé plus efficace, et on a même observé une tendance vers un risque plus élevé de mortalité (tableau IV)<sup>18</sup>. Pire encore, les résultats de l'étude Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL), qui incluait des patients ayant expérimenté un IM compliqué

par de l'IC, démontrèrent que l'utilisation du losartan (50 mg die), encore une fois comparé au captopril (50 mg tid), était associée à une augmentation non significative du risque de mortalité totale (18,2 % vs 16,4 %,  $p = 0,069$ ) et à un risque de mortalité cardiovasculaire significativement plus élevé comparé aux patients recevant du captopril (15,3 % vs 13,3 %,  $p = 0,032$ )<sup>12</sup>. Bien que cette population de patients constitue une population différente de celle avec IC stable, les résultats d'OPTIMAAL et d'ELITE II suggèrent tout de même que le losartan, utilisé à une dose quotidienne unique de 50 mg, ne procure pas un effet clinique équivalent à celui du captopril<sup>18</sup>. Toutefois, une dose plus élevée pourrait potentiellement offrir une meilleure efficacité, mais cette hypothèse demeure à être confirmée. Ainsi, selon ces études, chez les patients avec IC stable et en post-IM, les IECA demeurent les agents de première ligne pour inhiber le système rénine-angiotensine-aldostérone.

#### **ARA chez les patients intolérants aux IECA**

Malgré leur efficacité, les IECA ne peuvent malheureusement pas être tolérés par tous les patients et leur utilisation est associée au développement d'hypotension, d'hyperkaliémie, d'aggravation de la fonction rénale, de toux et, plus rarement, d'angioedème. Chez les patients intolérants aux IECA, deux voies alternatives sont théoriquement disponibles : les ARA et une combinaison hydralazine/dinitrate d'isosorbide<sup>2</sup>. Cette dernière combinaison demeurerait l'alternative de choix pour certains, puisque, contrairement aux ARA, son efficacité, bien qu'elle soit inférieure aux IECA, avait été démontrée pour réduire le risque de mortalité chez les patients avec IC<sup>19,20</sup>. Cette combinaison est réservée aux patients ne pouvant tolérer un IECA étant donné sa complexité posologique (administration quatre fois par jour de chacun des agents) et qu'elle est difficilement tolérée (céphalées, intolérance gastro-intestinale et, rarement, risque potentiel de lupus induit par hydralazine)<sup>20</sup>.

L'étude Candesartan in Heart Failure : Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM)-Alternative a précisé le rôle des ARA dans cette population en comparant le candésartan au placebo chez des patients avec IC systolique intolérants aux IECA (> 70 % à cause de la toux). L'étude CHARM-Alternative faisait partie du programme CHARM qui regroupait trois études : CHARM-Alternative, CHARM-Added qui évaluait l'ajout du candésartan chez des patients déjà traités par un IECA et l'étude CHARM-Preserved qui évaluait l'impact du candésartan chez les patients avec IC mais ayant une fonction systolique préservée (FEVG > 40 %) <sup>15,16,21,22</sup>. L'étude CHARM-Alternative a démontré que l'utilisation du candésartan se traduisait par une réduction du risque de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC (tableau IV).

**Tableau IV : Études majeures ayant évalué l'efficacité des ARA en IC systolique**

Étude	Population	Points d'aboutissement	ARA (%)	Groupe contrôle (%)	p	
<b>ARA vs IECA</b>						
ELITE II (n = 3 152)	NYHA II-IV	Mortalité totale*	17,7 %	15,9 %	0,16	
Losartan vs captopril	(FE moyenne = 31 %)					
<b>ARA chez les patients intolérants aux IECA</b>						
<b>CHARM-Alternative</b> (n = 2 028)	Patients NYHA II-IV (FE moyenne = 30 %) intolérants aux IECA	Mortalité CV + hospitalisations pour IC*	33,0	40,0	0,004	
		Mortalité	26,1	29,1	0,11	
		Mortalité CV	21,6	24,8	0,072	
		Hospitalisations pour IC	20,4	28,2	<0,001	
<b>ARA chez les patients traités par un IECA</b>						
<b>Étude Val-HeFT</b> (n = 5 010)	Valsartan vs placebo	NYHA II-IV, FE moyenne = 27 % chez patients prenant IECA (93 %) et BB (35 %)	Mortalité*	19,7	19,4	0,8
		Mortalité et morbidité*	28,8	32,1	0,009	
		Hospitalisations pour IC	13,8	18,2	<0,001	
CHARM-Added (n = 2548)	Candésartan vs placebo	NYHA II-IV, FE moyenne = 28 % chez patients prenant IECA (= 100 %) et BB (= 55 %)	Mortalité CV + hospitalisations pour IC*	37,9	42,3	0,011
			Mortalité CV	23,7	27,3	0,029
			Hospitalisations pour IC	24,2	28,0	0,014
			Hyperkaliémie	3,4	0,7	<0,001
			Aggravation de la fonction rénale	7,8	4,1	<0,001

\*Point d'aboutissement primaire de l'étude

BB : bêta-bloqueur

ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine

CHARM : Candésartan in Heart Failure : Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity

CV : cardiovasculaire

IC : insuffisance cardiaque

IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

ELITE : Evaluation of Losartan in the Elderly Trial

Val-HeFT : Valsartan Heart Failure Trial

**Doses étudiées :**

Losartan : commencer à 12,5 mg une fois par jour, doubler chaque semaine ou à toutes les 2 semaines et viser une dose cible de 50 mg une fois par jour  
 Candésartan : commencer à 4 ou 8 mg une fois par jour, doubler chaque semaine ou à toutes les 2 semaines et viser une dose cible de 32 mg une fois par jour  
 Valsartan : commencer à 40 mg deux fois par jour, doubler chaque semaine ou à toutes les 2 semaines et viser une dose cible de 160 mg deux fois par jour

Ainsi, chez les patients ne pouvant tolérer un IECA à cause d'une toux induite par ces agents, les ARA constituent l'option thérapeutique à privilégier étant donné leur posologie simple et leur innocuité. Chez les patients qui ne peuvent tolérer un IECA à cause d'hyperkaliémie ou d'une diminution significative de la fonction rénale, l'utilisation d'une combinaison d'hydralazine/dinitrate d'isosorbide devrait être privilégiée, l'utilisation des ARA présentant un risque d'hyperkaliémie et d'aggravation de la fonction rénale similaire aux IECA<sup>2</sup>. Nous privilégions également cette combinaison chez les patients ayant expérimenté un angioedème sous IECA. Toutefois, ce sujet est extrêmement controversé<sup>23,24</sup>. En effet, bien que l'utilisation d'un ARA puisse produire de l'angioedème, particulièrement chez les patients ayant développé un angioedème à la suite de l'administration d'un IECA, certains suggèrent l'utilisation d'un ARA chez ces patients<sup>23,25</sup>. Il est important de noter que les données sur

ce groupe de patients sont extrêmement limitées, la cohorte la plus importante provenant de CHARM-Alternative<sup>15</sup>. Des 39 patients ayant un antécédent d'angioedème aux IECA recevant du candésartan, trois ont développé un épisode d'angioedème sous candésartan. La cessation du candésartan fut nécessaire dans un cas seulement. Dans le cas où un ARA serait utilisé chez ce groupe de patients, le patient doit être informé du risque d'angioedème et des symptômes caractérisant son apparition.

**ARA chez les patients recevant un IECA**

Finalement, les ARA ont été étudiés chez des patients recevant des IECA. Le rationnel derrière ces études est que la combinaison d'un ARA et d'un IECA permet un blocage plus complet des effets de l'angiotensine II, en plus de promouvoir l'accumulation de la bradykinine, à laquelle on reconnaît maintenant plusieurs effets

bénéfiques potentiels : vasodilatation, promotion de la synthèse d'oxyde nitrique et certains effets antimitotiques<sup>16</sup>.

Dans l'étude VAL-HeFT, l'impact du valsartan a été évalué chez 5 010 patients avec IC systolique (FEVG < 40 %, environ 98 % de classe fonctionnelle NYHA II ou III) recevant un traitement « optimal » selon leur médecin traitant : plus de 90 % recevaient un IECA, environ 35 %, un bêta-bloqueur tandis que seulement 5 % recevaient de la spironolactone<sup>5</sup>. L'utilisation du valsartan s'est traduite par une réduction du risque de mortalité ou de morbidité par rapport au placebo, principalement à la suite d'une réduction du risque d'hospitalisation pour IC (tableau IV). Aucun impact sur la mortalité n'a été observé. Toutefois, l'analyse du sous-groupe de patients recevant un IECA et un bêta-bloqueur a suggéré que l'ajout du valsartan a un impact négatif sur le risque de mortalité ( $p = 0,009$ ). Ceci avait incité les auteurs des lignes directrices canadiennes et américaines à éviter l'utilisation d'une triple thérapie, soit la combinaison IECA-ARA-bêta-bloqueur, jusqu'à la publication d'études additionnelles afin de déterminer si cette trouvaille était réelle ou fortuite<sup>2,3</sup>.

L'étude CHARM-Added est venue éclairer la situation. Dans cette étude, chez des patients recevant un IECA (= 100 %), dont plusieurs recevaient un bêta-bloqueur (55 %) et certains, de la spironolactone (17 %), l'ajout du candésartan s'est traduit par une réduction du risque de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC comparativement au groupe placebo (tableau IV)<sup>16</sup>. Le bénéfice était le même chez les patients recevant un bêta-bloqueur, ce qui a confirmé que les résultats du sous-groupe de patients de Val-HeFT était une découverte accidentelle.

La combinaison IECA-ARA ne devrait pas être utilisée pour l'instant chez les patients présentant de l'IC post-IM. En effet, dans l'étude VALsartan In Acute Myocardial infarction (VALIANT) ( $n = 14\ 703$ ), qui comprenait trois groupes, captopril (50 mg tid), valsartan (160 mg bid) et une combinaison captopril (50 mg tid/valsartan (80 mg bid), une mortalité similaire entre les trois groupes (19,5 %, 19,9 % et 19,3 %, respectivement) a été observée<sup>14</sup>. Cette étude revêt une importance particulière étant donné qu'elle avait la puissance statistique pour évaluer de façon adéquate la non-infériorité du valsartan comparé au captopril. Une analyse statistique rigoureuse a démontré que le valsartan était équivalent au captopril et préservait 99,6 % du bénéfice du captopril. Du même coup, les résultats de cette étude ont renforcé l'hypothèse que la dose de losartan étudiée (50 mg die) est probablement insuffisante, étant donné que, dans l'étude OPTIMAAL, la non-infériorité n'avait pu être démontrée<sup>12,26</sup>. Une analyse des résultats de VALIANT démontrait également que la combinaison ARA-IECA-bêta-bloqueur n'était pas associée à un risque d'événements plus élevé, confirmant ainsi les résultats de

CHARM-Added. Selon les résultats de cette étude, les IECA demeurent la classe pharmacologique à privilégier chez les patients expérimentant un IM compliqué par de l'IC, puisque leur efficacité a été démontrée dans diverses populations et que leur coût est généralement inférieur. Toutefois, les résultats de l'étude VALIANT illustrent que le valsartan constitue une excellente alternative chez les patients ne pouvant tolérer un IECA à cause de la toux. Pour l'instant, étant donné l'absence de bénéfice, une combinaison ARA-IECA ne devrait pas être utilisée chez ces patients de façon routinière<sup>14</sup>.

Plusieurs raisons expliquent les résultats apparemment divergents entre VALIANT et CHARM-Added ou Val-HeFT : populations différentes, dose de valsartan insuffisante dans le groupe combinaison de VALIANT (80 mg bid vs 160 mg bid dans Val-HeFT), population recevant un IECA de façon chronique dans CHARM-Added et Val-HEFT précédant l'ajout de l'ARA contrairement à VALIANT où la majorité des patients (= 60 %) n'avait jamais reçu un IECA<sup>5,14,16</sup>.

Somme toute, on peut arriver aux conclusions suivantes concernant l'utilisation des ARA en IC chronique : 1) chez les patients intolérants aux IECA à cause d'une toux, les ARA, spécifiquement le candésartan et le valsartan, constituent les voies alternatives de choix (chez les patients ne pouvant tolérer un IECA à cause de l'apparition d'angioedème, d'hyperkaliémie ou d'aggravation de la fonction rénale, on préférera une combinaison hydralazine/dinitrate d'isosorbide); 2) chez les patients qui demeurent symptomatiques malgré un traitement optimal incluant un IECA, l'ajout d'un ARA peut être considéré, mais cette combinaison devrait être réservée à des cliniciens expérimentés dans le traitement de l'IC et pouvant effectuer un suivi étroit de la tension artérielle, de la fonction rénale et des électrolytes. Une question demeure toutefois en ce qui concerne ce dernier groupe de patients. Compte tenu de la faible proportion de patients recevant de la spironolactone dans ces deux études, devrait-on favoriser l'ajout d'un ARA, de la spironolactone ou de ces deux agents? En l'absence d'études d'envergure et de consensus dans la littérature, nous privilégions l'utilisation de la spironolactone chez les patients avec IC sévère et un ARA chez les patients avec des symptômes légers à modérés. La combinaison d'un IECA, d'un ARA et de spironolactone devrait être réservée exceptionnellement aux patients avec symptômes modérés à sévères malgré un traitement pharmacologique optimal et ayant une tension artérielle dans les limites normales, une kaliémie normale (< 5,0 mmol/L) et une fonction rénale acceptable (< 220 mmol/L), étant donné le peu de données supportant l'efficacité et l'innocuité d'une telle combinaison. En fait, étant donné que la tension artérielle au début de l'étude CHARM-Added était relativement élevée (moyenne : 125/75 mmHg) pour une population de patients ayant de l'IC avancée (73 % de classe fonctionnelle NYHA III), l'efficacité et l'innocuité d'une

telle combinaison chez les patients ayant une tension artérielle plus faible sont d'autant plus incertaines. Finalement, l'utilisation d'une telle combinaison devrait être réservée uniquement à des cliniciens ayant beaucoup d'expérience dans le traitement de l'IC, dans un contexte clinique permettant un suivi étroit de la tension artérielle, de la fonction rénale et de la kaliémie, par exemple dans une clinique spécialisée dans le traitement de l'IC.

### **Les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone**

Le bénéfice de la spironolactone a été démontré chez les patients avec IC sévère dans l'étude RALES, résultant en l'ajout de cette dernière comme option thérapeutique chez ce groupe de patients<sup>18</sup>. Un obstacle à l'utilisation de la spironolactone est sans contredit le profil d'effets secondaires observé. Bien que certains de ces effets indésirables soient inhérents au blocage de l'aldostérone (hyperkaliémie, insuffisance rénale), certains (la gynécomastie chez l'homme et les troubles menstruels chez la femme) résultent de ses effets sur d'autres récepteurs (progestérone et testostérone). Dans l'optique de réduire l'incidence de ces effets indésirables, l'éplérénone, un agent plus spécifique pour les récepteurs de l'aldostérone, a été développé.

L'éplérénone a été étudié en IC post-IM dans l'étude Ephesus. Dans cette étude, 6 642 patients ont été recrutés et randomisés à l'éplérénone ou au placebo<sup>27</sup>. Les patients devaient démontrer une FEVG de moins de 40 % dans les deux semaines suivant un IM. Il est à noter que les participants recevaient un traitement pharmacologique optimal pour leur condition, avec près de 75 % des patients sous bêta-bloqueurs, de 90 % sous IECA ou BRA et de 90 % sous aspirine. Après un suivi moyen de 16 mois, on a pu démontrer une réduction significative de 15 % de la mortalité, toutes causes confondues (14,4 % vs 16,7 %, NPT = 44;  $p = 0,008$ ) et une réduction de 13 % pour la mortalité cardiovasculaire et la réhospitalisation ( $p = 0,002$ ). Côté innocuité, il est à noter qu'une hyperkaliémie était présente chez 5,5 % des patients contre 3,9 % dans le groupe placebo et que le risque était particulièrement important chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min. Ainsi, on ne recommande pas l'utilisation de cet agent pour les patients insuffisants rénaux. Comme prévu, l'incidence de gynécomastie était similaire au placebo (0,5 % vs 0,6 %).

Cette étude confirme le bénéfice de l'utilisation des antagonistes de l'aldostérone dans un contexte contemporain chez une population de patients avec un haut taux d'utilisation des bêta-bloqueurs et d'IECA, en plus d'étendre leur utilisation à une nouvelle population. Aussi, lorsque l'éplérénone sera commercialisé au Canada, il deviendra possiblement une alternative à la spironolactone chez les patients ne pouvant tolérer celle-ci à cause d'un effet indésirable relié à son action sur les

récepteurs de la progestérone ou de la testostérone. Comme c'est le cas avec la spironolactone, une attention particulière devra être portée au suivi de la kaliémie et de la fonction rénale des patients afin de prévenir le développement d'hyperkaliémie ou une aggravation de la fonction rénale.

### **Mesures non pharmacologiques**

Avec l'amélioration technologique, l'intervention pharmacologique n'est plus la seule intervention possible pour infléchir le cours normal de l'IC. En effet, on note, entre autres, une clarification des bénéfices secondaires à la thérapie de resynchronisation cardiaque et au défibrillateur implantable (DI).

#### ***Les défibrillateurs implantables***

L'IC est associée à un risque significatif de mort subite<sup>3</sup>. Le DI permet d'effectuer une défibrillation rapide lors de l'apparition d'arythmies ventriculaires et permet ainsi d'améliorer la survie des patients. Jusqu'à récemment, l'utilisation des défibrillateurs était principalement réservée 1) en prévention secondaire, chez les patients ayant un antécédent de mort subite, de fibrillation ventriculaire, de tachycardie ventriculaire symptomatique ou 2) en prévention primaire, chez les patients avec un antécédent IM avec une FEVG < 40 % présentant de la tachycardie ventriculaire non soutenue qui est inductible durant une étude électrophysiologique<sup>3</sup>. Trois études récentes sont venues éclaircir la place des DI en prévention primaire.

Les résultats de l'étude MADIT II, qui comprenait des insuffisants cardiaques stables d'origine ischémique ( $n = 1\ 232$ ) avec une FEVG de moins de 30 % et un antécédent d'IM (> 1 mois avant, moyenne : 81 mois), ont élargi le rôle potentiel des DI<sup>28</sup>. Aucune étude électrophysiologique n'était requise pour les patients participant à l'étude. Le point d'aboutissement primaire était la mortalité cardiaque. Après un suivi de 20 mois, on observa une réduction de la mortalité de 31 % (14,2 % vs 19,8 %, NPT = 18;  $p = 0,016$ ) dans le groupe DI comparé aux patients randomisés à un traitement conventionnel. Les résultats ont été particulièrement frappants en raison du traitement considéré comme optimal du groupe contrôle (environ 70 % d'IECA et de bêta-bloqueurs).

L'annonce des résultats de Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-Heft) et de l'étude Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT) en mars 2004 est venue clarifier le rôle des DI en IC d'origines diverses, bien que la publication de ces études se fasse toujours attendre<sup>29,30</sup>. L'étude SCD-Heft comparait l'effet de l'amiodarone ou du DI au placebo chez des patients atteints d'IC avec une FEVG  $\leq 35$  % (classes NYHA II et III) qui ne démontraient pas d'arythmie ventriculaire. Contrairement à MADIT II, les patients ne devaient pas nécessairement présenter de l'IC d'origine ischémique. Après un recrutement de 2 551 patients, il a été démontré que les patients ayant un DI avaient un taux de

mortalité de 17,1 % sur trois ans alors que la mortalité était de 22,3 % et de 24 % pour les patients sous placebo et amiodarone respectivement. Il s'agit d'une réduction de mortalité relative d'environ 25 %. Cette étude confirme donc que le DI, contrairement à l'amiodarone, est une mesure efficace en prévention primaire de la mort subite en IC, en plus d'étendre le bénéfice aux patients avec IC non ischémique.

L'étude DINAMIT a évalué l'impact des DI dans la phase précoce de l'IM en recrutant des patients ayant une FEVG de moins de 35 % et ayant subi un IM dans les 6 à 40 jours précédents<sup>30</sup>. La mortalité a été équivalente dans les deux groupes. En effet, bien que la mortalité pour cause arythmique était nettement diminuée dans le groupe DI (1,5 % vs 3,5 %,  $p = 0,0009$ ), la mortalité non arythmique était supérieure dans le groupe DI. Ainsi, l'implantation d'un DI dans la phase précoce de l'IM n'est pas recommandée présentement.

En résumé, le DI est une mesure efficace dans la prévention de la mort subite chez les patients avec IC modérée. Toutefois, le coût d'une telle intervention (environ 35 000 \$) pourrait limiter son application sur une grande échelle. Il est à parier que d'autres études tenteront, dans un avenir assez proche, de mieux cerner la population qui en bénéficie. La publication de SCD-HeFT et de DINAMIT et la critique par les pairs qui en découlera nous permettront de connaître l'impact réel de ces dernières études.

### **Thérapie de resynchronisation cardiaque à l'aide de stimulateur cardiaque biventriculaire**

Similairement au reste du myocarde, le système de conduction est susceptible de subir de la fibrose, ce qui peut mener à divers troubles de conduction. On estime que 30 % des insuffisants cardiaques démontrent des délais de conduction au niveau ventriculaire (exemple : bloc de branche gauche) qui résulte en une dépolarisation désynchronisée des ventricules. Ceci s'accompagne, entre autres, d'une diminution du débit cardiaque, d'une diminution de la FEVG et de délais dans l'ouverture et la fermeture des valves aortique et mitrale. La thérapie de resynchronisation par stimulateur cardiaque biventriculaire repose sur l'utilisation d'une électrode additionnelle au niveau du ventricule gauche, en plus des électrodes situées au niveau de l'oreillette et du ventricule droit généralement présentes dans les stimulateurs cardiaques standards. Cette électrode additionnelle dans le ventricule gauche permet une resynchronisation physiologique de la contraction des deux ventricules, qui diminue les effets néfastes décrits précédemment. Il est important de noter que les stimulateurs cardiaques standards ne sont pas indiqués comme thérapie de resynchronisation et peuvent même occasionner de la désynchronisation ventriculaire. Plusieurs petites études avec un court suivi (3 à 6 mois)

ont été effectuées pour investiguer les bénéfices de la resynchronisation cardiaque. Elles ont démontré une amélioration de la symptomatologie, de la tolérance à l'effort et de la qualité de vie des patients sélectionnés. Une méta-analyse des principales études a démontré une réduction de mortalité secondaire à la progression de l'IC chez les patients soumis à cette intervention<sup>31</sup>.

Ces bénéfices ont été confirmés dans la récente publication de l'étude Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION), qui comprenait 1 520 patients avec IC avancée (FEVG  $\leq 35\%$ , 86 % de classe fonctionnelle NYHA III) et des critères d'admission très spécifiques (intervalle QRS  $\geq 120$ , intervalle PR  $> 150$  et présence de rythme sinusal à l'ECG)<sup>32</sup>. Comparée à un traitement pharmacologique optimal, la thérapie de resynchronisation cardiaque a réduit de façon significative le risque d'expérimenter le point d'aboutissement primaire de mortalité ou d'hospitalisation de toute cause (68 % vs 56 %, NPT = 9 ;  $p = 0,014$ ) et de façon non significative le point d'aboutissement secondaire de mortalité de toute cause (25 % vs 21 % ;  $p = 0,06$ ). Dans le troisième groupe à l'étude, dans lequel un DI était combiné à l'utilisation de la thérapie de resynchronisation cardiaque, on a observé une réduction significative du risque d'expérimenter le point d'aboutissement primaire (56 %, NPT = 9 ;  $p = 0,010$ ) et de mortalité totale (18 %, NPT = 15 ;  $p = 0,003$ ) comparativement au groupe de patients recevant un traitement pharmacologique optimal. Finalement, dans les deux groupes de patients randomisés à la thérapie de resynchronisation cardiaque, avec ou sans DI, on a observé une amélioration significative de la distance parcourue durant un test de marche de six minutes, de la qualité de vie et de la classe fonctionnelle de la NYHA après trois et six mois comparativement aux patients recevant un traitement pharmacologique optimal.

### **B-type ou brain natriuretic peptide (BNP)**

Le BNP est membre de la famille des peptides natriurétiques. Cette famille inclut également l'*atrial natriuretic peptide (ANP)* et le *C-type natriuretic peptide (CNP)*. Le BNP est une protéine sécrétée principalement par les ventricules à la suite d'une augmentation du volume et/ou des pressions de remplissage au niveau des ventricules<sup>33</sup>. Le précurseur du BNP, le pro-BNP est produit et stocké dans le ventricule puis éventuellement scindé par une protéase et libéré du ventricule en BNP physiologiquement actif et en NT-proBNP qui ne possède aucune activité physiologique<sup>33</sup>. Le BNP joue plusieurs rôles physiologiques importants en IC, puisqu'il oppose certains effets néfastes de la norépinéphrine, du système rénine-angiotensine-aldostérone et de l'endothéline-1<sup>33</sup>. En effet, le BNP est un vasodilatateur, principalement veineux, il diminue la synthèse de plusieurs de ces neurohormones, incluant l'endothéline-1 et l'aldostérone, et provoque de la natriurèse et de la diurèse<sup>33</sup>.

L'utilisation du BNP connaît présentement un engouement impressionnant dans l'arène clinique étant donné ses multiples applications potentielles. D'une part, la mesure des concentrations plasmatiques de BNP pourrait potentiellement être utilisée comme test diagnostique, outil pronostique ou comme guide thérapeutique. D'autre part, le BNP recombinant, le nesiritide (Natreacor, Scios Inc, Sunnyvale, CA), constitue un nouvel agent pharmacologique pouvant être utilisé dans le traitement de l'IC décompensée<sup>34</sup>. Puisque le nesiritide n'est présentement pas disponible au Canada et que le rôle du BNP comme agent pronostique et comme guide thérapeutique reste à être clarifié, la discussion qui suit portera uniquement sur l'utilisation du BNP comme test diagnostique.

Le diagnostic de l'IC est complexe et demande une certaine expertise étant donné que les signes et les symptômes sont non spécifiques<sup>35</sup>. De plus, la confirmation du diagnostic nécessite une échocardiographie<sup>2</sup>. Étant donné que cet appareil n'est pas toujours disponible, le diagnostic peut, dans certains cas, être considérablement retardé. De plus, étant donné les ressources requises et les coûts engendrés, la disponibilité d'un test diagnostique facile à exécuter qui permettrait de confirmer ou d'exclure un diagnostic d'IC serait fort utile sur le plan clinique. Ceci serait particulièrement utile dans des situations où un diagnostic doit être obtenu rapidement, comme dans le cas d'une salle d'urgence.

Chez des sujets normaux, les concentrations plasmatiques de BNP augmentent avec l'âge et sont plus élevées chez les femmes que chez les hommes<sup>36</sup>. De plus, la fonction rénale (augmentation des concentrations plasmatiques de BNP avec diminution du taux de filtration glomérulaire) ainsi que l'obésité (diminution des concentrations avec augmentation de l'indice de masse corporelle) influencent les concentrations plasmatiques de BNP de façon significative<sup>37,38</sup>. Plusieurs études ont démontré que les concentrations plasmatiques de BNP chez les patients avec IC augmentent de façon inversement proportionnelle avec la FEVG et de façon proportionnelle avec les pressions de remplissage du ventricule gauche<sup>39-42</sup>. Basées sur ceci, plusieurs études ont évalué l'utilité diagnostique du BNP, particulièrement en milieu de soins aigus, comme la salle d'urgence<sup>43</sup>.

La plus grande étude ayant évalué le BNP comme test diagnostique en milieu de soins aigus (mesuré avec le Triage BNP test; Biosite Diagnostic; San Diego, CA) est l'étude Breathing Not Properly<sup>44</sup>, à laquelle ont participé 1 586 patients se présentant à l'urgence avec comme plainte principale de la dyspnée. Les patients dont le diagnostic final était de l'IC décompensée avaient une valeur moyenne ( $\pm$  ET) de BNP de 675  $\pm$ 450 pg/ml, les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche sans IC décompensée avaient une valeur de BNP moyenne de

346  $\pm$ 390 pg/ml, tandis que les patients sans IC avaient une valeur moyenne de BNP de 110  $\pm$ 225 pg/ml. Une valeur de BNP  $\geq$  100 mg/ml constituait le facteur indépendant le plus puissant d'un diagnostic final d'IC. L'utilisation d'une valeur diagnostique plus basse résulte en une sensibilité et une valeur prédictive négative plus élevées, tandis que l'utilisation de valeurs plus élevées améliore la spécificité et la valeur prédictive positive aux dépens, évidemment, d'une sensibilité et d'une valeur prédictive négative plus faible. Une analyse subséquente de cette étude révélait que l'ajout du BNP au jugement clinique du médecin traitant augmentait l'exactitude du diagnostic de façon significative de 74 à 81,5 % ( $p < 0,001$ )<sup>45</sup>.

Récemment, les résultats de l'étude B-type natriuretic peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation (BASEL) sont venus illustrer que l'amélioration diagnostique apportée par l'utilisation du BNP en milieu de soins aigus se traduisait par des dividendes cliniques<sup>46</sup>. Dans cette étude, 452 patients se présentant à l'urgence avec comme plainte principale de la dyspnée furent randomisés à une évaluation diagnostique traditionnelle ou à une évaluation diagnostique traditionnelle en combinaison avec la mesure de la concentration plasmatique du BNP. Dans cette étude, les concentrations de BNP étaient interprétées de la façon suivante : BNP < 100 pg/ml, diagnostic d'IC peu probable; BNP = 100–500 pg/ml, le diagnostic devrait se baser sur le jugement clinique, et l'investigation diagnostique devrait être approfondie afin d'exclure d'autres causes de dyspnée ou la présence d'IC non décompensée; BNP > 500 pg/ml, diagnostic d'IC décompensée probable (un traitement pharmacologique était recommandé chez ces patients). L'utilisation du BNP s'est traduite par une réduction de la durée de l'hospitalisation (8 jours vs 11 jours,  $p = 0,001$ ), du pourcentage de patients hospitalisés (75 % vs 85 %,  $p = 0,008$ ), d'admission aux soins intensifs (15 % vs 24 %,  $p = 0,02$ ) et du coût d'hospitalisation (5,410 \$ vs 7,264 \$,  $p = 0,006$ ).

Les données présentement disponibles sur l'utilisation du BNP comme test diagnostique en milieu communautaire sont moins probantes et leur interprétation, compliquée par diverses définitions d'IC et différentes valeurs diagnostiques de BNP<sup>47,48</sup>. Ceci illustre probablement le fait que les patients se plaignant de dyspnée et se présentant chez leur médecin en milieu communautaire ont une dysfonction ventriculaire gauche moins sévère que les patients se présentant à l'urgence et qu'ils ont donc des concentrations de BNP plus basses. Ainsi, l'importance relative d'autres facteurs confondants (âge, sexe, fonction rénale, obésité) sur les concentrations plasmatiques de BNP est probablement plus grande. Par ailleurs, ceci illustre l'hétérogénéité entre les populations étudiées. L'utilisation éventuelle du BNP en milieu communautaire dépendra largement du développement

d'algorithmes permettant l'interprétation des valeurs de BNP selon ces facteurs.

Somme toute, les données actuelles supportent l'utilité du BNP comme test diagnostique en milieu de soins aigus. De plus en plus d'études supportent de façon similaire la mesure des concentrations du NT-proBNP<sup>48</sup>. Toutefois, des valeurs diagnostiques différentes sont utilisées pour le NT-proBNP étant donné que celui-ci possède un temps de demi-vie plus long que le BNP. Il est important de souligner que le BNP ne remplacera pas l'échocardiographie, puisqu'il ne permet pas de différencier entre de l'IC systolique et de l'IC diastolique, et qu'il ne procure aucune information spécifique sur la géométrie cardiaque ou sur l'intégrité des valves cardiaques<sup>49,50</sup>. Plutôt, il permet d'exclure (< 100 pg/ml) ou de confirmer (> 400-500 pg/ml) rapidement un diagnostic d'IC décompensée afin de traiter de façon rapide et efficace le patient se présentant avec dyspnée. Il constitue donc un outil complémentaire à l'échocardiographie. L'interprétation des concentrations de BNP ne devrait pas être effectuée de façon isolée, mais bien en prenant compte de l'évaluation complète du patient (antécédents médicaux, examen physique, autres tests diagnostiques), puisque plusieurs autres pathologies peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de BNP, telle une embolie pulmonaire<sup>43</sup>. Ceci s'avère particulièrement important chez les patients ayant des valeurs intermédiaires de BNP (100-500 pg/ml). Finalement, certaines questions persistent quant à l'interprétation des valeurs de BNP. Par exemple, chez les patients ayant déjà un antécédent d'IC, dans quelle proportion le BNP doit-il augmenter par rapport à la valeur de BNP de base d'un patient afin d'établir un diagnostic de décompensation?

## Conclusion

En conclusion, le traitement des patients atteints d'IC a grandement évolué au cours des deux dernières décennies et est devenu extrêmement complexe chez certains patients. Ainsi, il apparaît fondamental que le pharmacien occupe un rôle de premier plan dans le traitement et le suivi de ces patients afin de s'assurer d'un emploi optimal des divers agents pharmacologiques utilisés.

Pour toute correspondance :  
Simon de Denus, pharmacien  
Institut de cardiologie de Montréal  
5000, rue Bélanger  
Montréal (Québec) H1C 1T8  
Tél : (514) 376-3330, poste 2881  
Télec. : (514) 593-2575  
Courriel : simon.dedenus@icm-mhi.org

## Abstract

**Objective:** To discuss new developments in congestive heart failure that have occurred since 2001.

**Data sources and study selection:** Search of MEDLINE (June 2001 - March 2004) was performed as well as a review of abstracts from cardiology meetings. All articles identified from the data sources were evaluated and all information deemed relevant was included in this review.

**Data synthesis:** Since 2001, a number of studies regarding the diagnosis and treatment of congestive heart failure have been published. These studies have broadened the role of beta-blockers and angiotensin II-converting enzyme inhibitors in the treatment of congestive heart failure. Furthermore, a number of studies acknowledge the use of implantable defibrillators, as well as the use of cardiac resynchronization. Finally, on the diagnostic level, B-type, natriuretic peptide represents an important addition. It allows better evaluation of patients admitted to the emergency room complaining of dyspnea, and in whom congestive heart failure is suspected.

**Conclusions:** Treatment of congestive heart failure has greatly evolved during the last two decades, and it has also become more complex. Therefore, it is important that pharmacists play a role in the treatment of these patients.

**Key words:** Heart failure, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, implantable defibrillator.

## Références

1. Heart and Stroke Foundation of Canada. The Growing Burden of Heart Disease and Stroke in Canada 2003. Ottawa; 2003.
2. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et coll. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult : Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007.
3. Liu P, Arnold JM, Belenkie I, Demers C, Dorian P, Gianetti N, et coll. The 2002/3 Canadian Cardiovascular Society consensus guideline update for the diagnosis and management of heart failure. *Can J Cardiol* 2003; 19: 347-56.
4. Jugdutt BI. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix : when is enough enough? *Circulation* 2003; 108: 1395-403.
5. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
6. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure : Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
7. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) : a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
8. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et coll. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
9. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction : the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
10. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et coll. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) : randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.

11. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJ, et coll. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure : results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003; 289: 712-8.
12. Dickstein K, Kjekshus J; Steering Committee of the OPTIMAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction : the OPTIMAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
13. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et coll. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure : randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
14. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et coll. Valsartan an Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
15. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et coll. CHARM Investigators and Committees. 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: 772-6.
16. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et coll. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
17. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et coll. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
18. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et coll. 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: 709-17.
19. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et coll. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-52.
20. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et coll. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
21. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et coll. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure : the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
22. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et coll. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction : the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
23. Sica DA, Black HR. Angioedema in heart failure : occurrence with ACE inhibitors and safety of angiotensin receptor blocker therapy. *Congest Heart Fail* 2002; 8: 334-41, 345.
24. de Denus S, Spinler SA. Treatment of congestive heart failure. *JAMA* 2002; 287: 2209.
25. Abdi R, Dong VM, Lee CJ, Ntoso KA. Angiotensin II receptor blocker-associated angioedema : on the heels of ACE inhibitor angioedema. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1173-5.
26. Mann DL, Deswal A. Angiotensin-receptor blockade in acute myocardial infarction-a matter of dose. *N Engl J Med* 2003; 349: 1963-5.
27. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et coll. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
28. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et coll. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
29. Bardy GH, Lee KL, Mark DB. Sudden cardiac death-heart failure trial. Présenté à l'American College of Cardiology 53rd Annual Scientific Session. New Orleans; 2004.
30. Gruberg L. DINAMIT : The Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial. [cité le 13 avril 2004]. Disponible au : <http://www.medscape.com/viewarticle/472003>.
31. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, et coll. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure : a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 289: 730-40.
32. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et coll. The COMPANION investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
33. de Denus S, Pharand C, Williamson DR. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure : the versatile neurohormone. *Chest* 2004; 125: 652-68.
34. The VMAC investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure : a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1531-40.
35. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989; 261: 884-8.
36. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration : impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976-82.
37. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et coll. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure : an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 571-9.
38. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, et coll. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109: 594-600.
39. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, Kjaer A, Larsson HB, Hildebrandt PR. Evaluation of impaired left ventricular ejection fraction and increased dimensions by multiple neurohumoral plasma concentrations. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 699-708.
40. Maeda K, Tsutomoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135: 825-32.
41. Tsutomoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et coll. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure : prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-16.
42. Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, et coll. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1004-9.
43. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-9.
44. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et coll. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
45. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et coll. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure : analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106: 416-22.
46. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et coll. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350: 647-54.
47. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, et coll. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001; 111: 274-9.
48. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 728-35.
49. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, et coll. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2010-7.
50. Logeart D, Saudubray C, Beyne P, Thabut G, Erneztat PV, Chavelas C, et coll. Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1794-800.