

Recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

Diagnostic de l'insuffisance cardiaque chronique

Groupe de travail pour
le diagnostic et le traitement
de l'insuffisance
cardiaque chronique,
Société européenne de cardiologie
W.J. Remme et K. Swedberg
(co-présidents)

MÉTHODOLOGIE

Ces recommandations sont basées sur « Diagnostic and Therapeutic Guidelines » publiées respectivement en 1995 et 1997 [1, 2] et ont été fondues en un seul document. Une mise à jour est faite si nécessaire, alors que d'autres sections restent inchangées ou sont modifiées de façon restreinte.

Le but de ce rapport est de fournir des conseils pratiques pour le diagnostic, l'évaluation et le traitement de l'insuffisance cardiaque (IC), pour leur application en pratique clinique, et également pour les enquêtes épidémiologiques et les essais cliniques. Ces recommandations doivent représenter une aide pour les praticiens et autres professionnels de santé concernés par les patients souffrant d'IC et prodiguer des conseils sur la prise en charge de tels patients en y incluant des recommandations concernant le recours au spécialiste. Ces recommandations doivent toujours être considérées en fonction des réglementations nationales pour l'administration des médicaments et l'usage des dispositifs.

Ce rapport a été préparé par un groupe de travail (voir annexe 1) nommé par *The committee for Practice Guidelines and Policy Conferences of the European Society of Cardiology (ESC)*. Il a été diffusé au Nucleus du groupe de travail européen sur l'IC ainsi qu'à d'autres groupes de travail et à plusieurs experts dans le domaine de l'insuffisance cardiaque. Après une mise à jour basée sur les commentaires reçus, ce document a été adressé au Comité, et après contribution de ce dernier, approuvé pour publication.

Niveau de preuve

Les recommandations thérapeutiques ont été basées sur le degré de preuve disponible.

Niveau de preuve	Preuve disponible
A	Au moins deux études randomisées appuyant la recommandation.
B	Un essai randomisé et/ou une méta-analyse appuyant la recommandation.
C	Jugement de consensus d'experts basé sur des essais et une expérience clinique.

Les conclusions ou recommandations essentielles sont signalées par le symbole ■.

ÉPIDÉMIOLOGIE

■ On en sait beaucoup sur l'épidémiologie de l'insuffisance cardiaque en Europe, mais sa présentation et son étiologie ne sont pas homogènes et les différences de pays à pays sont moins connues.

La prévalence de l'IC dans la population générale en Europe varie de 0,4 % à 2 % [3]. Ce taux croît rapidement avec l'âge [4], avec un âge moyen de la population de patients insuffisants cardiaques de 74 ans, et s'explique en partie par l'augmentation de la longévité [5-7]. À la différence des autres affections cardiovasculaires, la mortalité de l'IC ajustée pour l'âge semble être en augmentation. La Société européenne de cardiologie représentant des pays avec une population globale de plus de 900 millions d'habitants, il y a donc au moins 10 millions de patients avec IC dans ces pays. Il existe aussi des patients avec dysfonction du myocarde sans symptôme d'IC, dont la prévalence est à peu près semblable [8, 9]. Le pronostic de l'IC est constamment mauvais si la pathologie sous-jacente n'est pas corrigée. La moitié des patients avec le diagnostic d'IC décéderont dans les 4 ans et les patients avec une IC sévère décéderont pour plus de 50 % d'entre eux dans l'intervalle d'un an [5, 7]. Des études récentes ont confirmé le mauvais pronostic à long terme [10, 11] des patients avec dysfonction du myocarde asymptomatique [12]. Aucune amélioration au cours du temps n'a été trouvée dans l'étude communautaire de Framingham [6] ou dans celle de Rochester [11]. Par contre, une étude écossaise montre des taux de survie, après sortie d'hôpital entre 1986 et 1995, qui suggèrent une amélioration du pronostic dans le temps [13].

Des études récentes montrent que la précision du diagnostic à partir des seuls éléments cliniques est souvent insuffisante [14, 15], en particulier chez les femmes, les sujets âgés, et les obèses. Pour bien évaluer l'épidémiologie, le pronostic de l'IC et optimiser son traitement, il faut éviter ou réduire au minimum les incertitudes diagnostiques.

ASPECTS NOSOLOGIQUES
DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE (IC)

Insuffisance cardiaque aiguë/chronique

L'IC chronique, souvent émaillée d'épisodes aigus, est la forme habituelle de l'IC (sa définition est donnée plus loin).

Le terme IC aiguë est souvent utilisé exclusivement pour désigner une dyspnée aiguë (cardiogénique) caractérisée par des signes de congestion pulmonaire y compris un œdème pulmonaire. Toutefois, le terme IC aiguë pourrait aussi s'appliquer au choc cardiogénique, qui est un syndrome constitué d'une pression artérielle basse, d'une oligurie et d'un refroidissement des extrémités. Ce syndrome doit être bien différencié d'un œdème pulmonaire. Il est conseillé de ne pas utiliser le terme d'IC aiguë, mais l'appellation plus précise d'œdème pulmonaire aigu ou, si c'est le cas, de choc cardiogénique.

Insuffisance cardiaque systolique /diastolique

Les cardiopathies ischémiques étant la cause la plus courante des IC dans les sociétés industrialisées, la majorité des IC présentent la preuve d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche bien qu'associée habituellement, sinon toujours, à une atteinte diastolique au repos. On peut soupçonner une IC diastolique lorsque les signes et symptômes de l'IC surviennent en présence d'une fonction systolique du ventricule gauche au repos préservée (fraction d'éjection/volume télédiastolique normaux). Une dysfonction diastolique prédominante est relativement rare chez les patients plus jeunes, mais gagne en importance chez les sujets âgés, chez qui l'hypertension systolique et l'hypertrophie du myocarde contribuent au dysfonctionnement cardiaque. La plupart des patients avec IC et atteinte de la fonction diastolique ont aussi une dysfonction systolique.

Autres appellations utilisées dans l'insuffisance cardiaque

Les termes d'IC droite et gauche correspondent à des syndromes se présentant d'abord avec respectivement une congestion de la circulation de retour ou des veines pulmonaires. Ces termes n'indiquent pas nécessairement lequel des ventricules est le plus sévèrement atteint. Haut et bas débits, mouvement de va-et-vient, manifeste, traité, congestif et ondulant sont des termes descriptifs encore utilisés parfois, mais dont l'utilité reste à établir.

Légère, modérée ou sévère sont des adjectifs utilisés pour la description clinique des symptômes de l'IC. Ainsi, « léger » se réfère à des patients pouvant se déplacer sans restriction importante alors que « sévère » s'applique à des patients avec des symptômes affirmés requérant une surveillance médicale fréquente. Le terme « modéré » correspond à tous les autres cas.

Les syndromes cliniques sont causés par une fonction cardiaque anormale et identifiés par un ensemble de réponses cardiaques et extracardiaques comprenant celles qui sont de nature hémodynamique, rénale, neuronale et hormonale.

Définition de l'insuffisance cardiaque chronique

Plusieurs définitions existent [16-19] mais n'insistent que sur des traits sélectifs de ce syndrome complexe. Aucune n'est totalement satisfaisante et la définition habituellement utilisée sera celle-ci : l'IC est un état physiopathologique dans lequel une anomalie de la fonction cardiaque est responsable de la défaillance cardiaque à pomper le sang à un niveau en rapport avec les demandes des tissus à fonction métabolique.

Une définition simple, objective de l'IC chronique est actuellement impossible, car il n'existe ni dysfonction valvulaire, ventriculaire ou cardiaque, ni changement de flux, pression, dimension ou volume permettant de reconnaître de manière fiable les patients avec IC. Le diagnostic d'IC repose sur le jugement clinique basé sur l'anamnèse, l'examen clinique et les tests appropriés.

Le groupe de travail considère que les composants essentiels de l'IC correspondent à un syndrome où les patients devraient présenter les éléments suivants : symptômes d'IC, typiquement essoufflement ou fatigue, au repos ou à l'effort, ou œdème des chevilles et preuve objective d'une dysfonction cardiaque au repos (tableau I). Une réponse clinique à un traitement destiné à une IC seule ne suffit pas au diagnostic, bien que les patients doivent généralement montrer une certaine amélioration de ces signes et symptômes en réponse aux traitements pour lesquels une amélioration symptomatique relativement rapide pourrait être attendue, en particulier quand il s'agit de diurétiques ou de dérivés nitrés. Il devrait être aussi reconnu que le traitement peut masquer un diagnostic d'IC par l'amélioration des symptômes du patient. Le traitement ne devrait donc pas être entrepris avant que le diagnostic d'IC chronique soit établi avec une présomption acceptable.

TABLEAU I – DÉFINITION DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE. LES CRITÈRES 1 ET 2 DOIVENT ÊTRE REMPLIS DANS TOUS LES CAS

-
1. Symptômes de l'IC (au repos ou à l'effort)
et
 2. Preuve objective d'une dysfonction cardiaque (au repos)
et
 3. Réponse au traitement destiné à l'IC
-

La figure 1 montre les différences entre dysfonction cardiaque, IC persistante, IC devenue asymptomatique par le traitement et IC transitoire. Il est important de noter que la dysfonction ventriculaire à l'effort due à une ischémie du myocarde peut entraîner une élévation de la pression de remplissage ventriculaire, une chute du débit cardiaque, et causer des symptômes d'IC tels que la dyspnée. La physiopathologie et le traitement de cette entité étant différents de ceux de l'IC secondaire à une dysfonction ventriculaire chronique, les patients en cause ne devraient pas être considérés comme ayant une IC chronique.

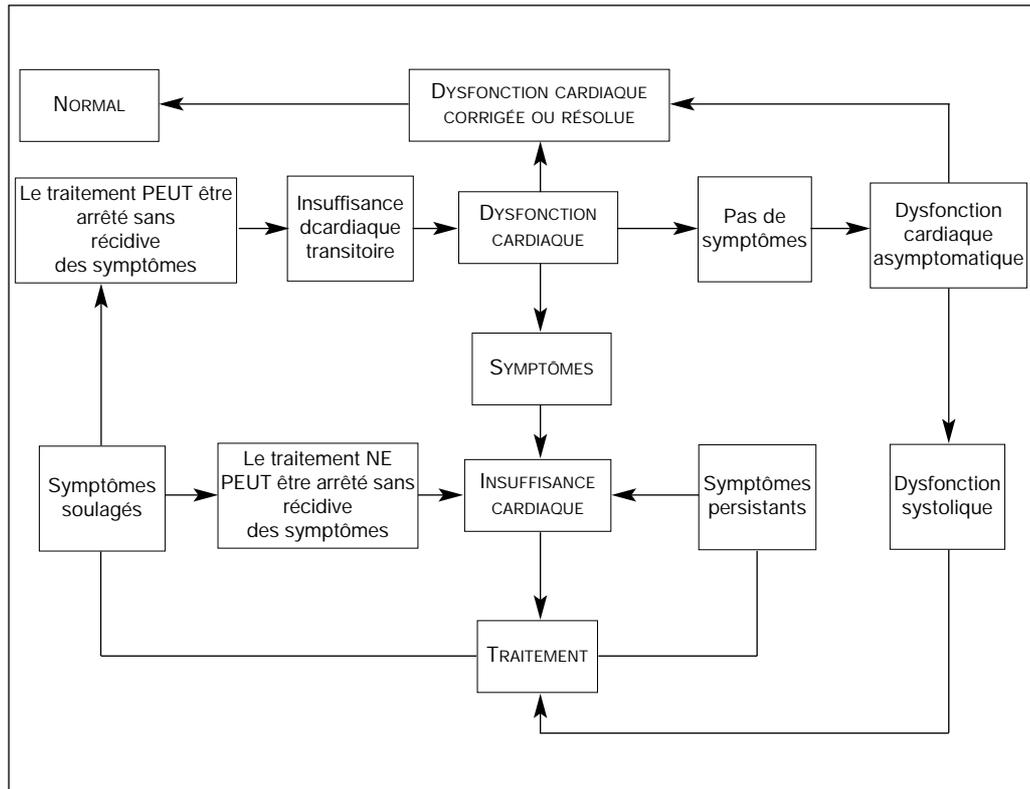


Fig. 1 – Relation entre dysfonction cardiaque, insuffisance cardiaque et insuffisance cardiaque devenue asymptomatique.

FIG. 1 – Relationship between cardiac dysfunction, heart failure and heart failure rendered asymptomatic.

ÉTIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE EN EUROPE

- L'insuffisance cardiaque ne devrait jamais être un diagnostic final.

On doit toujours prendre en considération l'étiologie de l'IC, la présence de facteurs aggravants ou d'autres pathologies pouvant influencer sur la prise en charge. Il dépendra des ressources disponibles et de la probabilité que le diagnostic influe sur le traitement pour décider des études à poursuivre pour rechercher l'étiologie de l'IC.

L'IC chronique peut être due à une dysfonction du myocarde, des arythmies, des valvulopathies, des affections du péricarde ou induite par des troubles du rythme. Anémie, dysfonction rénale ou thyroïdienne, agents inotropes négatifs peuvent aggraver, mais plus rarement causer une IC. L'œdème pulmonaire aigu et le choc cardiogénique ont un champ étiologique semblable à l'IC chronique, bien que l'œdème pulmonaire soit rarement causé par une péricardite. On peut s'aider des manuels de cardiologie pour une liste plus complète des causes de l'IC. En Europe, la dysfonction du myocarde secondaire à une coronaropathie – conséquence habituelle d'un infarctus – est la cause la plus répandue d'IC chez les patients de moins de 75 ans [20] et des anomalies certaines de la fonction systolique sont en général présentes. Il est plus difficile chez les patients âgés – souvent soumis à moins d'investigations – de faire un diagnostic précis de la présence et de l'étiologie d'une IC, car il peut être masqué par nombre d'autres diagnostics. L'hypertension systolique et l'hypertrophie cardiaque, la perte cellulaire et la fibrose, peuvent être des causes plus importantes d'IC chez le sujet âgé, et plus aptes à se manifester comme des anomalies de la fonction diastolique. L'étiologie de l'IC dépend aussi des origines ethniques, du statut socio-économique, du lieu géographique. Beaucoup de facteurs de fond peuvent mener à une IC, comme l'hypertension, une pathologie coronaire, des anomalies valvulaires.

Importance de reconnaître des facteurs aggravants potentiellement réversibles

Les symptômes d'IC chronique, œdème pulmonaire et choc peuvent être causés par des tachy- et bradyarythmies ou par une ischémie myocardique même en l'absence de dysfonction cardiaque sévère permanente. Ischémie myocardique, modifications de régurgitation valvulaire, embolie pulmonaire, infection, arythmies, dysfonction rénale, effets secondaires des médicaments, et excès hydrique, de sodium, d'alcool, peuvent tous causer ou aggraver des signes ou symptômes d'IC chez des patients avec dysfonction cardiaque préexistante. Identifier tous les facteurs réversibles est essentiel pour un traitement optimal de l'IC.

Importance d'une approche globale pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque

Une formulation diagnostique appropriée doit aller au-delà du problème cardiaque, en particulier chez les sujets âgés qui ont pathologies multiples courantes. Affections vasculaires périphériques [21] et atteintes d'autres organes tels que le rein et le poumon peuvent influencer sur le diagnostic et le choix thérapeutique. Ainsi, en cas d'hypertrophie de la prostate, une diurèse énergétique pourrait entraîner une rétention aiguë d'urine.

ASPECTS DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DES SYMPTÔMES DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE PERTINENTS POUR LE DIAGNOSTIC

L'origine des symptômes de l'IC n'est pas totalement élucidée. Une augmentation de la pression capillaire pulmonaire est certainement en partie responsable de l'œdème pulmonaire, mais les études faites à l'effort chez des patients avec une IC chronique ne montrent pas une simple relation entre pression capillaire et capacité à l'effort [22, 23]. Cela indique soit que la pression capillaire accrue n'est pas le seul facteur responsable pour une dyspnée d'effort, soit que les techniques habituelles de mesure de la pression capillaire pulmonaire réelle peuvent être inadéquates. Des variations dans le degré de régurgitation mitrale peuvent, dans ce contexte, influencer l'essoufflement. Des anomalies de diffusion pulmonaire, du muscle squelettique respiratoire ou périphérique [24], un déconditionnement général cardiovasculaire ou un excès de poids [25, 26], peuvent aussi contribuer à cette sensation d'essoufflement. La fatigue – autre élément essentiel dans l'IC – a des origines encore moins nettes, et il est difficile de quantifier ce symptôme [27]. L'œdème périphérique reflète mal les pressions du cœur droit ; la perméabilité capillaire pour les liquides et les petites protéines ainsi qu'une activité physique réduite sont des facteurs importants à considérer. Les causes extracardiaques des œdèmes sans relation avec l'IC sont fréquentes.

Bien que l'altération de la fonction cardiaque soit à la base de l'IC, les modifications de la circulation périphérique, en particulier au niveau du rein et du muscle squelettique, jouent probablement un rôle essentiel dans le processus physiopathologique [28]. De même l'activation d'un nombre de systèmes neuro-endocriniens est typique de l'IC [29, 30]. Une dysfonction des barorécepteurs est un lien important entre vasomotricité et dysfonction neuro-endocrinienne [31]. À côté du concept hémodynamique de l'IC, il faut reconnaître l'importance des changements neuro-endocriniens physiopathologiques pour la compréhension de l'IC chronique, que ce soit pour l'évolution ou le traitement de cette affection [32]. L'activation des cytokines peut aussi contribuer à la dysfonction cardiaque et au syndrome clinique, en particulier dans les stades avancés [33].

MÉTHODES POSSIBLES DE DIAGNOSTIC D'INSUFFISANCE CARDIAQUE EN PRATIQUE CLINIQUE

Symptômes et signes pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque

■ Ceux-ci sont importants, car ils signalent la possibilité qu'il y a bien insuffisance cardiaque. La suspicion clinique d'insuffisance cardiaque doit être confirmée par des tests plus objectifs, destinés en particulier à évaluer la fonction cardiaque (fig. 2).

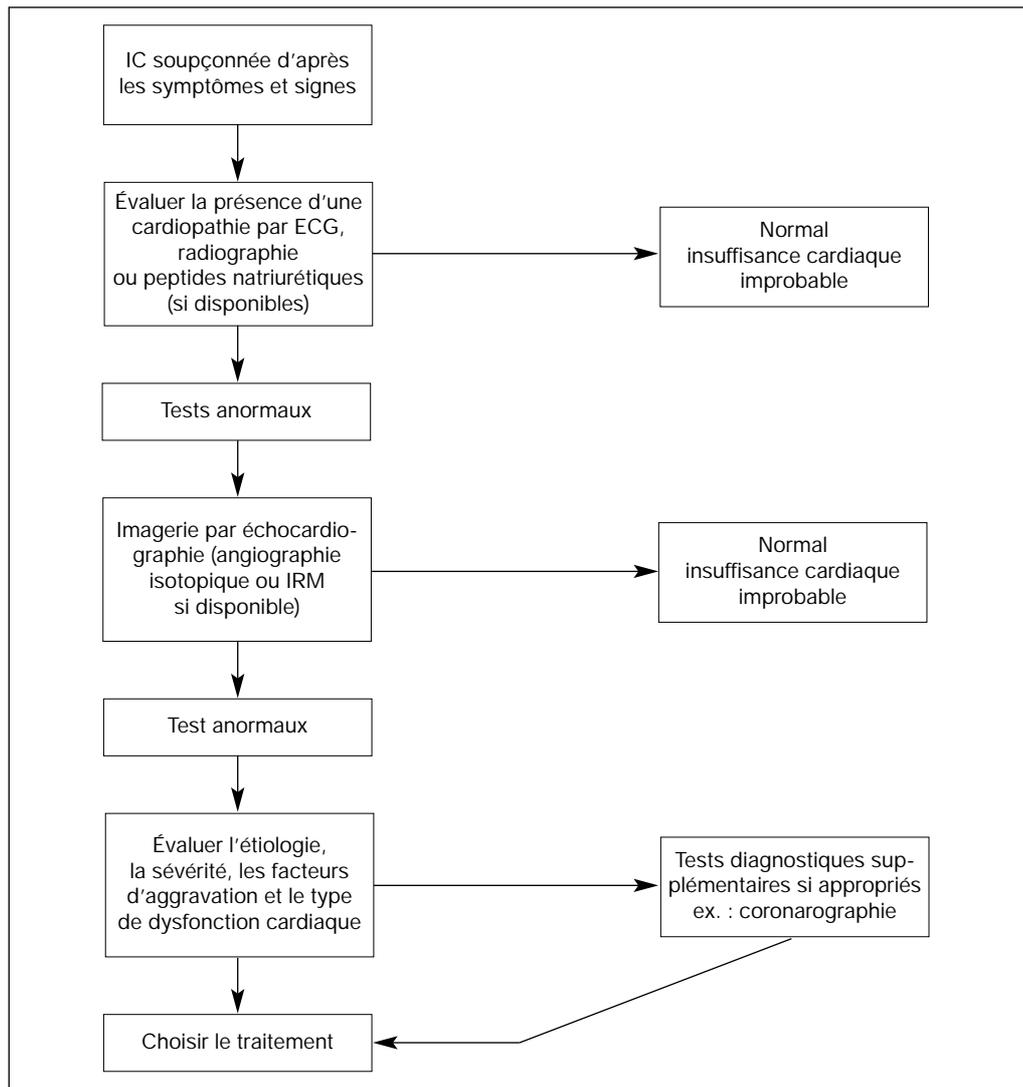


FIG. 2 – Algorithme pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque.
 FIG. 2 – Algorithm for the diagnosis of heart failure.

L'essoufflement, l'œdème des chevilles et la fatigue sont des symptômes caractéristiques d'IC, mais peuvent être difficiles à interpréter, surtout chez les sujets âgés, les obèses et les femmes. Il peut être difficile, pour des observateurs, de s'accorder sur la présence ou l'absence de signes d'IC [34], notamment dans les jours qui suivent un infarctus du myocarde. Il n'existe pas de questionnaire standard pour le diagnostic d'IC. Dans le contexte des enquêtes épidémiologiques ou cliniques, plusieurs systèmes de cotation existent mais, n'étant pas validés, ils ne peuvent être recommandés pour la pratique clinique [35].

Un œdème périphérique, une pression veineuse élevée, une hépatomégalie sont des signes typiques de stase du système veineux [36, 37]. Les signes cliniques d'IC doivent être évalués au cours d'un examen clinique soigneux avec observation, palpation, auscultation du patient. Malheureusement, cet examen est souvent remplacé par des investigations de laboratoire qui réduisent, pour les médecins, l'expérience acquise au lit du malade. Œdème périphérique et hépatomégalie n'ont qu'une faible valeur prédictive positive et la mesure de la pression veineuse jugulaire peut s'avérer difficile. Un œdème périphérique est couramment absent dans une dysfonction ventriculaire initialement gauche et bien traitée, même si elle est sévère [37]. Alors que les cardiologues attachent beaucoup d'importance à la présence d'une pression veineuse élevée dans les conditions

d'investigation, sa reproductibilité semble beaucoup plus faible pour les non-spécialistes [36]. En outre, de nombreux patients avec une IC démontrée et même sévère, n'ont pas de pression veineuse jugulaire élevée. Une tachycardie n'a rien de spécifique et peut être absente, même dans l'IC sévère, en particulier lorsque le patient est traité par bêtabloquants [37]. D'autres signes d'IC demandent beaucoup de savoir-faire pour être reconnus. Un troisième bruit cardiaque est considéré comme faisant partie du tableau d'une IC sévère [37], mais il n'est pas spécifique [38]. Les cardiologues sont d'accord en grande majorité pour le considérer comme devant être présent dans des conditions d'études [36], l'accord inter-observateurs est par contre inférieur à 50 % parmi les non-spécialistes [39] et sans doute encore moindre en pratique quotidienne. Les râles crépitants pulmonaires n'ont qu'une faible valeur prédictive positive et les différences d'un observateur à l'autre dans leur recherche sont élevées [40]. Quand des souffles cardiaques existent, leur origine et leur rôle dans la symptomatologie devraient être identifiés.

En présence de plusieurs signes tels qu'un déplacement du choc de pointe, un œdème prenant le godet, une pression veineuse élevée, et quand un troisième bruit cardiaque est entendu en présence de symptômes appropriés, on peut en confiance faire un diagnostic d'IC. Bien que le diagnostic clinique ainsi obtenu puisse sembler spécifique, il ne permet pas de reconnaître de nombreux patients pouvant bénéficier du traitement. Les éléments subjectifs de l'examen et l'impossibilité d'enregistrer en permanence tous les éléments sont une faiblesse d'un diagnostic basé sur la seule clinique.

Symptômes et sévérité de l'insuffisance cardiaque

■ Il existe une médiocre relation entre les symptômes et la sévérité de la dysfonction cardiaque [15, 35] et entre symptômes et pronostic [41].

Une fois le diagnostic d'IC établi, on peut utiliser les symptômes pour établir la sévérité de l'IC et pour suivre les résultats du traitement. La classification de la *New York Heart Association* (NYHA) est la plus répandue (tableau II). On peut aussi se référer au périmètre de marche, au nombre de marches d'escalier parcourues, mais dans toutes les autres situations, on utilise la classification des symptômes en légers, modérés, sévères. Les patients en classe I de la NYHA doivent présenter une preuve objective de dysfonction cardiaque, avoir une histoire de symptômes d'IC et être traités pour IC afin de satisfaire les critères de base de l'IC.

Pour l'infarctus du myocarde, la classification de Killip a été proposée [42]. On discute encore la validité du questionnaire évaluant la qualité de vie pour apprécier la sévérité. Le questionnaire le plus souvent utilisé est le *Minnesota Living with Heart Failure* [43]. On doit se rendre compte de la dissociation habituelle entre symptômes et dysfonction myocardique. La sévérité des symptômes est très dépendante de l'efficacité du traitement, des attentes du patient et de l'interprétation médicale. Des symptômes légers ne doivent pas être assimilés à une dysfonction cardiaque mineure.

TABLEAU II – CLASSIFICATION DE *NEW YORK HEART ASSOCIATION* POUR L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Classe I	Pas de limitation : l'activité physique ordinaire n'entraîne pas de fatigue anormale, de dyspnée ou de palpitations
Classe II	Limitation modeste de l'activité physique : à l'aise au repos, mais l'activité ordinaire entraîne une fatigue, des palpitations ou une dyspnée
Classe III	Réduction marquée de l'activité physique : à l'aise au repos, mais une activité moindre qu'à l'accoutumée provoque des symptômes
Classe IV	Impossibilité de poursuivre une activité physique sans gêne : les symptômes de l'IC sont présents, même au repos, et la gêne est accrue par toute activité physique

Électrocardiogramme (ECG)

■ Un ECG normal indique que le diagnostic d'insuffisance cardiaque chronique doit être sérieusement revu.

Les modifications ECG sont fréquentes chez les patients avec IC. Une dysfonction systolique du ventricule gauche peut être exclue à 90 % [44-47] si l'ECG est normal. À l'inverse, la présence d'ondes Q antérieures et d'un bloc de branche gauche chez des patients avec une cardiopathie ischémique constitue de bons facteurs prédictifs d'une baisse de la fraction d'éjection [14]. Les signes ECG d'une surcharge auriculaire gauche ou d'une hypertrophie du ventricule gauche peuvent être associés avec une dysfonction systolique ou diastolique isolée, mais n'ont qu'une faible valeur prédictive. L'ECG est essentiel pour déceler une fibrillation auriculaire ou un flutter et parfois une arythmie ventriculaire, facteurs favorisant une IC. La valeur diagnostique des anomalies ECG s'accroît fortement s'il existe des signes et symptômes d'IC. Ces tracés n'ont pas à être répétés quand le tableau clinique ne change pas.

Radiographie thoracique

- Cet examen fait partie du bilan initial diagnostique de l'insuffisance cardiaque.

Pour obtenir une importante valeur prédictive, on doit interpréter les clichés dans le contexte clinique et les modifications de l'ECG [45]. Cet examen est utile pour déceler une cardiomégalie et une stase pulmonaire [48-51]. Une cardiomégalie est souvent absente chez les patients avec IC aiguë et aussi en cas de dysfonction diastolique. Dans les IC chroniques, un élargissement de la silhouette cardiaque comme le montre le rapport cardio-thoracique $> 0,50$ ainsi que la présence d'une stase veineuse pulmonaire sont des indicateurs utiles d'une fonction cardiaque anormale avec une fraction d'éjection abaissée du ventricule gauche et/ou une pression de remplissage accrue du ventricule gauche [52]. Un œdème interstitiel et alvéolaire est aussi un signe fidèle et important d'une dysfonction sévère du ventricule gauche [53]. Toutefois, chez certains patients, les seules données radiologiques ne permettent pas une évaluation fiable de la pression capillaire pulmonaire et ne peuvent être la seule base des décisions thérapeutiques [54]. On doit aussi mentionner les divergences d'interprétation des clichés selon les observateurs [55, 56]. Les rapports entre les signes radiologiques et les données hémodynamiques peuvent dépendre de la durée et de la sévérité de la dysfonction cardiaque [57].

Hématologie et biochimie

- Les examens suivants sont recommandés pour un diagnostic de routine des patients avec insuffisance cardiaque : numération formule sanguine complète (Hb, leucocytes, plaquettes), électrolytes plasmatiques, créatininémie, glycémie, enzymes hépatiques, analyse d'urine. On peut y ajouter : protéine C réactive (PCR), dosage de la TSH, uricémie, azotémie. Dans les épisodes aigus, il est important d'écarter le diagnostic d'infarctus aigu du myocarde en dosant les enzymes spécifiques du myocarde.

Une anémie peut aggraver une IC existante et un hématoците élevé indiquer que l'essoufflement est peut-être lié à une maladie pulmonaire, une cardiopathie congénitale ou une malformation pulmonaire artérioveineuse.

Une créatininémie élevée peut être due à une affection rénale primaire capable de causer tous les signes d'une IC par surcharge volumique. Dysfonction rénale et insuffisance cardiaque coexistent souvent du fait de pathologies sous-jacentes, telles que l'hypertension, le diabète ou encore comme conséquence d'une perfusion rénale amoindrie par réduction du débit cardiaque. L'âge seul peut être une cause de réduction de la clairance de la créatinine (pour la calculer, voir tableau III). Un traitement à fortes doses par diurétiques et/ou des IEC, parfois associés à des épargneurs de potassium, est une autre cause de créatininémie augmentée. L'administration simultanée d'IEC et d'épargneurs de potassium peut entraîner une hyperkaliémie. Une IC non traitée s'accompagne rarement de troubles électrolytiques majeurs, mais ils ne sont pas rares chez les patients sous diurétiques. Les enzymes hépatiques peuvent être élevées par stase hépatique.

L'analyse d'urine est utile pour déceler une protéinurie, une glycosurie, attirant l'attention du clinicien sur de possibles problèmes rénaux ou un diabète qui peuvent compliquer une IC ou y contribuer.

Une IC liée à une thyrotoxicose présente souvent une fibrillation atriale rapide qui est le signe révélateur d'une thyrotoxicose chez le sujet âgé. Une hypothyroïdie peut aussi se présenter comme une IC.

Hyponatrémie et insuffisance rénale dans le tableau d'une IC sont des éléments de mauvais pronostic.

TABLEAU III – ÉVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE
PAR LA CLAIRANCE DE LA CRÉATININE, FORMULE MODIFIÉE DE COCKCROFT ET GAULT [191]
DIMINUER LES CHIFFRES DE 15 % POUR LES FEMMES

$$\text{Clairance de la créatinine} = (140 - \text{âge}) \text{ u poids (kg)} * 1,22 / \text{S-créatinine } (\mu\text{mol u } 1^{-1})$$

Échocardiographie

■ Comme la preuve objective d'une dysfonction cardiaque au repos est nécessaire au diagnostic d'insuffisance cardiaque, l'échocardiographie est la méthode de choix pour la documenter.

On ne peut qu'encourager l'emploi de l'échocardiographie doppler transthoracique qui est rapide, sûre et largement disponible. Elle permet d'évaluer les dimensions des cavités, l'épaisseur pariétale et la géométrie, les indices des fonctions systoliques et diastoliques régionales et globales. Le plus important paramètre de la fonction ventriculaire pour reconnaître les patients avec fonction systolique atteinte ou préservée est la fraction d'éjection ventriculaire gauche. L'échocardiographie va aussi fournir des estimations rapides et semi-quantitatives de la fonction valvulaire, qu'elle soit mitrale, tricuspide ou aortique, ainsi que pour coter le degré de régurgitation mitrale. Le degré de régurgitation tricuspide secondaire permet d'estimer les pressions de l'artère pulmonaire.

Bien que les mesures en mode M bénéficient de la haute définition, elles sont imprécises chez les patients avec ventricules sphériques et dysfonction régionale. La somme des coupes apicales biplan bidimensionnelles est une méthode validée [58] (méthode de Simpson modifiée) mais repose sur une définition endocardique précise. Bien qu'une évaluation visuelle quantitative permette de détecter une fraction d'éjection basse du ventricule gauche avec de bonnes sensibilité et spécificité, cette procédure demande une réelle expérience. Les autres mesures comprennent : fraction de raccourcissement, index de sphéricité, déplacement du plan atrioventriculaire [59], index de performance myocardique [60], index de cinétique pariétale du ventricule gauche [61]. Bien que le classement « à l'œil » de la dysfonction ventriculaire gauche en légère, modérée ou sévère soit largement utilisé en pratique clinique, son uniformisation parmi les différents spécialistes n'est pas aisée à obtenir [62]. L'interprétation de la fraction d'éjection immédiatement après infarctus aigu ou dans le contexte d'une insuffisance mitrale est encore plus délicate.

La reproductibilité de la fraction d'éjection entre les différents spécialistes est médiocre, même si des techniques identiques sont utilisées. Généralement, une fonction systolique ventriculaire gauche préservée implique une fraction d'éjection du ventricule gauche au repos = 40-45 % et des volumes ventriculaires normaux ou un peu augmentés en l'absence d'une régurgitation valvulaire gauche significative.

Le doppler peut renseigner en outre sur les aspects du remplissage cardiaque. Les mesures courantes comprennent le temps de relaxation isovolumétrique, le rapport E/A, le temps de décélération de remplissage du ventricule gauche, la durée de la vélocité du flux atrial veineux pulmonaire, le rapport des vélocités des flux veineux pulmonaires systoliques et diastoliques. On peut utiliser les modifications de ces indices selon l'âge afin d'obtenir une preuve d'une lente relaxation du ventricule gauche ou d'une distensibilité diastolique réduite.

Les indices en doppler pulsé du remplissage du ventricule gauche et du flux veineux pulmonaire subissent l'influence de différents facteurs physiologiques tels que la relaxation, l'observance, la fréquence cardiaque, l'âge, les pressions de remplissage, et peuvent être perturbés par un réglage imparfait de l'appareil et par des arythmies. Plus récemment, les enregistrements couleur en mode M du flux d'entrée ventriculaire gauche et les différentes vitesses diastoliques du myocarde ont été incorporés dans les différents modèles doppler. Tous les paramètres sont influencés par l'âge qui complique leur interprétation. Dans des mains expérimentées, l'échocardiographie-doppler fournit des données hémodynamiques tels que le débit cardiaque, le volume d'éjection systolique, les gradients de pression, la surface valvulaire, le volume de régurgitation mitralé et les pressions de l'artère pulmonaire en présence d'une régurgitation tricuspide et/ou pulmonaire.

L'*European Study Group on Diastolic Heart Failure* a proposé des critères de diagnostic détaillés pour l'IC diastolique (avec fonction du ventricule gauche préservée) [63]. Il n'y a pas toutefois de critères minimaux acceptés par tous pour ce diagnostic ; dans ce contexte, on peut aussi inclure l'évaluation de la taille de l'oreillette gauche par des données volumétriques [64].

Lorsque le diagnostic d'IC a été confirmé, l'échographie est utile pour rechercher son étiologie. Des atteintes valvulaires primitives peuvent être identifiées. Une akinésie ou une dyskinésie régionale implique une coronaropathie, particulièrement en présence d'un myocarde aminci ou dense à l'écho. On peut aussi être mieux informé sur une péri-cardite constrictive, une amylose cardiaque, une cardiomyopathie hypertrophique.

L'échocardiographie transœsophagienne n'est pas un examen de routine et on ne peut le conseiller qu'en cas de mauvaise fenêtre écho, de valvulopathies compliquées, de suspicion de dysfonction prothétique valvulaire mitrale mécanique ou, enfin, pour identifier ou exclure un thrombus péri-auriculaire.

L'échocardiographie ne sera répétée dans le suivi des patients avec IC que lors de changements importants de leur état clinique suggérant soit une amélioration soit une détérioration de leur fonction cardiaque.

Autres examens non invasifs

Lorsque l'échographie au repos n'a pas fourni assez de renseignements, ou chez des patients avec maladie coronaire sévère associée ou non avec une IC, on peut envisager les examens non invasifs suivants.

Échocardiographie de stress

L'échocardiographie à l'effort ou au cours d'un stress pharmacologique peut être utile pour déceler une ischémie à l'origine d'une dysfonction persistante ou réversible et pour apprécier la viabilité d'un myocarde akinétique [65]. Une perfusion à doses progressives de dobutamine peut être utilisée pour mobiliser la réserve contractile [66]. Une amélioration contractile soutenue est observée quand la réserve est appropriée dans le cas d'un infarctus sidéré ou non transmural. Une réponse biphasique indique que la réserve est masquée et qu'on est en présence d'un myocarde hibernant. Bien que plusieurs études non contrôlées aient montré qu'une revascularisation pouvait améliorer la fonction régionale, l'état clinique et la survie de patients avec une quantité significative de myocarde hibernant [67, 68], on ne peut prôner la pratique systématique de cette évaluation de la viabilité du myocarde chez des patients avec maladie coronaire et IC avec dysfonction systolique.

Cardiologie nucléaire

L'angiographie isotopique (AI) fournit des renseignements raisonnablement précis sur la fraction d'éjection (FE) du ventricule gauche et, à un degré moindre, sur la FE du ventricule droit et les volumes cardiaques. On peut aussi analyser les paramètres de remplissage du ventricule gauche. Aucune de ces mesures n'est fiable s'il existe une fibrillation atriale. La scintigraphie plane ou par émission monophotonique (SPECT) peut être

pratiquée au repos ou à l'effort en utilisant des perfusions d'agents tels le technétium 99 sestamibi ou le thallium 201. La présence et l'étendue d'une ischémie peuvent ainsi être évaluées. Bien que chacune de ces modalités d'imagerie puisse revêtir une certaine valeur de diagnostic ou de pronostic, on ne peut les conseiller comme examens de routine. Comme pour l'échocardiographie, les valeurs de FE varient selon la technique utilisée. Ainsi, l'analyse d'une seule zone d'intérêt fournit des valeurs bien plus basses que si l'on étudie deux zones. Leur reproductibilité, toutefois, reste nettement supérieure à l'échocardiographie.

Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la mesure la plus précise et la plus reproductible pour mesurer les volumes cardiaques, les épaisseurs pariétales et la masse ventriculaire gauche. Elle permet aussi de déceler un épaississement du péricarde et de quantifier perfusion, fonction et nécrose du myocarde. On peut aussi obtenir des données biochimiques sur la force du myocarde, mais ce type d'étude est actuellement utilisé comme méthode de recherche. On ne peut actuellement recommander l'IRM que si les autres méthodes d'imagerie n'ont pas fourni de réponse diagnostique satisfaisante. Il semble prématuré de définir son rôle dans l'IC [69].

Il n'est pas difficile d'imaginer que le développement de nouveaux médicaments, sans doute coûteux, pouvant ralentir, voire inverser la progression de la maladie cardiaque, nécessitera une meilleure quantification de la dysfonction cardiaque que celle couramment acceptée.

Variabilité de l'évaluation selon les modalités, la technique et l'observateur

Il a été fait mention de cette variabilité au sein des différentes modalités. Elles sont moindres avec l'angiographie isotopique (AI) et probablement encore moindres avec l'IRM. La variabilité entre les modalités est frappante mais insuffisamment appréciée. Ainsi, chez un même sujet, les valeurs de FE sont plus élevées avec échocardiographie qu'avec AI et les valeurs par IRM encore plus hautes. Cela démontre l'obligation, pour chaque unité de soins accomplissant ces mesures non invasives de la fonction ventriculaire gauche, de bien connaître les valeurs normales pour le matériel qu'elles utilisent, puisque les valeurs absolues de FE sont différentes dans les trois types d'examen.

Fonction pulmonaire

■ Les mesures de la fonction pulmonaire ont peu d'intérêt dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque sauf pour exclure une cause respiratoire de la dyspnée.

L'épidémiologie montre qu'il existe une corrélation forte entre les bronchopneumopathies obstructives et les cardiopathies ischémiques qui sont une des causes principales d'IC [70]. La capacité vitale forcée est aussi un marqueur validé pour l'évaluation de la sévérité et de la thérapeutique chez les patients avec IC chronique. Celle-ci et le volume expiratoire maximal (VEM_1) ont une bonne corrélation avec la consommation maximale d'oxygène (VO_2 max) chez les patients avec une IC chronique [71]. Le VEM_1 et le taux du débit expiratoire maximal sont abaissés dans l'IC chronique mais pas au même niveau que dans les bronchopathies obstructives symptomatiques [72]. Les autres paramètres n'ont pas de valeur dans le diagnostic ou la gradation de la progression de la maladie chez les patients avec IC chronique [73].

Dyspnée et fatigue sont les principales causes de la limitation à l'effort chez les patients avec IC chronique. Une dysfonction des muscles respiratoires peut ainsi jouer un rôle important [74].

Épreuves d'effort

■ En pratique clinique, un test d'effort a peu de valeur pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque. Toutefois, un test normal maximal chez un sujet non traité exclut un diagnostic d'insuffisance cardiaque. Les applications principales de cette épreuve d'effort dans l'insuffisance cardiaque chronique sont orientées plutôt pour une évaluation fonctionnelle et thérapeutique et une stratification du pronostic.

Les recommandations pour les épreuves d'effort chez les patients avec IC ont été récemment publiées par *The Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* et *The Working Group on Heart Failure* (Société européenne de cardiologie) [75].

Pour une évaluation précise de son aptitude fonctionnelle, le patient doit bien savoir ce qu'on lui demande. Dans l'idéal, le test serait adapté à chaque patient et devrait atteindre ses objectifs de résultats en 8 à 12 min. À chaque palier, on devrait utiliser des augmentations modestes de la charge d'effort. L'approche par la méthode de la rampe (tapis roulant ou bicyclette ergonomique) semble satisfaisante pour une épreuve maximale. La consommation d'oxygène est une méthode plus fiable et plus stable de la tolérance à l'effort que la durée de l'effort. Une baisse nette de la saturation en oxygène, de la PaO₂ et de la différence artérioveineuse en oxygène, une réserve ventilatoire diminuée, un pouls en oxygène normal, un rapport normal entre VO₂ et charge d'effort sont des éléments qui évoquent une affection pulmonaire.

Dans les années récentes, l'épreuve d'effort a été utilisée dans un but pronostique et l'aptitude à l'effort est une composante importante du profil de risque dans l'IC chronique. Un pic de VO₂ < 10 mL.kg⁻¹.min⁻¹ correspond à un risque élevé et un pic de VO₂ > 18 mL.kg⁻¹.min⁻¹ correspond à un risque faible. Entre ces limites, les valeurs représentent une zone indécise de patients à risque moyen sans stratification possible par la VO₂. Les données pronostiques disponibles ne sont pas valables pour les femmes. Pour une épreuve sous-maximale, le test de marche de 6 min peut avoir une bonne valeur pronostique si le périmètre de marche est inférieur à 300 m [76, 77].

À ce jour, il n'a pas été rapporté de problèmes graves liés à la pratique de ces tests d'effort dans l'IC chronique [75].

Épreuves invasives

■ Une technique invasive n'est habituellement pas demandée pour affirmer une insuffisance cardiaque chronique, mais peut être importante pour éclairer la cause ou le pronostic.

Trois procédures peuvent être utiles dans des situations différentes : coronarographie, surveillance hémodynamique, biopsie endomyocardique. Aucune d'entre elles n'est une procédure de routine.

Cathétérisme cardiaque : on devrait envisager une angiographie coronaire chez des malades avec une IC aiguë ou décompensée et en présence d'une IC sévère (choc ou œdème pulmonaire aigu) ne répondant pas au traitement initial. On devrait aussi l'envisager chez des patients avec angor ou d'autres signes d'ischémie du myocarde ne répondant pas à une thérapie anti-ischémique appropriée. L'angiographie est demandée pour écarter une maladie coronaire quand un diagnostic de cardiomyopathie dilatée idiopathique est envisagé. Cet examen est encore indiqué chez des patients avec une IC réfractaire d'étiologie inconnue et dans les cas de régurgitation mitrale sévère ou de pathologie valvulaire aortique.

À l'opposé, cet examen n'est pas indiqué chez les patients à un stade terminal, chez ceux qui ne sont pas candidats à une revascularisation du myocarde ou à une chirurgie valvulaire ou, enfin, en cas d'anatomie coronaire connue en l'absence d'épisodes récents d'infarctus du myocarde.

Le monitoring des paramètres hémodynamiques à l'aide du cathéter de Swan-Ganz est utile pour le diagnostic et pour écarter des causes amendables d'IC. Il peut aussi aider à diriger le traitement de patients en IC chronique dans les circonstances suivantes : IC décompensée ne répondant pas vite au traitement initial approprié,

insuffisance mitrale dynamique associée à une surcharge volumique ou à l'effort, lorsqu'une bronchopathie chronique est un diagnostic différentiel et, enfin, chez les patients avec IC rebelle à la thérapeutique appropriée. Le cathétérisme cardiaque droit ne devrait pas être utilisé en routine pour adapter la thérapeutique chronique.

Une biopsie endomyocardique peut être utile chez certains malades avec une IC inexplicquée (ischémie du myocarde exclue) et enfin pour distinguer entre étiologies constrictives et restrictives.

Peptides natriurétiques

■ Connaître les concentrations plasmatiques de certains peptides peut aider au processus diagnostique, surtout chez les patients non traités.

Plusieurs études – cliniques et épidémiologiques – ont rattaché une baisse de la fonction du ventricule gauche à des concentrations en hausse de peptides natriurétiques et soulevé la possibilité d'un « test sanguin » diagnostique pour l'IC [4, 29, 78]. Dans ce contexte, les peptides les plus étudiés et les plus individualisés sont : le peptide natriurétique atrial N terminal (NT-ANP) [29], le peptide natriurétique de type B (BNP) et son précurseur (NT pro BNP).

Ces peptides ont été étudiés dans l'IC, la dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique et l'infarctus du myocarde aigu. Ils peuvent être très utiles comme « test d'exclusion » à la suite de valeurs prédictives négatives très élevées et cohérentes [3, 78, 79].

Les patients soupçonnés d'avoir une IC, surtout à un premier examen, pourraient être l'objet d'exams comme l'échocardiographie ou d'autres tests de la fonction cardiaque sur la base de taux plasmatiques élevés de peptides natriurétiques. Si ces taux étaient normaux, on pourrait alors, devant une dyspnée et d'autres signes, s'orienter vers une autre cause.

La valeur supplémentaire de ces peptides n'est pas encore bien établie et l'épidémiologie montre que la valeur prédictive négative reste élevée lorsque des sujets à risque élevé de dysfonction ventriculaire gauche sont ciblés. Des études cliniques futures devront établir le rôle bénéfique de ces peptides dans le diagnostic d'IC. Leur taux élevé correspond aux risques les plus élevés d'événements cardiovasculaires sérieux incluant le décès [80-82]. Il a été aussi prouvé que modifier la thérapeutique pour réduire ces taux de peptides natriurétiques pouvait améliorer l'évolution [83].

Tests

Des progrès récents concernent des tests faciles à réaliser, de grande rapidité et convenant à un emploi en « temps réel » en pratique courante. L'épreuve du temps et l'expérience clinique diront lesquels sont les plus satisfaisants.

Autres évaluations neuro-endocriniennes

■ D'autres tests d'activation neuro-endocrinienne ne sont pas recommandés dans un but diagnostique ou pronostique dans des cas individuels.

Alors qu'on ne doute pas de l'importance des mécanismes neuro-endocriniens dans la pathogenèse de l'IC, le rôle des facteurs neuro-endocriniens dans le diagnostic est moins clair. Dans les études avec d'importantes cohortes de patients, on a pu démontrer que les taux circulants de noradrénaline, rénine, angiotensine II, aldostérone, endothéline 1 et adrénomédulline étaient corrélés à la sévérité et au pronostic de l'IC. Par contre, ces prédictions sont imprécises et difficiles à interpréter individuellement. Les diurétiques, vasodilatateurs, IEC, et bêtabloquants modifient les taux plasmatiques des substances neuro-endocriniennes, mais de façon complexe, ce qui limite leur emploi pour le diagnostic. Le taux de noradrénaline plasmatique augmente avec l'âge, et des sujets en bon santé, âgés de plus de 75 ans, peuvent ainsi avoir des taux de noradrénaline correspondant aux valeurs observées dans l'IC [84].

Enregistrement holter-ECG (ECG ambulatoire, enregistrement longue durée)

■ L'enregistrement holter pour surveillance n'a pas de valeur pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque, bien qu'il puisse déceler et quantifier la nature, la fréquence et la durée des arythmies ventriculaires et auriculaires capables d'entraîner ou d'aggraver les symptômes de l'insuffisance cardiaque. On doit donc réserver cette méthode aux patients avec insuffisance cardiaque chronique et arythmies symptomatiques.

La prévalence élevée d'ectopie ventriculaire et de tachycardie ventriculaire est bien reconnue, mais il n'est pas démontré que les arythmies ventriculaires correspondent à des patients à fort risque de mort subite. Dans l'étude GESICA, les patients ayant une tachycardie ventriculaire non soutenue avaient une IC significativement plus sévère, un taux de mortalité globale plus élevé et une plus forte incidence de mort subite [85]. Toutefois, l'analyse multivariée des études CHF-STAT et PROMISE soutient le concept que les arythmies ventriculaires sont des facteurs prédictifs de mortalité non spécifiques. Ainsi, la surveillance par ECG ambulatoire ne semble pas fournir d'éléments de pronostic supplémentaires [86]. La découverte d'arythmies ventriculaires complexes asymptomatiques avec cette méthode ne permet pas non plus d'identifier les malades pouvant bénéficier de médicaments antiarythmiques ou d'une thérapeutique non médicamenteuse.

Variabilité de la fréquence cardiaque

La variabilité de la fréquence cardiaque est un marqueur de l'équilibre du système nerveux autonome ; elle est diminuée dans l'IC. On a beaucoup étudié la valeur diagnostique et pronostique de cette constatation [87-89]. Il existe une corrélation entre les mesures de la variabilité dépendant du temps et de la fréquence et les variables hémodynamiques et cliniques [90, 91], et les paramètres dépendant du temps peuvent prédire la survie indépendamment des données cliniques et hémodynamiques [86, 92, 93]. Bien qu'une étude vaste, multicentrique et prospective ait confirmé récemment ces données [87], la valeur de cette technique en pratique clinique est encore à déterminer.

TABLEAU IV – ÉVALUATION À FAIRE COURAMMENT POUR AFFIRMER L'EXISTENCE ET LA CAUSE PROBABLE D'UNE INSUFFISANCE CARDIAQUE

Évaluations	Le diagnostic d'insuffisance cardiaque			Diagnostic différent ou additionnel
	Indispensable	Soutient	Contredit	
Symptômes conformes	+++		++ (si absents)	
Signes conformes		+++	+ (si absents)	
Dysfonction cardiaque en imagerie (habituellement échocardiographie)	+++		+++ (si absente)	
Réponse des signes ou symptômes au traitement		+++	+++ (si absente)	
ECG			+++ (si normal)	
Radiographie du thorax		Si congestion pulmonaire /cardiomégalie	+ (si normales)	Maladie pulmonaire
Numération-formule sanguine				Anémie Polyglobulie
Biochimie et analyse d'urine				Affection rénale /hépatique Diabète
Concentrations (sang) de peptides natriurétiques chez des patients non traités	+ (si augmentées)		+++ (si normales)	

TABLEAU V – TESTS SUPPLÉMENTAIRES À ENVISAGER EN APPUI DU DIAGNOSTIC OU POUR UN AUTRE DIAGNOSTIC

Tests	Diagnostic d'insuffisance cardiaque		Autre diagnostic ou en ajout
	Soutient	Contredit	
Épreuve d'effort	+	+++	
	(si altéré)	(si normal)	
Fonction respiratoire			Affection pulmonaire
Thyroïde			Affection thyroïdienne
Tests invasifs et angiographie			Coronaropathie, ischémie
Débit cardiaque	+++	+++	
	(si abaissé au repos)	(si normal, surtout à l'effort)	
Pression auriculaire gauche	+++	+++	
	(si élevée au repos)	(si normale sans traitement)	

Exigences pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque en pratique clinique

Les symptômes d'IC et la preuve objective de dysfonction cardiaque doivent être présents, mais l'évaluation de la fonction cardiaque par la seule clinique ne suffit pas. L'échocardiographie est le moyen objectif le plus efficace utilisé en pratique clinique (tableau I). Le diagnostic d'IC requiert aussi la présence de signes et symptômes évocateurs et on ne peut pas faire le diagnostic par un test isolé de laboratoire. D'autres conditions peuvent reproduire ou exagérer les symptômes d'IC et doivent être écartées (tableau IV). La figure 2 présente l'approche diagnostique de l'IC chez des patients symptomatiques et devrait être suivie couramment lorsqu'on soupçonne une IC pour en établir le diagnostic. Des tests supplémentaires (tableau V) devraient être faits ou réévalués lorsqu'un doute subsiste sur le diagnostic ou lorsque la clinique suggère une cause réversible d'IC. Une coronaropathie est une cause courante, sans doute sous-évaluée, d'IC. Si on pense que le patient peut bénéficier d'une revascularisation, une angiographie devrait être faite. La figure 2 montre un plan simplifié pour l'évaluation d'un patient avec des symptômes suggestifs d'IC. Le tableau VI offre un schéma de prise en charge qui fait la liaison entre les sections diagnostic et traitement de ces recommandations.

TABLEAU VI – SCHEMA DE LA PRISE EN CHARGE

1. Établir que le patient a une IC (en accord avec la définition présentée dans la section diagnostic).
2. S'assurer des signes existants : œdème pulmonaire, dyspnée d'effort, fatigue, œdème périphérique.
3. Évaluer la sévérité des symptômes.
4. Établir l'étiologie de l'IC.
5. Identifier les facteurs d'aggravation et d'évolution rapide.
6. Reconnaître les pathologies associées se rapportant à l'IC et leur prise en charge.
7. Évaluer le pronostic.
8. Prévoir les complications.
9. Conseiller le patient et les proches.
10. Choisir la prise en charge appropriée.
11. Contrôler l'évolution et agir en conséquence.

Traitement de l'insuffisance cardiaque

Au cours de la dernière décennie, l'approche thérapeutique de l'IC s'est considérablement modifiée. Le traitement actuel ne se préoccupe pas seulement d'améliorer les symptômes, mais se concentre à prévenir le passage d'une dysfonction cardiaque asymptomatique à une IC symptomatique, à influencer sur la progression de la maladie et à réduire la mortalité. Comme il s'agit là d'un processus plutôt lent, l'effet de ces nouvelles thérapeutiques préventives peut seulement devenir apparent après un certain temps par contraste avec les effets plus rapides d'un traitement purement symptomatique. On doit donc identifier des objectifs à court et long termes avec des thérapeutiques individualisées. Les objectifs importants du traitement comprennent : le remodelage cardiaque, l'activation neuro-endocrinienne et des cytokines, la rétention hydrique et la dysfonction rénale. L'IC étant un syndrome complexe, l'approche thérapeutique pourra demander plusieurs stratégies en combinaison avec différents mécanismes cibles.

Les approches thérapeutiques de l'IC étant multiples et comprenant des mesures d'ordre général, un traitement pharmacologique, des dispositifs mécaniques et des interventions chirurgicales, on ne pourra pas toujours les appliquer à chaque patient. Leur emploi peut être différé en raison d'effets indésirables et d'interactions entre différentes formes de traitement. Une détérioration rapide de l'état clinique peut aussi amener à changer l'approche thérapeutique.

En Europe, il existe des différences régionales dans l'approche du traitement de l'IC. De telles différences sont liées aux variations étiologiques et aux ressources sanitaires. Plus important encore, la perception et l'acceptation de l'utilité, ainsi que la nécessité de prescription des thérapeutiques démontrées efficaces dans les grandes études cliniques par les différents médecins prenant en charge les patients avec IC sont lentes. Le besoin de formation continue est manifestement évident.

BUTS DU TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Ces buts sont ceux de tout traitement d'une pathologie en général et comprennent plusieurs composantes (tableau VII).

TABLEAU VII – VISÉES DU TRAITEMENT

1 – <i>Prévention</i>	Prévention et/ou surveillance des affections conduisant à une dysfonction cardiaque et à l'IC Prévention de l'évolution vers l'IC lorsque la dysfonction cardiaque est démontrée
2 – <i>Morbidité</i>	Maintenir ou améliorer la qualité de vie
3 – <i>Mortalité</i>	Accroître la durée de vie

PRÉVENTION DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

La prévention de l'IC doit toujours être un objectif primaire. Beaucoup de causes potentielles de lésions du myocarde peuvent être traitées et l'étendue des dégâts en résultant, réduite. Les exemples comprennent la prise en charge des facteurs de risque des maladies coronaires, le traitement de l'ischémie, la reconnaissance rapide d'un infarctus du myocarde aigu, la prévention d'une rechute, l'identification et le traitement énergique de l'hypertension ainsi que de certaines maladies spécifiques du muscle cardiaque, la correction des valvulopathies et des cardiopathies congénitales. Toutefois, la prévention primaire de la dysfonction cardiaque et de l'IC est un vaste sujet qui dépasse la portée de ces recommandations actuelles.

Lorsqu'une dysfonction du myocarde existe déjà, le premier objectif est d'éliminer si possible une cause sous-jacente de dysfonction ventriculaire (par ex. : ischémie, toxiques, alcoolisme, toxicomanie, maladie thyroïdienne). Le second objectif d'une thérapeutique moderne doit être d'infléchir l'évolution d'une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique vers l'IC. Ce point est traité sous le titre « Traitement de la dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique ».

PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE

L'approche thérapeutique de l'IC chronique due à une dysfonction systolique comprend des conseils d'ordre général et d'autres mesures non médicamenteuses, un traitement médicamenteux, des dispositifs mécaniques et la chirurgie. Tous ces éléments du traitement sont représentés dans le tableau VIII.

L'approche thérapeutique spécifique à certains sous-groupes tels que l'IC des sujets âgés ou celle due à une dysfonction diastolique dominante fait l'objet de chapitres particuliers. Le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë, de l'œdème pulmonaire et du choc cardiogénique sera présenté dans un document futur.

TABLEAU VIII – OPTIONS THÉRAPEUTIQUES – CONSEILS GÉNÉRAUX ET MESURES, ACTIVITÉ PHYSIQUE ET ENTRAÎNEMENT, TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX, DISPOSITIFS ET CHIRURGIE

Traitement non pharmacologique
Conseils généraux et mesures
Activité physique et entraînement
Traitement pharmacologique
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
Diurétiques
Bêta-bloquants
Antagonistes des récepteurs à l'aldostérone
Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II
Glucosides cardiaques
Vasodilatateurs (nitrates/hydralazine)
Agents inotropes positifs
Anticoagulants
Antiarythmiques
Oxygène
Dispositifs et chirurgie
Revascularisation (angioplastie et chirurgie), autres types de chirurgie
Stimulateurs
Défibrillateurs implantables
Transplantation cardiaque, dispositifs d'assistance ventriculaire, cœur artificiel
Ultrafiltration, hémodialyse

MESURES NON PHARMACOLOGIQUES

Mesures et conseils d'ordre général

Niveau de preuve C pour tous les conseils et mesures sauf précisions contraires.

Éduquer les patients et leur famille

Les patients avec IC chronique et leurs proches doivent recevoir des conseils d'ordre général (tableau IX).

Contrôle du poids

Les patients doivent vérifier leur poids de façon régulière (une fois par jour, 2 fois par semaine) et en cas de gain de poids inexplicable de plus de 2 kg en 3 jours, prévenir leur médecin traitant ou ajuster éventuellement leur dose de diurétiques (l'augmenter si le gain de poids persiste).

Règles nutritionnelles

Sodium – Vérifier l'apport de sodium dans l'alimentation est surtout justifié dans l'IC avancée plutôt que dans les formes légères. Les sels de régime ne doivent être utilisés qu'avec prudence car ils peuvent contenir du potassium. S'ils sont en grande quantité associés à la prise d'un IEC, il peut y avoir une hyperkaliémie [94].

TABLEAU IX – SUJETS À DISCUTER AVEC UN PATIENT ATTEINT D'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET SA FAMILLE

Conseils d'ordre général	Expliquer l'IC et pourquoi ses symptômes
	Causes de l'IC
	Comment reconnaître les symptômes
	Que faire si des symptômes apparaissent
	Se peser
	Bases des traitements
	Importance de suivre les prescriptions (pharmacologiques ou non)
	S'abstenir de fumer
	Pronostic
Conseils pour les médicaments	Effets
	Doses et horaires d'administration
	Effets secondaires et effets indésirables
	Signes de toxicité
	Que faire quand une dose est omise
	Se prendre en charge
Repos et exercice	Repos
	Travail
	Activité physique quotidienne
	Activité sexuelle
	Rééducation
Vaccinations	
Voyages	
Habitudes alimentaires et sociales	Contrôler les apports de sodium, si besoin (par exemple, chez les patients avec IC sévère)
	Éviter l'excès de liquides dans l'IC sévère
	Éviter l'excès de boissons alcoolisées
	Cesser de fumer

Liquides – L'apport liquidien doit être réduit chez les patients avec IC avancée, avec ou sans hyponatrémie. Le volume exact de cette restriction reste peu précis et en pratique, dans l'IC avancée, une restriction hydrique de 1,5 à 2 L est conseillée.

Alcool – Une consommation modérée de boissons alcoolisées est permise, mais toute absorption d'alcool est interdite si on soupçonne une cardiomyopathie alcoolique. On a rapporté une amélioration du pronostic chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche ayant une consommation légère ou modérée de boissons alcoolisées [95].

Obésité

La réduction de poids devrait faire partie du traitement de l'IC chronique chez le sujet avec surcharge pondérale ou obèse. Ces critères sont définis par un index de masse pondérale (poids en kg divisé par le carré de la taille en mètres). Un index entre 25 et 30 indique une surcharge et un index > 30 correspond à une obésité.

Perte de poids anormale

Une malnutrition clinique ou infraclinique existe chez environ 50 % des malades avec IC sévère [4]. La diminution de la graisse corporelle totale et de la masse corporelle qui accompagne la perte de poids est appelée cachexie cardiaque [96]. Cet état est un facteur prédictif d'une survie réduite [97].

Envisager qu'il s'agit d'une perte anormale de poids si :

(a) poids corporel < 90 % du poids idéal,

ou bien

(b) perte de poids non décidée, enregistrée, d'au moins 5 kg ou de plus de 7,5 % du poids antérieur, sans œdème, dans les 6 mois précédents et/ou un index de masse corporelle (poids/taille²) inférieur à 22 kg.m⁻².

Le but du traitement est d'accroître le poids corporel non œdémateux, de préférence en augmentant la masse musculaire par une activité physique appropriée. De petits repas fréquents sont conseillés lorsque la réduction de l'alimentation provient des nausées, de la dyspnée, ou d'une impression de satiété.

Tabac

Il faut dissuader le patient de fumer et on doit l'aider activement, y compris avec des substituts de la nicotine.

Voyages

Les sites en altitude élevée ou très chauds et humides sont à éviter. Les courts trajets par avion sont à préférer en général aux déplacements longs par transports terrestres. On doit mettre en garde les patients avec IC sévère contre les longs déplacements en avion et les problèmes qu'ils peuvent entraîner (déshydratation, œdèmes des membres inférieurs, thromboses veineuses profondes). Il est aussi utile d'évoquer les effets potentiels des modifications de régime alimentaire sur l'équilibre gastro-intestinal au cours des voyages. L'administration de diurétiques et de vasodilatateurs peut aussi être à adapter en présence de pertes hydriques et sodées quand le climat est très chaud et humide.

Activité sexuelle

On ne peut dicter de recommandations formelles dans ce domaine. Celles-ci sont données pour rassurer le patient qui n'est pas trop sérieusement atteint mais qui est anxieux, pour rassurer le(la) partenaire qui est souvent encore plus anxieux(se), et il peut être souhaitable que le couple consulte un spécialiste. Conseiller, s'il y a lieu, la prise de dérivés nitrés avant un rapport sexuel et décourager les facteurs émotionnels importants. Les patients de la classe II de la NYHA sont à risque intermédiaire et ceux de la classe III-IV sont à haut risque de décompensation cardiaque déclenchée par l'activité sexuelle [98].

Vaccinations

On ne possède pas de preuves documentées des effets de la vaccination chez les patients avec IC. La vaccination anti-grippale et contre les infections à pneumocoques peut réduire l'incidence des infections respiratoires, elles-mêmes facteurs d'aggravation de l'IC.

Conseils pour les médicaments

Lorsque c'est faisable et dans des limites bien spécifiées et individualisées, on peut aider le malade à faire des ajustements de dose de diurétiques basés sur les symptômes et les équilibres liquidiens.

On doit expliquer au patient les effets attendus et les effets secondaires de tous ces médicaments. Il faut aussi lui fournir les informations suivantes : l'amélioration peut être progressive et seulement complète après plusieurs semaines, voire mois de traitement pour certains médicaments ; la nécessité d'une titration progressive pour les IEC et les bêtabloquants afin de parvenir aux dosages souhaités qui n'améliorent pas directement les symptômes du malade ; la réduction des doses de diurétiques en cas de déshydratation (diarrhée, sueurs profuses dans les climats chauds) ; comment agir si une hypotension symptomatique se produit (réduire le diurétique et si besoin, réduire aussi temporairement la dose d'IEC) ; savoir aussi que la toux est possible avec l'emploi des IEC de même qu'une diminution du goût ; éviter de prendre des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en même temps que des IEC ; l'utilisation possible des dérivés nitrés, sous forme sublinguale ou en spray, comme traitement symptomatique transitoire au début d'une dyspnée aiguë ou en prévention dans certaines situations.

Médicaments à éviter ou à utiliser avec précaution

Les médicaments suivants sont à utiliser avec précaution en association avec les traitements de l'IC, voire à éviter [99] (pour les exemples, voir les pages concernées) :

- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- antiarythmiques classe I ;
- antagonistes calciques (vérapamil, diltiazem, dihydropyridines de première génération) ;
- antidépresseurs tricycliques ;
- corticostéroïdes ;
- lithium.

Repos, activité physique et entraînement

Repos

Le repos n'est pas souhaitable dans une IC chronique stable, alors qu'il l'est dans une IC aiguë ou lors d'une décompensation d'une IC chronique. Des exercices de mobilisation passive sont à pratiquer pour prévenir les effets négatifs du repos allongé et atténuer le risque de thrombose veineuse. Si l'état clinique s'améliore, on peut reprendre une mobilisation active et des exercices respiratoires.

Activité physique

Il faut inciter le patient, lorsque son état est stable, à effectuer une activité quotidienne et d'autres activités de loisir qui ne déclenchent pas de symptômes afin de prévenir le déconditionnement musculaire. Éviter les efforts fatigants et isométriques et tout sport de compétition. Si le patient occupe un emploi, il faut évaluer sa charge de travail et le conseiller sur la poursuite de cette activité.

Entraînement

On doit favoriser des programmes d'entraînement physique chez les patients stables (classes II, III de la NYHA). En pratique clinique, l'intolérance à l'effort dans l'IC a des causes multiples. Des changements périphériques plus que la performance du ventricule gauche lui-même sont des déterminants de la capacité d'effort. Plusieurs petites études et quelques essais randomisés ont montré que l'activité physique régulière pouvait

TABLEAU X – ENTRAÎNEMENT PHYSIQUE

Entraînement à niveau stable

Fréquence des séances – Brèves, multiples, quotidiennes, de 5 à 10 min pour les patients plus atteints, et plus longues (20-30 min) 3 à 5 fois par semaine si la capacité fonctionnelle est bonne.

Intensité – L'amélioration initiale de la capacité aérobie et des symptômes apparaît à 4 semaines dans les programmes traditionnels. Le temps maximal pour atteindre les réponses maximales des variables physiques et cardiopulmonaires est de 16 et 26 semaines, respectivement ; les réponses restent alors en plateau.

Trois étapes de progression sont observées : stade initial, amélioration, stade d'entretien.

Stade initial : l'intensité doit rester basse (40 à 50 % du pic de VO_2) augmentant la durée de l'épreuve de 5 à 15 min. Durée et fréquence de l'entraînement augmentent selon les symptômes et l'état clinique.

Stade d'amélioration : l'augmentation graduelle de l'intensité (50, 60, 70 et même 80 %, si tolérée, du pic de VO_2) reste l'objectif essentiel. La prolongation de la séance à 15-20 min et même à 30 min si tolérée n'est qu'un objectif secondaire.

Stade d'entretien : celui-ci ne commence en général qu'après 6 mois d'entraînement. L'amélioration peut être minime mais l'important est de continuer l'entraînement physique. Les effets d'un programme d'entraînement institutionnel de 3 semaines sont perdus après 3 semaines d'activité réduite, ce qui montre le besoin de mettre en œuvre un entraînement physique à long terme dans la thérapeutique de l'IC.

Entraînement par intervalles

Bicyclette – Des phases de travail de 30 secondes et des phases de récupération de 60 secondes peuvent être utiles avec une intensité de 50 % de la capacité maximale lors d'un exercice bref. Celle-ci est déterminée en faisant pédaler le patient sans charge pendant 3 min et en augmentant la charge de 25 W toutes les 10 secondes. Dans la phase de récupération, les patients pédalent à 10 W.

Tapis roulant : on peut utiliser un tapis roulant avec des phases de travail et de récupération d'une durée de 60 secondes chacune.

accroître la capacité à l'effort de 15 à 25 %, améliorer les symptômes et la qualité de vie perçue par les patients, dans les classes stables II et III de l'IC (niveau de preuve B). Aucun effet délétère significatif ni altération significative de l'état hémodynamique n'ont été rapportés avec l'entraînement physique.

Des recommandations standard pour cet entraînement physique dans l'IC ont été récemment publiées par la Société européenne de cardiologie [100].

On peut pratiquer cet entraînement soit sur un mode continu, soit par intervalles avec une intensité de l'ordre de 60 à 80 % du pic de fréquence cardiaque prédéterminé. La méthode par intervalles (ou périodes) provoque une impulsion à l'effort plus intense sur les muscles périphériques que la méthode en continu sans causer un plus grand stress cardiovasculaire. Cet entraînement doit se dérouler dans la séquence : durée, ensuite fréquence, enfin intensité (tableau X).

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

■ Ceux-ci sont recommandés en première intention chez les patients avec une diminution de la fonction systolique ventriculaire gauche, se traduisant par une fraction d'éjection abaissée (< 40-45 %) [niveau de preuve A].

■ Les IEC devraient être titrés jusqu'au dosage qui s'est révélé efficace dans les grandes études cliniques contrôlées [niveau de preuve A] et non sur la base de la seule amélioration symptomatique [niveau de preuve C].

IEC dans les dysfonctions ventriculaires gauches asymptomatiques

Ces patients bénéficient du traitement à long terme par les IEC, comme l'ont montré de manière constante les résultats des études SOLVD (étude prévention), SAVE et TRACE. Ces patients asymptomatiques mais avec dysfonction du ventricule gauche développent moins d'IC symptomatique et sont moins hospitalisés pour IC [12, 101] (niveau de preuve A).

IEC dans les insuffisances cardiaques symptomatiques

Tous les patients avec IC symptomatique due à une dysfonction systolique ventriculaire gauche devraient être traités par un IEC (niveau de preuve A) : en effet, les IEC améliorent la survie, les symptômes et réduisent les hospitalisations chez les patients avec IC sévère ou modérée et dysfonction systolique du ventricule gauche. En l'absence de rétention hydrique, ils devraient être administrés en premier chez les patients avec rétention hydrique, en combinaison avec des diurétiques (niveau de preuve B).

Une récente méta-analyse incluant 12 763 patients avec dysfonction ventriculaire gauche et/ou IC, provenant de cinq grandes études contrôlées dont trois avaient inclus des patients tôt après infarctus, a démontré que l'usage des IEC réduisait de façon significative la mortalité, les admissions pour IC et les récurrences d'infarctus indépendamment de l'âge, du sexe et de l'usage de diurétiques, aspirine et bêtabloquants. Cet effet bénéfique existait quelle que fût la fonction ventriculaire gauche initiale [102]. Le bénéfice est maximal chez les patients dont l'IC est la plus sévère.

Les IEC augmentent nettement la survie chez les patients symptomatiques d'une IC durant la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, même si les symptômes sont transitoires [103]. De même, le statut fonctionnel des patients avec IC se trouve amélioré en général. Par contre, la capacité à l'effort ne bénéficie que fort modestement de ce traitement. Les IEC peuvent prévenir une dégradation de la fonction ventriculaire gauche et limiter une dilatation ultérieure du cœur mais ne réduisent pas vraiment la dimension cardiaque [104, 105]. Il faut aussi noter que les effets bénéfiques des IEC sur la fonction cardiaque peuvent vite diminuer à l'arrêt de leur emploi [104, 106].

Les IEC devraient toujours être titrés jusqu'à la dose cible utilisée dans les grands essais cliniques contrôlés si tolérés, afin de réduire la mortalité et la morbidité à long terme. Les IEC ne devraient pas être titrés sur la base de l'amélioration des symptômes.

Les effets indésirables importants liés à l'administration des IEC sont : hypotension, syncope, insuffisance rénale, hyperkaliémie et angio-œdème. Bien que la toux puisse souvent être liée à l'IC ou à des affections concomitantes, par exemple respiratoires, une toux sèche est un effet secondaire des IEC. Si elle est importante, elle peut contraindre à arrêter le traitement par IEC. Certains patients peuvent bien tolérer la reprise du traitement par IEC après une période d'interruption. Le traitement IEC dans cette situation peut être remplacé par des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II ou, si contre-indication, une combinaison dérivés nitrés à fortes doses + hydralazine. Certaines données d'observation plaident contre l'usage des AINS pour supprimer la toux car l'insuffisance cardiaque pourrait s'aggraver. Le cromoglycate de sodium ou un inhibiteur de la thromboxane-synthétase peuvent supprimer la toux durant un traitement par IEC [107].

Les modifications des pressions systoliques et diastoliques, et une augmentation de la créatinine sérique restent en général modestes chez les patients normotendus. Une insuffisance rénale modérée (créatininémie $\leq 250 \mu\text{mol.L}^{-1}$) et une pression artérielle relativement basse (aussi basse que 90 mmHg) ne sont pas des contre-indications à un traitement par IEC. La créatinine sérique peut augmenter de 10 à 15 % chez des patients avec IC sévère, quel que soit le taux de départ [108]. Dans la plupart de ces cas, les taux de créatinine ou bien resteront stables ou bien baisseront pour retrouver leur niveau d'avant le traitement tout en continuant celui-ci. On doit rappeler que la mortalité est plus élevée chez les malades à taux élevé de créatinine et que ces malades, en particulier, bénéficient du traitement par IEC. Le risque d'hypotension et de dysfonction rénale augmente chez les patients avec IC sévère, ceux traités avec des doses élevées de diurétiques, les sujets âgés, les malades avec hyponatrémie ou dysfonction rénale. Les modifications du potassium sont en général faibles ($0,2 \text{ mmol.L}^{-1}$) et une hyperkaliémie modeste n'est pas une contre-indication à l'usage des IEC, mais le devient à des taux de potassium $> 5,5 \text{ mmol.L}^{-1}$. Si un diurétique épargneur de potassium est utilisé pour corriger des taux de potassium, on doit l'interrompre avec le début du traitement par IEC.

Les contre-indications absolues à un traitement par IEC sont : une sténose bilatérale de l'artère rénale et un angio-œdème survenu au cours d'un emploi antérieur d'IEC.

Les effets des IEC dans l'IC ont été obtenus à des doses cibles plus élevées que celles utilisées en pratique courante. En outre, dans l'étude ATLAS, la morbidité exprimée en hospitalisations pour IC était moindre chez les patients à doses élevées que sous faibles doses [109]. Le tableau XI montre les doses cibles d'entretien efficaces d'après plusieurs études cliniques.

TABLEAU XI – DOSES D'IEC PROUVÉES EFFICACES DANS DE VASTES ÉTUDES CONTRÔLÉES D'INSUFFISANCE CARDIAQUE OU DE DYSFONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE

	Étude de mortalité		
	Produit	Dose cible	Dose moyenne/j
<i>Études dans IC chronique</i>			
Consensus <i>Trial Study Group</i> , 1978 [192]	énalapril	20 mg x 2/j	18,4 mg
Cohn et al. (V-HeFT II, 1991) [142]	énalapril	10 mg x 2/j	15,0 mg
The SOLVD Investigators, 1991 [193]	énalapril	10 mg x 2/j	16,6 mg
ATLAS [109]	lisinopril	dose forte :	32,5-35 mg/j
		dose faible :	2,5 - 5 mg/j
<i>Études après dysfonction VG post-infarctus, avec ou sans IC</i>			
Pfeffer et al. (SAVE, 1992)[194]	captopril	50 mg x 3/j	n.d.
AIRE [103]	ramipril	5 mg x 2/j	n.d.
TRACE [101]	trandolapril	4 mg/j	n.d.

n.d. : non disponible.

Le tableau XII présente les doses d'IEC de départ et d'entretien qui ont été approuvées en Europe pour le traitement de l'IC. La dose de départ de l'IEC devrait toujours être la plus basse possible et augmenter ensuite jusqu'à la dose cible.

Le tableau XIII énumère les procédures pour initier un traitement par IEC.

TABLEAU XII – DOSES D'ENTRETIEN RECOMMANDÉES POUR UN IEC

Produit	Dose départ	Dose d'entretien
Bénazépril	2,5 mg	5-10 mg x 2/j
Captopril	6,25 mg x 3/j	25-50 mg x 3/j
Énalapril	2,5 mg/j	10 mg x 2/j
Lisinopril	2,5 mg/j	5-20 mg/j
Quinapril	2,5-5 mg/j	5-10 mg/j
Perindopril	2 mg/j	4 mg/j
Ramipril	1,25-2,5 mg/j	2,5-5 mg x 2/j
Cilazapril	0,5 mg/j	1-2,5 mg/j
Fosinopril	10 mg/j	20 mg/j
Trandolapril	1 mg/j	4 mg/j

TABLEAU XIII – PROCÉDURE RECOMMANDÉE POUR DÉBUTER UN TRAITEMENT PAR IEC

- 1 – Revoir la nécessité et les doses de diurétiques et de vasodilatateurs.
- 2 – Pas de diurèse excessive avant le traitement. Réduire ou enlever les diurétiques, si utilisés pendant 24 h.
- 3 – Il peut être souhaitable de débiter le traitement le soir chez un patient allongé pour réduire l'effet négatif potentiel sur la PA bien qu'il n'y ait pas de données à cet égard dans l'IC (niveau de preuve C). Si le traitement débute le matin, il est bon de surveiller la PA pendant les heures suivantes.
- 4 – Débiter à faibles doses et progresser jusqu'aux doses d'entretien démontrées efficaces dans les grands essais (tableaux XI et XII).
- 5 – Arrêter ce traitement si la fonction rénale se dégrade sérieusement.
- 6 – Éviter les diurétiques épargneurs de potassium au début du traitement.
- 7 – Éviter les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- 8 – Vérifier la PA, la fonction rénale, les électrolytes 1 à 2 semaines après chaque augmentation de dose, à 3 mois et à intervalles de 6 mois ultérieurement.

Les patients devraient être adressés à un spécialiste pour :

- 1 – cause de l'IC inconnue
- 2 – pression artérielle systolique < 100 mmHg
- 3 – créatininémie > 150 $\mu\text{mol.L}^{-1}$
- 4 – natrémie < 135 mmol.L^{-1}
- 5 – IC sévère
- 6 – affection valvulaire, cause première de l'IC

Débiter un traitement par IEC (tableau XIII)

En attendant que certains essais soient terminés, les doses de l'IEC choisi doivent être augmentées jusqu'à la dose cible utilisée dans les essais cliniques publiés. Il est nécessaire d'être attentif aux informations de prescription fournies par les agences d'approbation nationales.

La surveillance de la fonction rénale est recommandée : avant traitement, 1-2 semaines après chaque élévation de dose, à 3 mois, à 6 mois d'intervalle, lorsque le traitement est modifié, et enfin chez les patients ayant une dysfonction rénale passée ou actuelle ou des désordres électrolytiques chez qui des examens plus fréquents devraient être pratiqués.

On devrait surveiller les patients avec une pression systolique basse ou un taux de créatininémie > 250 $\mu\text{mol.L}^{-1}$. Si la pression systolique est < 100 mmHg, le traitement devrait être entrepris en milieu spécialisé. Les pressions basses (< 90 mmHg) sont acceptables si le patient est asymptomatique.

Diurétiques

Diurétiques de l'anse, thiazidiques, métolazone

■ Les diurétiques sont essentiels pour le traitement symptomatique lorsqu'une surcharge hydrique existe et se traduit par un état congestif pulmonaire ou un œdème périphérique (niveau de preuve A), bien qu'il n'existe pas d'études contrôlées randomisées ayant évalué leur effet sur la survie. L'utilisation des diurétiques entraîne une amélioration rapide de la dyspnée et accroît la tolérance à l'effort (niveau de preuve B) [110, 111].

■ *Les diurétiques devraient toujours être administrés avec des IEC si possible (niveau de preuve C).*

Les tableaux XIV et XV donnent des recommandations détaillées et les principaux effets secondaires.

TABLEAU XIV – DIURÉTIQUES

Traitement de départ

■ Diurétiques de l'anse ou thiazidiques

Toujours administrés en plus d'un IEC

■ Si taux de filtration glomérulaire < 30 mL.min⁻¹, éviter les thiazidiques sauf si prescrits en renfort d'un diurétique de l'anse

Réponse insuffisante :

1 – Augmenter la dose de diurétiques

2 – Associer thiazidiques et diurétiques de l'anse

3 – Si rétention hydrique persistante, diurétiques de l'anse 2 fois/j

4 – En cas d'IC sévère, ajouter métolazone avec une vérification fréquente de la créatininémie et des électrolytes

Diurétiques épargneurs de potassium : triamtérène, amiloride, spironolactone :

■ Seulement si hypokaliémie persistante après début de traitement avec IEC et diurétiques

■ Débuter par une dose faible 1 semaine. Vérifier kaliémie et créatininémie après 5-7 jours et titrer en fonction. Révérifier tous les 5-7 jours jusqu'à des valeurs de potassium stables

TABLEAU XV – DIURÉTIQUES (ORAU) : DOSES ET EFFETS SECONDAIRES

	Dose initiale (mg)		Dose maximale quotidienne (mg)		Principaux effets secondaires
Diurétiques de l'anse					
Furosémide	20-40		250-500		Hypokaliémie hypomagnésémie hyponatrémie
Bumétanide	0,5-1,0		5-10		Hyperuricémie intolérance au glucose
Torasémide	5-10		100-200		Déséquilibre acido-basique
Thiazides					
Hydrochlorothiazide	25		50-75		Hypokaliémie hypomagnésémie hyponatrémie
Métolazone	2,5		10		Hyperuricémie intolérance au glucose
Indapamide	2,5		2,5		Déséquilibre acido-basique
Épargneurs de potassium					
	+ IEC	- IEC	+ IEC	- IEC	
Amiloride	2,5	5	20	40	Hyperkaliémie, rash
Triamtérène	25	50	100	200	Hyperkaliémie
Spironolactone	25	50	50	100-200	Hyperkaliémie gynécomastie

Ces diurétiques sont tous utilisés aux différentes étapes du traitement de l'IC. On peut traiter une forme modérée d'IC avec un dérivé thiazidique, mais si l'IC s'aggrave, un diurétique de l'anse devient en général nécessaire. À doses équivalentes, tous les diurétiques de l'anse entraînent une augmentation comparable du débit urinaire. En cas d'IC sévère, des doses accrues de diurétiques de l'anse sont souvent nécessaires, et cela peut être dû à une aggravation de la fonction rénale ou à une absorption digestive diminuée de furosémide. L'administration intraveineuse, en particulier par perfusion continue, surmonte souvent cette résistance aux diurétiques [112].

Les thiazidiques sont moins efficaces si le taux de filtration glomérulaire tombe au-dessous de 30 mL.min⁻¹, et cette situation n'est pas rare chez les sujets âgés avec IC. Dans les formes sévères d'IC, les thiazidiques ont une synergie d'action avec les diurétiques de l'anse et peuvent être utilisés en combinaison. Cette combinaison est préférable en efficacité et en tolérance à une augmentation des doses d'un diurétique de l'anse [113]. La métolazone est un diurétique puissant, souvent utilisé en dernier ressort, ajouté à un diurétique de l'anse, mais n'est pas disponible dans tous les pays d'Europe.

Diurétiques épargneurs de potassium

■ Ceux-ci ne devraient être prescrits que si l'hypokaliémie persiste malgré l'action IEC ou en cas d'insuffisance cardiaque sévère, en dépit d'une combinaison d'un IEC et de spironolactone à dose faible (niveau de preuve C).

■ Les suppléments potassiques sont moins efficaces dans cette situation (niveau de preuve B).

La plupart des patients traités par diurétiques pour IC sont également traités par IEC. Jusqu'à récemment, on considérait comme potentiellement risquée la combinaison d'un épargneur potassique et d'un IEC. D'après une petite étude contrôlée, l'administration de spironolactone à des doses qui déclenchent diurèse et natriurèse, soit 50 à 100 mg, chez des patients ne répondant pas à un diurétique de l'anse et à un IEC, peut entraîner une chute de poids rapide sans hyperkaliémie [114]. Cependant, on ne devrait envisager l'emploi de diurétiques comme le triamtérène, l'amiloride, et la spironolactone à relativement hautes doses que s'il existe une hypokaliémie persistante malgré le traitement par IEC ou bien dans une IC sévère malgré un traitement par IEC associé à la spironolactone à faibles doses (niveau de preuve C). Les mêmes restrictions s'appliquent aussi dans les cas d'intolérance aux IEC et leur remplacement par des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II. La supplémentation en potassium par voie orale s'avère moins efficace pour maintenir les réserves en potassium de l'organisme au cours d'un traitement par diurétiques [115]. L'emploi de tous les diurétiques épargneurs de potassium devrait être contrôlé en général par des dosages répétés de kaliémie et de créatininémie. Sur le plan pratique, on peut mesurer ces deux paramètres tous les 5 à 7 jours après début de traitement jusqu'à une stabilisation des valeurs. Les dosages suivants peuvent être faits tous les 3 ou 6 mois.

Bêtabloquants

■ Les bêtabloquants sont recommandés pour le traitement de tous les patients avec insuffisance cardiaque stable légère, modérée ou sévère causée par des cardiomyopathies ischémiques ou non ischémiques, avec une FE ventriculaire gauche abaissée, se situant dans les classes II à IV NYHA et bénéficiant d'un traitement standard, incluant diurétiques et IEC, à moins qu'il y ait contre-indication (niveau de preuve A).

■ L'emploi de bêtabloquants au long cours est aussi recommandé chez les patients avec dysfonction systolique du ventricule gauche, avec ou sans insuffisance cardiaque symptomatique, à la suite d'un infarctus aigu, en association aux IEC afin de réduire la mortalité (niveau de preuve B).

La première recommandation s'appuie sur les données de vastes et petites études incluant plus de 15 000 patients [116-127], et la seconde se base sur l'étude CAPRICORN récemment publiée avec le carvedilol [195]. Sur la base de plusieurs grandes études de mortalité randomisées, contrôlées contre placebo, le carvedilol [121, 124, 196], le métoprolol [126, 127] et le bisoprolol [125] ont montré une réduction à long terme de la mortalité totale, de la mortalité cardiovasculaire, de la mort subite, et de la mortalité liée à la progression de l'IC chez les patients en classes II-IV. Dans ces études, les bêtabloquants réduisent aussi les hospitalisations (globales, cardiovasculaires et pour IC), améliorent la classe fonctionnelle, et diminuent l'aggravation de l'IC, en comparaison avec le placebo. Cet effet bénéfique a été régulièrement observé dans des sous-groupes d'âge, de sexe, de classe fonctionnelle, de FE du ventricule gauche et d'étiologie ischémique ou non ischémique différents (niveau de preuve A).

Bien que cette baisse de la mortalité et des hospitalisations ait été démontrée avec plusieurs bêtabloquants dans l'IC chronique, on n'a pu établir d'effet de classe. Ainsi, dans un vaste essai (BEST), on n'a pas démontré de bénéfice en termes de survie avec le bucindolol [128]. Seuls le bisoprolol, le carvédilol et le métoprolol peuvent être pour le moment recommandés. Une comparaison directe de différents bêtabloquants est actuellement évaluée dans l'étude COMET (métoprolol vs carvédilol). Dans de petites études contrôlées, on a pu montrer l'amélioration de la fonction ventriculaire grâce aux bêtabloquants [120, 129, 130]. Par contre, la capacité à l'effort n'est en général pas améliorée.

Des données supplémentaires sont nécessaires pour confirmer le rôle des bêtabloquants dans certains groupes démographiques tels que les sujets âgés (> 75 ans), certains groupes ethniques et les patients avec fibrillation atriale. Dans l'étude SENIORS, l'effet du nebivolol chez les patients âgés avec IC est en cours d'investigation.

Instauration du traitement

Comme l'action des bêtabloquants peut être biphasique avec une amélioration à long terme parfois précédée d'une aggravation initiale, les bêtabloquants devraient être débutés sous contrôle prudent. La dose initiale devrait être faible et augmentée progressivement et lentement jusqu'à la dose cible utilisée dans les grandes études cliniques. La titration doit être adaptée à la réponse individuelle. Les bêtabloquants peuvent exagérer la fréquence cardiaque, momentanément déprimer le myocarde, et aggraver l'IC. Ils peuvent aussi déclencher ou aggraver un asthme, provoquer une vasoconstriction périphérique. Le tableau XVI donne la marche à suivre pour utiliser un bêtabloquant en pratique clinique et indique les contre-indications. Le tableau XVII montre le schéma de titration des produits utilisés dans la plupart des études marquantes.

TABLEAU XVI – PROCÉDURE RECOMMANDÉE POUR DÉBUTER UN TRAITEMENT PAR BÉTABLOQUANT

1. Les patients devraient être sous traitement de fond avec IEC, s'il n'est pas contre-indiqué.
2. Les patients devraient être en condition relativement stable, sans besoin d'inotropes positifs intraveineux et sans signes de rétention hydrique marquée.
3. Débuter par une dose très faible (tableau XVII) et titrer jusqu'à la dose d'entretien prouvée efficace dans les grands essais. La dose peut être doublée chaque 1 à 2 semaines si la dose précédente était bien tolérée. Le plus souvent, les patients sont traités en consultation externe.
4. Une aggravation transitoire de l'IC, une hypotension ou une bradycardie peuvent survenir durant la période de titration ou aussitôt après :
 - surveiller le patient pour la mise en évidence de symptômes d'IC, de rétention hydrique, d'hypotension, de bradycardie ;
 - si les symptômes s'aggravent, augmenter d'abord les diurétiques ou l'IEC ; si nécessaire, réduire temporairement la dose de bêtabloquants ;
 - si hypotension, d'abord réduire la dose de vasodilatateurs et si besoin la dose de bêtabloquants ;
 - en présence de bradycardie, réduire ou arrêter les produits qui peuvent ralentir la fréquence cardiaque ; réduire le bêtabloquant si besoin, mais ne l'arrêter que si cela est indispensable ;
 - toujours penser à réintroduire ou augmenter la dose du bêtabloquant quand le patient devient stable.
5. Si un support inotrope est nécessaire pour traiter un patient décompensé sous bêtabloquant, les inhibiteurs de la phosphodiesterase devraient être préférés car leurs effets hémodynamiques ne sont pas antagonisés par les bêtabloquants.

Les patients suivants devraient être soumis à un avis de spécialiste :

- IC sévère de classe III/IV (NYHA)
- étiologie inconnue ;
- contre-indications relatives : hypotension, bradycardie ;
- intolérance aux doses faibles ;
- usage antérieur de bêtabloquants et interruptions pour des symptômes ;
- suspicion d'asthme ou de bronchopathie.

Contre-indications aux bêtabloquants pour les patients avec IC :

- asthme sévère ;
- bronchopneumopathies sévères ;
- bradycardie et hypotension symptomatiques.

TABLEAU XVII – DOSE DE DÉBUT, DOSE CIBLE ET SCHÉMA DE TITRATION DES BÊTABLOQUANTS SELON LEUR EMPLOI DANS DE VASTES ET RÉCENTES ÉTUDES CONTRÔLÉES

Bêtabloquant	Première dose (mg)	Augmentations (mg/j)	Dose cible (mg/j)	Période de titration
Bisoprolol [125]	1,25	2,5, 3,75, 5, 7,5, 10	10	semaines-mois
Métoprolol tartrate [119]	5	10, 15, 30, 50, 75, 100	150	semaines-mois
Métoprolol succinate CR [126]	12,5/25	25, 50, 100, 200	200	semaines-mois
Carvédilol [121, 196]	3,125	6,25, 12,5, 25, 50	50	semaines-mois

Fréquence d'administration quotidienne comme dans les essais référencés ci-dessus.

Antagonistes des récepteurs à l'aldostérone : spironolactone

■ Un antagoniste des récepteurs à l'aldostérone est conseillé dans les insuffisances cardiaques avancées (stades III et IV NYHA), en plus des IEC et des diurétiques pour améliorer la survie et la morbidité (niveau de preuve B).

Bien que la spironolactone fût mise au point comme diurétique à un dosage plus élevé, on sait maintenant que l'aldostérone joue un rôle important dans la physiopathologie de l'IC. Elle favorise la fibrose du myocarde et des vaisseaux, la baisse du potassium et du magnésium, l'activation du sympathique, l'inhibition du parasympathique et le dysfonctionnement des barorécepteurs [131, 132]. Les IEC ne suppriment qu'incomplètement les taux d'aldostérone circulants [133].

L'essai RALES sur la mortalité a montré que des faibles doses de 12,5 à 50 mg de spironolactone, ajoutées à un traitement maximal par IEC et diurétique de l'anse, amélioreraient nettement et progressivement la survie de patients avec IC avancée (classes III ou IV de la NYHA) quelle que soit l'étiologie [134]. On sait qu'à cette dose, la spironolactone n'a pas un effet diurétique appréciable. Les taux de décès par progression de l'IC et par mort subite étaient réduits dans l'étude RALES, et bien que 11 % seulement des patients aient reçu un bêtabloquant, la baisse de la mortalité était significative dans ce sous-groupe pré-identifié. On ne sait pas si un antagoniste des récepteurs à l'aldostérone peut être utile chez les patients avec IC de classe II ou avec dysfonction du ventricule gauche asymptomatique.

Le tableau XVIII donne les recommandations concernant l'administration et les doses de spironolactone.

TABLEAU XVIII – ADMINISTRATION ET CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES AVEC LA SPIRONOLACTONE

1. Estimer si un patient est en IC sévère (NYHA III-IV) malgré un traitement par IEC + diurétiques.
2. Vérifier la kaliémie ($< 5,0 \text{ mmol.L}^{-1}$) et la créatininémie ($< 250 \mu\text{mol.L}^{-1}$).
3. Ajouter 25 mg de spironolactone par jour.
4. Vérifier kaliémie et créatininémie après 4-6 jours.
5. Si à un quelconque moment la kaliémie $> 5-5,5 < \text{mmol.L}^{-1}$, réduire la dose de 50 %. Arrêter si la kaliémie $> 5,5 \text{ mmol.L}^{-1}$.
6. Si après un mois les symptômes persistent et qu'il existe une kaliémie normale, augmenter à 50 mg/j. Vérifier la kaliémie/créatininémie après 1 semaine.

Effets indésirables de la spironolactone

On doit parfois interrompre le traitement si apparaît une gynécomastie douloureuse (10 % dans l'étude RALES). Un nouvel antagoniste des récepteurs à l'aldostérone, l'éplérénone, possède une moindre affinité pour les récepteurs aux androgènes et à la progestérone que la spironolactone, et cela pourrait diminuer le risque de gynécomastie, mais demande à être encore étudié. Les essais en cours évaluent l'efficacité de l'éplérénone sur la morbidité et la mortalité.

Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAII)

- On pourrait envisager ces produits chez les patients qui ne tolèrent pas les IEC pour un traitement symptomatique (niveau de preuve C).
- Toutefois, on ne sait pas clairement si les ARAII sont aussi efficaces que les IEC pour réduire la mortalité (niveau de preuve B).
- Associés aux IEC, les ARAII peuvent améliorer les symptômes de l'insuffisance cardiaque et réduire les hospitalisations pour aggravation d'insuffisance cardiaque (niveau de preuve B).

Sécurité et tolérance

Les effets secondaires, notamment la toux, sont nettement moindres qu'avec les IEC [135]. Dans la majorité des études, conduites essentiellement dans l'hypertension, on voit que le profil des effets secondaires des ARAII est comparable à celui d'un placebo. L'étude ELITE comparant la sécurité et la tolérance du losartan avec celle du captopril chez des sujets âgés avec IC n'a pas trouvé de différence dans l'incidence de dysfonction rénale entre les deux produits après un an de suivi [136]. La surveillance de la fonction rénale s'impose avec les ARAII comme avec les IEC. Le tableau XIX montre les ARAII déjà étudiés ou en cours d'investigation dans l'IC.

TABLEAU XIX – ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS A L'ANGIOTENSINE II ACTUELLEMENT DISPONIBLES

Produit	Dose/jour (mg/j)
Losartan	50-100
Valsartan	80-320
Irbésartan	150-300
Candésartan	4-16
Telmisartan	40-80
Eprosartan	400-800

Études comparatives IEC et ARAII dans l'insuffisance cardiaque

Jusqu'à maintenant, les ARAII n'ont pas montré de supériorité sur les IEC bien que les effets secondaires soient moindres [137]. L'étude ELITE II rapporte une possible interaction négative entre losartan et un bêtabloquant. D'autres études sont en cours.

Combinaison IEC et ARA dans l'insuffisance cardiaque

L'angiotensine II peut être produite par des voies non liées à l'enzyme de conversion de l'angiotensine et, lors du blocage des récepteurs à l'angiotensine II, des taux d'angiotensine II augmentent, étant ainsi en compétition avec l'antagoniste. D'où l'hypothèse que la combinaison d'un IEC et d'un ARAII puisse être bénéfique. Dans l'étude VAL-Heft, les patients ont été randomisés avec soit un placebo soit du valsartan, en plus d'un traitement optimal standard comprenant presque toujours un IEC. On n'a pas observé de différence dans la mortalité globale, mais une baisse du critère combiné mortalité toutes causes ou morbidité exprimée en hospitalisations pour aggravation d'IC [138]. Chez les patients recevant aussi un bêtabloquant, on a plutôt observé une tendance à un effet négatif des ARAII. Il serait utile de rechercher l'existence d'une véritable interaction par des études ultérieures. Dans l'étude CHARM-addition (en cours), on a randomisé soit un placebo soit du candésartan en plus d'un traitement maximal par IEC chez des patients avec IC et dysfonction du ventricule gauche.

Glycosides cardiaques

- Les glycosides cardiaques sont indiqués dans la fibrillation atriale et à tous les stades de l'insuffisance cardiaque symptomatique, que la dysfonction du ventricule gauche en soit ou non la cause, afin de ralentir la fréquence ventriculaire, améliorant ainsi la fonction ventriculaire et les symptômes (niveau de preuve B) [139].
- Une combinaison de digoxine et d'un bêtabloquant apparaît supérieure à chaque produit utilisé seul (niveau de preuve C) [140].

En cas de rythme sinusal, la digoxine est recommandée pour améliorer le statut clinique des patients avec des symptômes persistants d'IC dus à une dysfonction systolique du ventricule gauche et ce, en dépit d'un traitement par IEC et diurétiques (niveau de preuve B). On manque de données sur les patients avec IC due à une dysfonction systolique ventriculaire gauche en rythme sinusal sous traitement combiné associant IEC, bêtabloquants, diurétiques, et en cas d'IC sévère, spironolactone.

La digoxine et la digitoxine sont les deux glycosides les plus souvent utilisés. Leurs effets pharmacodynamiques sont identiques, mais leurs profils pharmacocinétiques différents. L'élimination de la digoxine est rénale. Par contre, la digitoxine est métabolisée dans le foie et dépend moins de la fonction rénale, ce qui la rend potentiellement utile en cas de dysfonction rénale et chez le patient âgé.

Dans l'essai DIG incluant 6 800 patients avec cardiomyopathie ischémique ou non ischémique et une IC légère à modérée, la digoxine administrée à long terme n'a pas amélioré la survie et une baisse modeste du risque de décès par IC fut contrebalancée par un risque accru de décès par autres causes [141]. Ainsi donc, le principal bénéfice et l'indication première de la digoxine dans l'IC sont de réduire les symptômes, d'améliorer le tableau clinique et par-là même de diminuer le risque d'hospitalisation pour IC sans modifier la survie.

Les contre-indications à l'usage des glycosides cardiaques sont : la bradycardie, les blocks AV des deuxième et troisième degrés, la maladie du sinus, le syndrome du sinus carotidien, le syndrome de Wolff-Parkinson-White, la cardiomyopathie hypertrophique obstructive, l'hypokaliémie, et l'hypercalcémie.

Digoxine

La dose quotidienne par voie orale est de 0,250 à 0,375 mg si la créatininémie est à des valeurs normales (chez le sujet âgé : 0,0625 à 0,125 mg, rarement 0,250 mg). Aucune dose de charge n'est requise dans des conditions de traitement chronique. On peut débuter le traitement avec 0,250 mg \times 2 par jour pendant 48 h. Avant de commencer, on devrait toujours vérifier la fonction rénale et la kaliémie. En cas d'insuffisance rénale, les doses quotidiennes devraient être réduites de manière appropriée. La clairance à la digoxine étant proche de la clairance à la créatinine, cette dernière devrait être mesurée ou calculée par la formule de Cockcroft et Gault (tableau III).

Vasodilatateurs dans l'insuffisance cardiaque chronique

■ Cette classe thérapeutique ne joue pas de rôle spécifique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (niveau de preuve A) bien qu'on puisse l'utiliser comme traitement adjuvant pour un angor ou une hypertension concomitants (niveau de preuve C).

■ En cas d'intolérance aux IEC, les ARAII sont préférés à la combinaison dérivés nitrés-hydralazine (niveau de preuve A).

Hydralazine-isosorbide dinitrate

Les vasodilatateurs peuvent être utilisés comme des traitements adjuvants dans la prise en charge de l'IC. Il était suggéré, dans les recommandations antérieures, d'utiliser la combinaison hydralazine-isosorbide dinitrate quand les IEC étaient contre-indiqués ou mal tolérés [2, 142]. Des données récentes amènent à préférer les ARAII dans ces situations (niveau de preuve B).

Des doses relativement élevées d'hydralazine (jusqu'à 300 mg) combinées à des doses élevées d'isosorbide dinitrate (jusqu'à 160 mg) sans IEC ont pu avoir un certain effet sur la mortalité, mais non sur l'hospitalisation pour IC [143]. À ces doses, cette combinaison augmentait la tolérance à l'effort mieux que l'énalapril. Il n'existe aucune preuve d'effet bénéfique lorsque les deux médicaments de cette combinaison sont utilisés séparément en plus de la thérapeutique habituelle.

On peut utiliser les dérivés nitrés pour l'angor ou pour soulager une dyspnée aiguë. L'administration fréquente (chaque 4 ou 6 h) de dérivés nitrés peut entraîner une tolérance hémodynamique (tachyphylaxie), mais cette dernière est moindre avec des intervalles de 8 à 12 h [144] ou avec l'emploi concomitant d'IEC ou d'hydralazine [145].

Alpha-bloquants

Il n'existe pas de preuves de l'utilité de cette classe d'agents dans le traitement de l'IC (niveau de preuve B).

Antagonistes calciques

Ces produits ne sont en général pas recommandés pour le traitement de l'IC due à une dysfonction systolique, et en particulier les antagonistes calciques du type du diltiazem et du vérapamil qui sont de plus contre-indiqués en addition aux bêtabloquants (niveau de preuve C).

Les antagonistes calciques plus récents (félodipine, amlodipine), ajoutés à un traitement par diurétiques et IEC n'apportent aucun effet plus favorable sur la survie comparés au placebo [146, 147] (niveau de preuve A).

Comme les données de sécurité à long terme indiquent un effet neutre sur la survie, ces derniers antagonistes calciques peuvent être considérés comme traitement adjuvant de l'angor ou de l'hypertension concomitants.

Traitements inotropes positifs

■ Les agents inotropes sont habituellement utilisés pour circonscrire les épisodes sévères d'insuffisance cardiaque ou comme pont à une transplantation cardiaque au stade le plus avancé de l'insuffisance cardiaque (niveau de preuve C). Cependant, des complications liées à ce traitement sont possibles et on connaît mal leur effet sur le pronostic.

■ L'administration répétée ou prolongée d'agents inotropes par voie orale accroît la mortalité (niveau de preuve A).

■ Les données actuelles sont insuffisantes pour conseiller l'emploi d'agents dopaminergiques dans l'insuffisance cardiaque.

Agents inotropes positifs

Administrés par voie intraveineuse, ces agents sont utilisés pour corriger les désordres hémodynamiques au cours des épisodes sévères d'aggravation de l'IC. Le produit le plus communément utilisé est la dobutamine, bien que son utilisation n'ait été qu'incomplètement documentée par des études contrôlées et que l'on connaisse mal son effet sur le pronostic. Les problèmes que peut entraîner la dobutamine sont : une tachyphylaxie, une exagération de la fréquence cardiaque, et souvent un effet vasodilatateur inadéquat. Des problèmes semblables peuvent s'observer avec d'autres agents inotropes AMPc dépendants, par exemple les inhibiteurs de la phosphodiesterase tels que : amrinone, milrinone, et énoximone.

Dans l'IC aiguë, la milrinone par voie intraveineuse ne réduit pas le nombre des hospitalisations ou les événements cardiovasculaires, mais peut provoquer un taux plus élevé de complications comme une fibrillation atriale ou une hypotension, comparée au placebo [147]. Administrés par voie orale, la milrinone, l'énoximone, la vesnarinone et l'amrinone ont invariablement augmenté les troubles du rythme et la mortalité.

Lors d'un épisode aigu d'aggravation d'une IC, l'administration à court terme de lévosimendan, un nouvel agent inotrope avec des propriétés sensibilisatrices au calcium, apparaît plus sûr que la dobutamine [148]. Au cours d'une IC aiguë après infarctus, ce produit a amélioré les symptômes et réduit de moitié la mortalité durant les 72 premières heures et cette différence sur la mortalité s'est maintenue sur les 6 mois suivants [149]. Cet effet devra être confirmé dans des essais ultérieurs.

Agents dopaminergiques

Il n'existe actuellement pas assez de données pour recommander l'emploi des analogues oraux de la dopamine dans le traitement de l'IC. Libopamine, qui possède aussi des propriétés sympathomimétiques, n'est pas recommandée pour le traitement de l'IC chronique due à une dysfonction systolique du ventricule gauche (niveau de preuve B) [150].

La dopamine par voie intraveineuse peut être utilisée pour corriger à court terme les désordres hémodynamiques des épisodes sévères d'aggravation de l'IC. À doses réduites (3-5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), la dopamine peut améliorer la circulation rénale. Son utilité n'a pas été évaluée dans des essais prospectifs contrôlés et ses effets sur le pronostic ne sont pas bien connus.

Agents antithrombotiques

■ Il existe peu de preuves démontrant que le traitement antithrombotique modifie le pronostic vital, ou les événements vasculaires chez les patients avec insuffisance cardiaque excepté dans le cas de la fibrillation atriale où il est clairement indiqué qu'un anticoagulant est nécessaire (niveau de preuve C) [151]. De même en cas d'infarctus antérieur, soit l'aspirine, soit les anticoagulants oraux doivent être utilisés pour la prévention secondaire.

Les patients avec IC ont un risque élevé d'événements thromboemboliques. La cardiopathie ischémique est la cause la plus courante d'IC et l'occlusion coronaire est l'événement le plus répandu chez ces malades. Les patients avec IC ont aussi un risque très augmenté d'accidents vasculaires cérébraux ou d'autres accidents vasculaires [152]. Nombre de morts subites peuvent être provoquées par des événements vasculaires plutôt que par des troubles du rythme [153].

Le risque annuel rapporté d'accidents vasculaires cérébraux dans les études contrôlées sur l'IC est de 1 à 2 % et celui d'infarctus du myocarde de 2 à 5,4 %. Dans l'étude *Stroke Prevention of Atrial Fibrillation* (SPAF), le risque annuel d'accidents vasculaires cérébraux était de 10,3 % chez les patients en fibrillation atriale avec IC confirmée et de 17,7 % chez ceux avec IC récente [154].

Les anticoagulants oraux diminuent le risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients avec IC en fibrillation atriale [155]. Toutefois, on manque d'arguments pour justifier l'emploi du traitement antithrombotique chez les patients en rythme sinusal, même s'ils ont eu un événement vasculaire ou présenté un thrombus intracardiaque. On possède peu de preuves que les patients avec un thrombus tapissant le ventricule gauche aient un risque accru d'événements thromboemboliques. Par contre, les patients avec un thrombus intracardiaque mobile sont à risque élevé d'événements thromboemboliques, mais il n'existe pas de preuves concluantes que la chirurgie ou la thérapie antithrombotique réduisent ce risque.

Les essais randomisés contrôlés de thérapie antithrombotique dans l'IC n'ont pu conclure à une différence entre cette thérapie ou l'absence de traitement, ou bien entre les différents traitements antithrombotiques. Une possible interaction contraire entre l'aspirine et les IEC demeure un sujet de controverse [102, 156]. En résumé, en l'absence de preuve concluante, il serait inapproprié de faire des recommandations concernant le traitement antiplaquettaire ou anticoagulant chronique pour les patients avec IC en rythme sinusal.

Beaucoup de patients en décompensation aiguë d'IC doivent être hospitalisés et alités. Les essais randomisés qui ont inclus de tels malades suggèrent que les héparines de bas poids moléculaire peuvent diminuer le risque de thrombose veineuse profonde, du moins à doses élevées [157]. Les études à ce jour n'ont pu démontrer une réduction du risque d'embolie pulmonaire bien qu'on ait observé une tendance à la réduction de mortalité (une des présentations possibles de l'embolie pulmonaire). On ne possède pas de preuves étayant l'emploi des héparines non fractionnées et on manque d'études comparatives entre les diverses héparines. Les héparines de bas poids moléculaire devraient être utilisées à titre de prévention chez les malades alités avec une IC sévère (niveau de preuve C).

Anti-arythmiques

■ En règle générale, il n'y a pas d'indication pour l'utilisation des agents anti-arythmiques dans l'insuffisance cardiaque (niveau de preuve C).

Les indications pour cette thérapie chez les patients pris individuellement concernent la fibrillation atriale (rarement le flutter) et les tachycardies ventriculaires soutenues ou non soutenues.

Anti-arythmiques classe I

Les agents de cette classe devraient être évités en raison de leurs effets pro-arythmiques au niveau ventriculaire et de leurs effets indésirables sur l'hémodynamique et le pronostic dans l'IC (niveau de preuve C).

Anti-arythmiques classe II

Les bêtabloquants diminuent la mort subite dans l'IC (niveau de preuve A). Ils peuvent être aussi indiqués seuls ou en association avec l'amiodarone ou un traitement non médicamenteux dans la prise en charge des tachyarythmies ventriculaires soutenues ou non soutenues (niveau de preuve C) [158].

Anti-arythmiques classe III

L'amiodarone est efficace dans la plupart des arythmies supraventriculaires et ventriculaires (niveau de preuve B). Ce produit peut rétablir et maintenir un rythme sinusal chez les patients avec IC et fibrillation atriale même en présence d'une oreillette gauche élargie. Il peut augmenter le taux de succès de la cardioversion électrique ; il est le traitement de choix dans cette condition [159]. L'amiodarone est le seul anti-arythmique n'ayant pas d'effet inotrope négatif à retentissement clinique.

De vastes essais ont montré que l'usage préventif de l'amiodarone chez des patients avec arythmies ventriculaires non soutenues asymptomatiques et IC ne modifie pas la mortalité globale [160]. Le risque d'effets secondaires tels que hyper- ou hypothyroïdie, hépatite, fibrose pulmonaire et neuropathies – bien que relativement faibles d'après des grandes études récentes contrôlées contre placebo – doit être mesuré au vu des effets potentiellement bénéfiques de l'amiodarone. Des doses faibles (100-200 mg/j) peuvent réduire ce risque. L'administration routinière de ce produit dans l'IC n'est pas justifiée (niveau de preuve B). Un nouvel agent de la classe III, le dofetilide, s'est révélé sûr chez des malades avec IC car aucun changement dans la mortalité totale n'a été relevé [161] (niveau de preuve B).

OXYGÉNOTHÉRAPIE

L'oxygène est utilisé dans le traitement de l'IC aiguë, mais jusqu'à présent n'a pas d'application dans l'IC chronique. Une administration d'oxygène peut aggraver la fonction hémodynamique dans les formes sévères d'IC [162]. Chez les patients avec cœur pulmonaire, l'administration d'oxygène à long terme réduit la mortalité [163].

DISPOSITIFS ET CHIRURGIE**Procédures de revascularisation, chirurgie de la valve mitrale, cardiomyoplastie et ventriculotomie gauche segmentaire**

■ Le traitement chirurgical doit être dirigé sur les facteurs étiologiques et les mécanismes sous-jacents. En plus de la revascularisation, il est essentiel d'approcher les patients avec une valvulopathie significative (par exemple, une sténose aortique) avant qu'ils ne développent une dysfonction ventriculaire gauche significative.

Revascularisation

Il n'existe pas de données contrôlées à l'appui de l'utilisation de ces procédures pour soulager les symptômes d'IC, mais on sait que la revascularisation peut, chez le patient avec IC d'origine ischémique pris individuellement, améliorer ses symptômes (niveau de preuve C).

La revascularisation de patients avec IC d'origine ischémique est réalisée avec un succès grandissant, puisqu'une dysfonction ventriculaire gauche chronique ne signifie pas automatiquement lésions cellulaires permanentes ou irréversibles. Des myocytes sous-perfusés chroniquement ou sidérés de manière répétée peuvent rester viables mais être

hypo- ou akinétiques. Ce genre de dysfonction est aussi dénommé « myocarde hibernant » [164]. Il demeure toutefois essentiel de démontrer sa viabilité ou réserve contractile en vue d'un bon résultat [165].

Cependant, il existe une forte corrélation négative entre la mortalité opératoire et la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), comme cela est souligné dans l'analyse des données de la *Society of Thoracic Surgeons* (WWW.CTSNET.ORG doc 1727). Ainsi, une FEVG basse (< 25 %) s'accompagnait d'une mortalité opératoire augmentée. De même, des symptômes d'IC avancée (classe IV de la NYHA) aboutissaient à un taux de mortalité plus élevé que chez les patients avec IC légère à modérée.

Dans une étude comparant indépendamment l'effet de l'IC symptomatique et de la dysfonction ventriculaire gauche, on a observé une plus forte corrélation de la classe NYHA avec la mortalité opératoire que la FEVG [166].

La chirurgie coronaire non cardioplégique peut diminuer le risque chirurgical chez les patients avec IC subissant une revascularisation chirurgicale [167]. Des études contrôlées sont en cours.

Chirurgie de la valvule mitrale

Chez des malades avec dysfonction du ventricule gauche sévère et insuffisance mitrale sévère, la chirurgie valvulaire mitrale peut amener une amélioration symptomatique des patients avec IC bien sélectionnés (niveau de preuve C).

Cela est également vrai pour l'insuffisance mitrale secondaire due à une dilatation du ventricule gauche. Plusieurs études d'observation ont indiqué d'excellents résultats, à court terme et à terme intermédiaire, de la reconstruction mitrale chez des patients au stade terminal d'une cardiomyopathie [168, 169].

Cardiomyoplastie

À l'heure actuelle, cette intervention ne peut pas être recommandée dans le traitement de l'IC (niveau de preuve C).

La cardiomyoplastie a été seulement pratiquée chez un nombre très limité de patients et reste encore au stade d'investigation. Elle devrait être évitée chez les patients en classe IV de la NYHA du fait d'une mortalité opératoire élevée. Elle ne peut pas être considérée comme une alternative à la transplantation cardiaque (niveau de preuve C).

Ventriculotomie gauche partielle (opération de Batista)

Cette intervention ne peut pas être recommandée pour le traitement de l'IC (niveau de preuve C).

Cette résection partielle latérale du ventricule gauche avec ou sans chirurgie valvulaire mitrale avait suscité initialement de l'intérêt pour le traitement des patients en IC terminale. Dans des études récentes, il est apparu qu'un certain nombre de patients ont eu besoin de dispositifs d'assistance ventriculaire ou d'une transplantation en raison des échecs de cette chirurgie [170]. Cette opération dite de Batista ne peut pas être considérée comme une alternative à la transplantation cardiaque [171] (niveau de preuve C).

Stimulateurs cardiaques

■ Les stimulateurs cardiaques n'ont pas de rôle établi dans le traitement de l'IC, hormis l'indication classique de bradycardie.

■ La resynchronisation par stimulation biventriculaire peut améliorer les symptômes et la capacité sous-maximale à l'effort (niveau de preuve B) mais on ne connaît pas ses effets sur la mortalité et la morbidité.

Indication classique

Les stimulateurs cardiaques n'ont pas de rôle établi dans le traitement de l'IC à l'exception de l'indication classique de la bradycardie.

On a rapporté, dans des études rétrospectives, une morbidité diminuée et une survie prolongée par la stimulation AV synchrone chez des patients avec un bloc AV chronique de haut degré ou avec maladie du nœud sinusal et IC concomitante [172, 173]. On devrait donc préférer cette méthode chez les patients avec IC et bradyarythmie, chaque fois que cela est possible.

Resynchronisation

Durant cette resynchronisation par stimulation biventriculaire, les deux ventricules sont stimulés presque en même temps. On estime que 30 % des patients avec IC sévère ont des troubles de la conduction intraventriculaire, aboutissant à une contraction ventriculaire non coordonnée [174]. Le trouble électromécanique pourrait être, en partie, surmonté par une stimulation biventriculaire permettant une contraction ventriculaire mieux coordonnée [174-177].

Les avantages hémodynamiques immédiats et à court terme d'une stimulation ventriculaire gauche ou biventriculaire comprennent la diminution des pressions de remplissage et de la régurgitation mitrale, ainsi que l'amélioration du remplissage diastolique et du débit cardiaque [175, 177]. Il reste à démontrer si ces avantages se traduisent en améliorations sur le long terme.

De petites études randomisées et contrôlées de stimulation biventriculaire permanente rapportent une amélioration importante des symptômes et une meilleure capacité sous-maximale à l'effort. L'influence favorable de cette procédure sur la morbidité et la mortalité trouvera sa réponse dans des études récemment initiées.

Dispositifs et chirurgie anti-arythmiques

Défibrillateurs implantables

■ Il n'y a pas, actuellement, de rôle spécifiquement défini pour l'emploi de défibrillateurs implantables dans l'insuffisance cardiaque chronique (niveau de preuve C). Les données disponibles provenant d'études contrôlées n'ont pas spécifiquement abordé l'effet du défibrillateur implantable chez les patients en insuffisance cardiaque.

Chez les patients avec tachycardie ventriculaire soutenue documentée ou fibrillation ventriculaire, le défibrillateur implantable a été très efficace pour traiter les récides de ces troubles du rythme soit par stimulation anti-tachycardique soit par défibrillation. La morbidité et la nécessité de réhospitalisation s'en sont trouvées diminuées.

L'emploi de défibrillateurs implantables améliore la survie des malades qui ont survécu à un arrêt cardiaque ou présenté une tachycardie ventriculaire soutenue soit mal tolérée soit associée à une altération de la fonction systolique du ventricule gauche (niveau de preuve A).

Le défibrillateur implantable est bénéfique chez les patients à haut risque de mort subite, par exemple avec antécédent d'infarctus et fonction systolique ventriculaire gauche altérée [177-179]. Bien que tous ces essais aient incorporé un pourcentage significatif de patients avec des antécédents d'IC, le rôle des défibrillateurs implantables n'était pas particulièrement évoqué chez les patients avec IC.

Plusieurs essais en cours ont maintenant inclus des patients avec dysfonction systolique du ventricule gauche et insuffisance cardiaque.

Ablation par cathéter

Cette procédure peut être indiquée chez des patients avec IC et tachycardie réciproque ou chez des patients sélectionnés avec fibrillation atriale. Il n'existe pas assez de données sur le rôle de l'ablation dans les tachycardies ventriculaires soutenues chez les malades avec IC. Chez certains patients, cette procédure peut être une thérapie adjuvante au défibrillateur implantable.

Transplantation cardiaque, dispositifs d'assistance ventriculaire et cœur artificiel

Transplantation cardiaque

■ La transplantation cardiaque est reconnue comme traitement de l'insuffisance cardiaque au stade terminal. Bien que des essais contrôlés n'aient jamais été conduits, on considère que cette intervention accroît significativement la survie, la capacité à l'effort, la reprise de l'activité professionnelle et la qualité de vie en comparaison au traitement classique, à condition de bien appliquer les critères de sélection (niveau de preuve C).

Les résultats récents chez des patients recevant un traitement immunosuppresseur triple ont montré une survie à 5 ans d'approximativement 70 à 80 % [180], une reprise de l'emploi temps complet ou partiel ou une recherche d'emploi, après un an chez environ deux tiers d'entre eux dans la série la meilleure [181].

La thérapie combinée associant IEC et bêtabloquants a franchement amélioré les résultats et la qualité de vie pour les patients avec IC sévère, au point qu'un nombre significatif de patients sont maintenant retirés des listes d'attente de transplantation.

TABLEAU XX – CONTRE-INDICATIONS POUR LA TRANSPLANTATION CARDIAQUE

-
- Excès d'alcool et/ou prise de stupéfiants
 - Absence de participation véritable
 - Pathologie mentale chronique ne pouvant être correctement maîtrisée
 - Cancer traité avec rémission et < 5 ans de suivi
 - Affection systémique avec atteinte pluri-organe
 - Infection non maîtrisée
 - Insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 50 mL.min⁻¹) ou créatinine > 250 µmol.L⁻¹. Toutefois, certains centres acceptent des patients en hémodialyse
 - Résistance vasculaire pulmonaire fixée élevée (6 à 8 unités Wood et gradient moyen transpulmonaire supérieur à 15 mmHg et pression systolique de l'artère pulmonaire > 60 mmHg)
 - Complication thromboembolique récente
 - Ulcère peptique non guéri
 - Preuve d'une atteinte hépatique significative
 - Autre pathologie de mauvais pronostic
-

Les patients qui devraient être considérées comme candidats à la transplantation cardiaque sont ceux avec IC sévère qui n'ont pas d'autre alternative thérapeutique. On prend aussi en compte les indicateurs d'une survie médiocre. Les patients doivent avoir la capacité et la volonté de supporter un traitement médical intensif et être émotionnellement stables face aux nombreuses incertitudes pouvant se produire avant et après la transplantation. Les contre-indications sont données dans le tableau XX. En dehors du manque de donneurs, le problème principal de la greffe cardiaque est le rejet du greffon, responsable d'un pourcentage considérable de décès dans la première année suivant l'intervention. Le résultat à long terme est essentiellement limité par les conséquences de l'immunosuppression (infection, hypertension, insuffisance rénale, tumeurs malignes, insuffisance coronaire du cœur greffé).

Dispositifs d'assistance ventriculaire et cœur artificiel

Les indications actuelles pour les dispositifs d'assistance ventriculaire comprennent le pont à la transplantation, une myocardite transitoire et pour certains, un soutien hémodynamique permanent (niveau de preuve C).

Ce support bi-ventriculaire n'est actuellement possible qu'avec des pompes externes. Cette approche est de durée limitée en raison des complications infectieuses et est donc utilisée en tant que pont à court terme (mois) à la transplantation.

Les dispositifs d'assistance ventriculaire gauche sont implantés chez un nombre croissant de patients avec IC. Comme la majorité d'entre eux remplissent les critères pour une greffe cardiaque, cette technique n'est utilisée qu'en pont à la transplantation. Cependant, en raison de la raréfaction des dons d'organes, beaucoup de patients ont maintenant des durées de support de plus d'un an. Des indications pour les patients présentant des critères en deçà de ceux retenus actuellement pour la transplantation sont possibles dans l'avenir. Les complications sont essentiellement infectieuses ou thromboemboliques et limiteraient actuellement une plus vaste application de cette technique comme implant à long terme. Des dispositifs entièrement implantables sont actuellement testés dans des essais cliniques.

Ultrafiltration

Cette méthode a été utilisée chez des patients avec œdème pulmonaire et/ou IC congestive réfractaire. L'ultrafiltration peut solutionner un œdème pulmonaire et une hyperhydratation en cas de résistance au traitement pharmacologique [182]. Cet effet n'est que temporaire chez la plupart des patients dont l'affection est sévère [183].

CHOIX ET MOMENT DU TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Le choix des agents médicamenteux aux différentes étapes de l'IC liée à une dysfonction systolique est représenté sur les tableaux XXIa et XXIb. Avant de commencer le traitement, un diagnostic correct doit être établi et on doit revoir le tableau VI qui retrace la prise en charge conseillée.

Dysfonction systolique asymptomatique du ventricule gauche

En général, plus la fraction d'éjection est basse et plus est élevé le risque de voir se développer une IC. Le traitement par un IEC est recommandé chez les patients avec fonction systolique diminuée comme indiquée par une baisse sensible de la FEVG. Chez les patients avec dysfonction du ventricule gauche asymptomatique suite à un infarctus aigu du myocarde, on ajoute un bêtabloquant.

Dysfonction systolique symptomatique du ventricule gauche – insuffisance cardiaque de classe II de la NYHA (fig. 3)

Sans signes de rétention hydrique : IEC. Titration jusqu'aux doses cibles utilisées dans les grandes études contrôlées (tableau XII). Ajouter un bêtabloquant et titration jusqu'aux doses cibles utilisées dans les grandes études contrôlées (tableau XVII).

TABLEAU XXIa – INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE – CHOIX DU TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

Dysfonction systolique du ventricule gauche	IEC	Diurétiques	Bêtabloquants	Antagonistes des récepteurs à l'aldostérone
Dysfonction VG asymptomatique	Indiqué	Pas indiqué	Post-infarctus du myocarde	Pas indiqué
IC symptomatique (NYHA II)	Indiqué	Indiqué si rétention hydrique	Indiqué	Pas indiqué
Aggravation de l'IC (NYHA III)	Indiqué	Indiqué, combinaison de diurétiques	Indiqué (sous surveillance de spécialiste)	Indiqué
IC terminale (NYHA IV)	Indiqué	Indiqué, combinaison de diurétiques	Indiqué (sous surveillance de spécialiste)	Indiqué

IC : insuffisance cardiaque ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; VG : ventriculaire gauche.

TABLEAU XXIb – INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE – CHOIX DU TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

Dysfonction systolique du ventricule gauche	Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II	Glycosides cardiaques	Vasodilatateurs (hydralazine /isosorbide dintrate)	Diurétiques épargneurs de potassium
Dysfonction VG asymptomatique	Pas indiqué	Si fibrillation auriculaire	Pas indiqué	Pas indiqué
IC symptomatique (NYHA II)	Si IEC non toléré, et si pas de bêtabloquant	(a) si fibrillation auriculaire (b) si amélioration d'une IC sévère en rythme sinusal	Si IEC et ARAII non tolérés	Si hypokaliémie persistante
Aggravation de l'IC (NYHA III)	Si IEC non toléré, et si pas de bêtabloquant	Indiqué	Si IEC et ARAII non tolérés	Si hypokaliémie persistante
IC terminale (NYHA IV)	Si IEC non toléré, et si pas de bêtabloquant	Indiqué	Si IEC et ARAII non tolérés	Si hypokaliémie persistante

ARAI : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II ; IC : insuffisance cardiaque ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; VG : ventriculaire gauche.

Si le patient reste symptomatique : considérer un autre diagnostic.

Si on soupçonne une ischémie : envisager un dérivé nitré ou une revascularisation avant d'ajouter un diurétique.

Examiner le gain potentiel d'autres procédures chirurgicales, anévrismectomie, chirurgie valvulaire, quand elles sont applicables.

Ajouter un diurétique.

Avec signes de rétention hydrique : diurétiques associés à un IEC et un bêtabloquant.

On devrait administrer en premier un IEC et un diurétique. Quand l'amélioration symptomatique intervient (c'est-à-dire quand la rétention hydrique disparaît), il faut tenter de réduire la dose du diurétique tout en maintenant la dose optimale d'IEC. Pour éviter une hyperkaliémie, on devrait écarter tout diurétique épargneur de potassium avant de débiter un IEC. Le diurétique épargneur de potassium peut être ajouté s'il persiste une hypokaliémie. Ajouter un bêtabloquant et titrer jusqu'à la dose cible utilisée dans les grands essais cliniques (tableau XVII). Les patients avec un rythme sinusal qui recevaient déjà des glycosides cardiaques et ont amélioré leur IC devenue une forme modérée au lieu de sévère, devraient continuer les glycosides cardiaques. En cas d'intolérance à un IEC ou un bêtabloquant, on peut envisager d'introduire un ARAII en l'ajoutant au produit restant. Éviter d'ajouter un ARAII à une combinaison IEC + bêtabloquant.

Aggravation de l'insuffisance cardiaque (fig. 3)

Le tableau XXII montre les causes les plus fréquentes d'aggravation de l'IC. Les patients en classe III de la NYHA étant précédemment en classe IV durant 6 mois, ou ceux demeurant en classe IV, devraient recevoir une dose faible de spironolactone (12,5 – 50 mg) quotidienne. On y ajoute souvent un glycoside cardiaque. On peut y accroître la posologie des diurétiques de l'anse. Les combinaisons de diurétiques (thiazidiques + diurétiques de l'anse) sont souvent utiles. On peut envisager une transplantation ou reconsidérer le bénéfice éventuel d'une revascularisation coronaire, d'une anévrismectomie ou d'une chirurgie valvulaire.

Classe	Pour les symptômes	Pour la survie/morbidité <i>Traitement impératif</i>	Pour les symptômes si intolérance aux IEC ou aux bêtabloquants
NYHA I	Réduire/arrêter les diurétiques	Continuer les IEC si asymptomatique Ajouter un bêtabloquant si post-infarctus myocarde	
NYHA II	w diurétiques selon la rétention hydrique	IEC comme traitement de 1 ^{re} intention Ajouter un bêtabloquant si les symptômes persistent	ARAI si intolérance à l'IEC ou IEC + ARAI si intolérance au bêtabloquant
NYHA III	+ diurétiques + digitaliques si encore symptômes + nitrés/hydralazine	IEC et bêtabloquant ajouter spironolactone	ARAI si intolérance à IEC ou ARAI + IEC si intolérance au bêtabloquant
NYHA IV	Diurétiques + digitaliques + nitrés/hydralazine si tolérés + support inotrope temporaire	IEC bêtabloquant spironolactone	ARAI si intolérance à IEC ou IEC + ARAI si intolérance au bêtabloquant

Fig. 3 – Traitement pharmacologique d'une insuffisance cardiaque chronique symptomatique par dysfonction systolique ventriculaire gauche.

Fig. 3 – Pharmacological therapy of symptomatic chronic heart failure due to systolic left ventricular dysfunction.

TABLEAU XXII – CAUSES LES PLUS FRÉQUENTES D'AGGRAVATION DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Non cardiaques

- défaut d'observance des mesures prescrites (sel, liquides, médicaments)
- coprescription récente (anti-arythmiques autres que amiodarone, bêtabloquant, AINS, vérapamil, diltiazem)
- excès d'alcool
- dysfonction rénale (excès de diurétiques)
- infection
- embolie pulmonaire
- dysfonction de la thyroïde (liée à amiodarone)
- anémie (saignement occulte)

Cardiaques

- fibrillation atriale
- autre arythmie supraventriculaire ou ventriculaire
- bradycardie
- survenue ou aggravation d'une régurgitation mitrale ou tricuspide
- ischémie myocardique (souvent sans symptômes), y compris infarctus du myocarde
- réduction excessive de la pré-charge (diurétiques + IEC)

Insuffisance cardiaque terminale (patients restant en classe IV de la NYHA malgré un traitement optimal et un diagnostic correct) [fig. 3]

Considérer ou reconsidérer la possibilité d'une transplantation. Aux traitements déjà mentionnés, des agents inotropes positifs en cures intermittentes (sympathomimétiques, agonistes dopaminergiques et/ou inhibiteurs de la phosphodiesterase intraveineux) peuvent être ajoutés dans l'IC terminale mais en considérant toujours qu'il devrait s'agir d'une approche temporaire en vue d'un traitement ultérieur qui bénéficiera au patient.

Pour les patients en liste d'attente de transplantation cardiaque, des procédures de pont à la transplantation, support circulatoire avec contreimpulsion par ballonnet intra-aortique ou dispositif d'assistance ventriculaire, hémofiltration ou dialyse, peuvent parfois être nécessaires. Ces procédures ne devraient intervenir que dans le cadre d'un plan stratégique de prise en charge à long terme du patient.

Il faudrait toujours envisager un traitement palliatif pour les patients en phase terminale, pouvant comprendre des opiacés pour soulager les symptômes.

Prise en charge d'une insuffisance cardiaque due à une dysfonction diastolique

Il existe encore peu de preuves à partir des essais cliniques ou des études d'observation sur le mode de traitement de la dysfonction diastolique. Il existe aussi beaucoup de discussions sur la prévalence de l'IC relevant d'une dysfonction diastolique pure. Bien que des études épidémiologiques récentes suggèrent que chez les sujets âgés, le pourcentage de malades hospitalisés avec des symptômes évocateurs d'IC et une fonction systolique normale du ventricule gauche peut être aussi élevé que 35-45 %, l'incertitude persiste sur la prévalence de la dysfonction diastolique avec symptômes d'IC et une fonction systolique normale dans la population.

IC avec fonction systolique du ventricule gauche préservée et IC due à une dysfonction diastolique ne veulent pas dire la même chose. Le premier diagnostic implique la preuve d'une FEVG préservée et non pas la démonstration d'une dysfonction diastolique ventriculaire gauche. Le diagnostic d'une IC diastolique pure requiert aussi de prouver une fonction diastolique anormale, ce qui peut être difficile en cas de fibrillation atriale.

Les causes d'IC diastolique comprennent : l'ischémie myocardique, l'hypertension, l'hypertrophie du myocarde et la constriction myocardique/péricardique. Ces causes devraient être identifiées et traitées en conséquence. Les facteurs déclenchants devraient être identifiés et corrigés, en particulier les tachyarythmies qui devraient être prévenues et le rythme sinusal rétabli dès que possible.

Pharmacothérapie de l'insuffisance cardiaque diastolique

Les recommandations qui suivent sont en grande partie spéculatives car il existe peu de données sur les patients avec fonction systolique du ventricule gauche préservée ou dysfonction diastolique (niveau de preuve C), ces patients étant exclus de presque tous les grands essais contrôlés dans l'IC.

1. Les bêtabloquants sont utilisés pour diminuer la fréquence cardiaque et augmenter la période diastolique.
2. Les antagonistes calciques type vérapamil sont utilisés pour la même raison. Certaines études ont montré avec ce produit une amélioration fonctionnelle chez les malades avec cardiomyopathie hypertrophique[184].
3. Les IEC peuvent améliorer la relaxation et la distensibilité cardiaque directement, avoir un effet à long terme par régression de l'hypertrophie et baisse de l'hypertension.
4. Les diurétiques peuvent être nécessaires lorsqu'une surcharge hydrique existe mais devraient être utilisés avec prudence pour ne pas baisser excessivement la pré-charge et réduire ainsi le volume d'éjection systolique et le débit cardiaque.

En général, le traitement de cette condition reste difficile et souvent décevant. Un des principaux problèmes est la rareté de la dysfonction diastolique pure qui dans les faits se présente souvent avec un certain degré de dysfonction systolique. Comme les conditions sous lesquelles survient la dysfonction diastolique varient entre les patients et qu'il n'existe pas de données d'essais contrôlés, il est fort délicat de fournir des algorithmes de traitement pour chaque patient pris individuellement.

Traitement de l'insuffisance cardiaque du sujet âgé

L'IC s'observe avant tout parmi les sujets âgés avec une médiane d'âge de 75 ans d'après les études de population. Puisque l'âge est fréquemment associé avec une morbidité multiple, une proportion importante de la population avec IC a souvent une ou plusieurs conditions de co-morbidité. Les maladies concomitantes fréquentes sont l'insuffisance rénale, la bronchopathie obstructive, le diabète, les accidents vasculaires cérébraux et l'anémie. Ces malades sont polymédicamentés avec le risque de réactions indésirables et d'observance réduite.

L'approche thérapeutique de la dysfonction systolique chez le sujet âgé devrait être principalement identique à celle du sujet plus jeune avec IC, quant au choix des médicaments. On devrait tenir compte des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques altérées des médicaments cardiovasculaires chez le sujet âgé, et être plus prudent dans la prescription. Il est parfois nécessaire de réduire les doses. La dysfonction rénale est d'une importance particulière puisque certains produits cardiovasculaires fréquemment utilisés, tels que la plupart des IEC et la digoxine, sont excrétés sous leur forme active dans l'urine (voir calcul de la clairance à la créatinine). D'autres éléments de complication incluent : la dysfonction diastolique, la baisse de la fonction récepteur et la dysrégulation orthostatique de la pression artérielle.

Un mode de vie sédentaire avec déconditionnement et masse squelettique réduite, et des changements d'habitudes alimentaires entraînant un apport calorique/protidique réduit, représentent d'autres éléments compliquant la prise en charge du sujet âgé avec IC.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Les IEC sont efficaces et en général bien tolérés chez les patients âgés. En raison de l'effet hypotenseur probable et de l'excrétion rénale retardée de la plupart des IEC, une titration à partir de doses faibles est conseillée. L'initiation du traitement par IEC devrait être supervisée si possible en monitorant la PA en position debout et allongée, la fonction rénale et les taux de kaliémie. Avec ces précautions, le traitement peut être initié en consultation externe.

Diurétiques

Les diurétiques sont souvent inefficaces chez le sujet âgé en raison d'une filtration glomérulaire réduite. Un taux d'absorption et une biodisponibilité des produits réduits ou un taux d'excrétion accru des thiazidiques ou des diurétiques de l'anse peuvent retarder l'obtention du maximum de l'action du médicament, prolonger sa durée ou parfois la diminuer. En outre, les diurétiques causent souvent une hypotension orthostatique et/ou une diminution de la fonction rénale.

Les diurétiques épargneurs de potassium comme l'amiloride et le triamtérène démontrent une élimination retardée. Chez le patient âgé, l'hyperkaliémie est plus souvent rencontrée avec une association de diurétiques épargneurs de potassium et d'IEC ou d'AINS.

Bêtabloquants

Ces agents sont étonnamment bien tolérés chez le sujet âgé, dès lors qu'on exclut les patients avec contre-indications telles que la maladie du nœud sinusal, le bloc AV et les bronchopathies obstructives.

Les bêtabloquants habituellement utilisés dans l'IC sont éliminés par métabolisme hépatique et ne réclament pas de réduction de dose chez les patients avec fonction rénale diminuée. L'initiation des bêtabloquants devrait toutefois être entreprise avec des doses faibles et des périodes prolongées de titration. Les bêtabloquants ne doivent pas être retirés sous le seul prétexte d'une augmentation de l'âge.

Glycosides cardiaques

Les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets indésirables de la digoxine. Celle-ci est éliminée principalement sous forme active par le rein et sa demi-vie augmente donc de 2 à 3 fois chez les sujets de plus de 70 ans. Initialement, des doses faibles sont recommandées chez les patients avec créatininémie élevée.

Vasodilatateurs

Les produits vasodilatateurs veineux que sont les dérivés nitrés, l'hydralazine et leur combinaison, devraient être administrés avec prudence en raison du risque d'hypotension. Il y a peu de données sur leur efficacité et leur tolérance chez les patients âgés avec IC.

Troubles du rythme

■ Il est essentiel, dans l'approche des arythmies, d'identifier et de corriger les facteurs déclenchants, d'améliorer la fonction cardiaque, et de réduire l'activation neuro-endocrinienne avec des bêtabloquants, des IEC et peut-être des antagonistes des récepteurs à l'aldostérone (niveau de preuve C).

Les troubles du rythme supraventriculaires et ventriculaires surviennent souvent dans l'IC. La mort subite représente approximativement 40 à 50 % de tous les décès, diminuant en relative proportion dans les stades avancés de l'IC. Différents mécanismes peuvent jouer un rôle : les modifications structurelles du cœur, l'ischémie myocardique, l'activation neuro-hormonale. D'autres facteurs déclenchant des troubles du rythme incluent : des anomalies électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie et hyperkaliémie), des interactions médicamenteuses avec la fonction pompe ou la stabilité électrique cardiaques comme avec certains antagonistes calciques et certains anti-arythmiques, la toxicité digitalique et enfin des affections intercurrentes (par exemple, hyperthyroïdie et maladies respiratoires).

Troubles du rythme ventriculaires

■ Chez les patients avec arythmies ventriculaires, l'emploi des anti-arythmiques n'est justifié que chez les patients avec tachycardies ventriculaires soutenues sévères, symptomatiques et l'agent de choix devrait être l'amiodarone (niveau de preuve B) [85, 160].

L'emploi systématique d'anti-arythmiques pour des tachycardies ventriculaires non soutenues ou des complexes ventriculaires prématurés asymptomatiques ne se justifie pas. Les indications pour l'emploi de défibrillateurs implantables chez les patients avec IC se réduisent aux patients avec arythmie ventriculaire menaçant la vie, c'est-à-dire fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire soutenue, et chez les patients en post-infarctus avec un risque élevé de mort subite (niveau de preuve A) [177-179].

Il peut être indiqué de faire des études électrophysiologiques chez des malades sélectionnés, à haut risque, avec dysfonction ventriculaire gauche et maladie coronaire et présentant des tachycardies ventriculaires non soutenues (niveau de preuve B).

Fibrillation atriale

On devrait toujours envisager pour une fibrillation atriale persistante (ne se terminant pas d'elle-même) une cardioversion électrique, bien que son taux de succès puisse dépendre de la durée de la fibrillation et de la dimension de l'oreillette gauche. Il n'est cependant pas démontré chez les patients avec fibrillation persistante et IC que la restauration et le maintien d'un rythme sinusal soient supérieurs au contrôle de la fréquence cardiaque. L'amiodarone peut convertir la fibrillation en rythme sinusal et améliorer le taux de succès de la cardioversion électrique.

L'utilisation d'une thérapeutique anti-arythmique pour maintenir un rythme sinusal devrait être limitée à l'amiodarone chez les patients avec fibrillation atriale et IC ou/et fonction ventriculaire gauche diminuée (niveau de preuve C) et si cela est possible, au dofétilide (niveau de preuve B) [161]. Sauf contre-indication, un traitement anticoagulant par warfarine devrait toujours être considéré en cas de fibrillation atriale chronique chez les patients avec fibrillation atriale persistante et IC chronique (niveau de preuve C).

Dans les cas de fibrillation permanente (cardioversion ayant échoué ou non tentée), le contrôle de la fréquence est impératif. Chez les patients asymptomatiques, on peut envisager un bêtabloquant, un glycoside cardiaque ou leur combinaison. Chez les patients symptomatiques, les glycosides cardiaques sont à utiliser en première intention (niveau de preuve C). Si on associe digoxine ou warfarine à l'amiodarone, leurs doses peuvent nécessiter une adaptation.

DYSFONCTION SYSTOLIQUE VENTRICULAIRE GAUCHE SYMPTOMATIQUE ET ANGOR OU HYPERTENSION CONCOMITANTS

Recommandations particulières en plus du traitement général pour l'IC due à une dysfonction systolique du ventricule gauche.

S'il existe un angor :

- optimiser le traitement en cours (bêtabloquant) ;
- envisager une revascularisation coronaire ;
- ajouter un dérivé nitré à action prolongée ;
- si échec, ajouter une dihydropyridine de seconde génération.

S'il existe une hypertension :

- optimiser les doses d'IEC, de bêtabloquants et de diurétiques ;
- ajouter la spironolactone ou un ARAII, s'ils ne sont pas déjà présents dans le traitement ;
- si échec, essayer une dihydropyridine de seconde génération.

SOINS ET SUIVI

Les programmes d'intervention non pharmacologiques aident à améliorer la qualité de vie, à réduire les réadmissions et à diminuer les coûts (niveau de preuve B). Il reste cependant à organiser le contenu de ces programmes. Des modèles différents (clinique de jour pour IC, personnel infirmier spécialisé en IC, spécialiste infirmier de communauté, télé-monitorage du patient) peuvent être appropriés selon le stade de la maladie, la population de patients et les ressources nationales (niveau de preuve C, tableau XXIII).

La réadmission des patients avec IC repose sur : des facteurs médicaux (hypertension non contrôlée ou infections), des facteurs liés à l'environnement (absence de soutien social), des facteurs comportementaux (pas d'observance médicamenteuse, modifications nutritionnelles ou tout autre changement du mode de vie) ou enfin, des facteurs liés à la sortie d'hôpital (par exemple, sortie trop précoce, mauvaises instructions au patient) [185].

TABLEAU XXIII – ÉLÉMENTS RECOMMANDÉS DES PROGRAMMES (NIVEAU DE PREUVE C)

- Utiliser une approche d'équipe
- Suivi vigilant, avec première visite dans les dix jours suivant la sortie d'hôpital
- Planifier la sortie d'hôpital
- Accroître l'accès aux soins
- Optimiser le traitement médical au moyen des recommandations
- Information solide et conseils
 - Patient hospitalisé et en ambulatoire (au domicile)
 - S'attacher aux stratégies comportementales
 - S'attaquer aux obstacles de l'observance
- Réagir vite aux signes et symptômes
- Traitement diurétique adaptable

Différents programmes de prise en charge destinés à optimiser les soins individuels des patients avec IC ont été évalués ; ces programmes sont essentiellement non pharmacologiques et seulement quelques-uns sont contrôlés. La plupart se sont avérés efficaces pour améliorer la qualité de vie, pour réduire le nombre des réadmissions et pour diminuer les coûts [186, 187]. Peu d'études ont rapporté des résultats limités ou négatifs [188-190].

Bien qu'on puisse s'accorder sur le contenu des soins nécessités par les patients avec IC (tous les malades devraient être adéquatement conseillés), l'organisation des soins doit être étroitement adaptée aux besoins des groupes de patients et aux ressources de l'organisation sanitaire.

Sur la base du système sanitaire de chaque pays, il semble important de déterminer quel fournisseur de soins est le mieux à même de participer dans ces diverses composantes. Le personnel infirmier peut jouer un rôle important dans ces formes novatrices de soins.

Les références citées dans ce texte sont identiques à celles de l'article original publié dans The European Heart Journal 2001 ; 22 : 1527-60.

Ce texte est une traduction la plus fidèle possible de l'article original publié en anglais dont la référence est : Remme WJ, Swedberg K (co-chairmen). Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001 ; 22 : 1527-60.

APPENDIX 1 : GROUPE DE TRAVAIL

(représentant le Groupe de travail sur l'insuffisance cardiaque s'il n'y a pas de mention particulière) :

Co-présidents :

Willem J. Remme, Rotterdam-Rhoon et Karl Swedberg, Göteborg.

Membres :

*John Cleland, Hull ; A. W. Hoes, Utrecht (médecine générale) ;
Attilio Gavazzi, Bergamo (GT maladies myocardiques et péricardiques) ; Henry Dargie, Glasgow ;
Helmut Drexler, Hannover ; Ferenc Follath, Zurich (Fédération européenne de médecine interne) ;
A. Haverich, Hannover (GT chirurgie cardiovasculaire) ;
Tina Jaarsma, Den Haag (GT paramédicaux cardiovasculaires) ; Jerzy Korewicki, Varsovie ;
Michel Komajda, Paris ; Cecilia Linde, Stockholm (GT stimulation) ; Jose Lopez-Sendon, Madrid ;
Luc Pierard, Liège (GT échocardiographie) ; Markku Nieminen, Helsinki ;
Samuel Levy, Marseille (GT arythmies) ; Luigi Tavazzi, Pavie ; Pavlos Toutouzas, Athènes.*

APPENDIX 2 : RELECTEURS

*O. Alfieri, Milan ; J. P. Bassand, Besançon ; M. Böhm, Saarbrücken ; M. Halinen, Kuopio ;
R. Hobbs, Birmingham ; J. Hradec, Prague ; W. Klein, Graz ; J. Kobberling, Wuppertal ;
J. McMurray, Glasgow ; A. Oto, Ankara ; P. Poole-Wilson, Londres ; L. Rydén, Stockholm.*

Références

1. **The task force on heart failure of the European Society of Cardiology.** Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J* 1995 ; 16 : 741-51.
2. **The task force of the working group on heart failure of the European Society of Cardiology.** The treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997 ; 18 : 736-53.
3. **Cowie MR, Struthers AD, Wood DA et al.** Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997 ; 350 : 1349-53.
4. **McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB.** The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971 ; 285 : 1441-6.
5. **McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, Dargie HJ.** Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* 1993 ; 14 : 1158-62.
6. **Murdoch DR, Love MP, Robb SD et al.** Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J* 1998 ; 19 : 1929-35.
7. **Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A.** Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999 ; 1 : 229-41.
8. **Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC et al.** Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. *Eur Heart J* 1999 ; 20 : 447-55.
9. **McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A et al.** Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997 ; 350 : P829-P833.
10. **Cowie MR, Wood DA, Coats AJ et al.** Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000 ; 83 : 505-10.
11. **Senni M, Tribouillois CM, Rodeheffer RJ et al.** Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 29-34.
12. **The SOLVD Investigators.** Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 685-91.
13. **MacIntyre K, Capewell S, Stewart S et al.** Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000 ; 102 : 1126-31.
14. **Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD.** Echocardiography in chronic heart failure in the community. *Q J Med* 1993 ; 86 : 17-23.
15. **Remes W, Lansimies E, Pyorala K.** Usefulness of M-Mode echocardiography. *Cardiology* 1991 ; 78 : 267-77.
16. **Wood P.** Heart Failure. In: Wood P (ed.). *Diseases of the Heart and Circulation*. London: Eyre and Spottiswoode, 1950.
17. **Braunwald E.** Heart failure: An overview. In: Fishman AP (ed.) *Heart failure*. New York: McGraw-Hill, 1977.
18. **Denolin H, Kuhn H, Krayenbuehl HP, Loogen F, Reale A.** The definition of heart failure. *Eur Heart J* 1983 ; 4 : 445-6.
19. **Poole-Wilson PA.** Chronic heart failure causes pathophysiology, prognosis, clinical manifestations, investigation. In: Julian DG, Camm AJ, Fox KM, Hall RJC, Poole-Wilson P (eds). *Diseases of the Heart*. London: Bailliere-Tindall, 1989 : 48.
20. **Sutton GC.** Epidemiologic aspects of heart failure. *Am Heart J* 1990 ; 120 : 1538-40.
21. **Choudhri AH, Cleland JG, Rowlands PC, Tran TL, McCarty M, al-Kutoubi MA.** Unsuspected renal artery stenosis in peripheral vascular disease. *BMJ* 1990 ; 301 : 1197-8.
22. **Lipkin DP, Canepa-Anson R, Stephens MR, Poole-Wilson PA.** Factors determining symptoms in heart failure: comparison of fast and slow exercise tests. *Br Heart J* 1986 ; 55 : 439-45.
23. **Puri S, Baker BL, Oakley CM, Hughes JM, Cleland JG.** Increased alveolar/capillary membrane resistance to gas transfer in patients with chronic heart failure. *Br Heart J* 1994 ; 72 : 140-4.
24. **Poole-Wilson PA.** Relation of pathophysiologic mechanisms to outcome in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 22 (Suppl. A) : 22A-29A.
25. **Coats AJ, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P.** Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet* 1990 ; 335 : 63-6.
26. **Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ.** Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from "diastolic heart failure" or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 2000 ; 321 : 215-8.
27. **Wilson JR, Mancini DM, Dunkman WB.** Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1993 ; 87 : 470-5.
28. **Cleland JG, Oakley CM.** Vascular tone in heart failure: the neuroendocrine-therapeutic interface. *Br Heart J* 1991 ; 66 : 264-7.
29. **Francis GS, Benedict C, Johnstone DE et al. for the SOLVD Investigators.** Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A sub-study of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990 ; 82 : 1724-9.
30. **Swedberg K.** Importance of neuroendocrine activation in chronic heart failure. Impact on treatment strategies. Review. *Eur J Heart Fail* 2000 ; 2 : 229-33.
31. **Mancia G, Seravalle G, Giannattasio C et al.** Reflex cardiovascular control in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992 ; 69 (Suppl.) : 17G-22G.
32. **Packer M.** How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol* 1993 ; 71 : 3.
33. **Mann DL, Young JB.** Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. Review. *Chest* 1994 ; 105 : 897-904.
34. **Gadssboll N, Hoiland-Carlson PF, Nielsen CG et al.** Symptoms and signs of heart failure in patients with myocardial infarction: reproducibility and relationship to chest X-ray, radionuclide ventriculography and right heart catheterization. *Eur Heart J* 1989 ; 10 : 1017-28.
35. **Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S et al.** The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988 ; 77 : 607-12.
36. **Butman SM, Ewy GA, Standen JR, Kern KB, Hahn E.** Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of test or inducible jugular venous distension. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 22 : 968-74.

Références (suite)

37. **Stevenson LW, Perloff JK.** The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989 ; 10 : 884-8.
38. **Folland ED, Kriegel BJ, Henderson WG, Hammermeister KE, Sethi GK.** Implications of third heart sounds in patients with valvular heart disease. The Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 458-62.
39. **Ishmail A, Wing S, Ferguson J, Hutchinson T, Magder S, Flegel J.** Interobserver agreement by auscultation in the presence of a third heart sound in patients with congestive heart failure. *Chest* 1987 ; 91 : 870-3.
40. **Spiteri MA, Cook DG, Clarke SW.** Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. *Lancet* 1988 ; 1 : 873-5.
41. **van den Broek SA, van Veldhuisen DJ, de Graeff PA, Landsman ML, Hillege H, Lie KI.** Comparison between New York Heart Association classification and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992 ; 70 : 359-63.
42. **Killip T, Kimball JT.** Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two-year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967 ; 20 : 457-64.
43. **Rector TS, Cohn JN.** Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J* 1992 ; 124 : 1017-25.
44. **Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ.** The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995 ; 75 : 220-3.
45. **Gillespie ND, McNeill G, Pringle T, Ogston S, Struthers AD, Pringle SD.** Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea. *BMJ* 1997 ; 314 : 936-40.
46. **Mosterd A, de Bruijne MC, Hoes AW, Deckers JW, Hofman A, Grobbee DE.** Usefulness of echocardiography in detecting left ventricular dysfunction in population-based studies (The Rotterdam Study). *Am J Cardiol* 1997 ; 79 : 103-4.
47. **Badgett RG, Lucey CR, Mulrow CD.** Can the clinical examination diagnose left-sided heart failure in adults? *JAMA* 1997 ; 277 : 1712-9.
48. **Alam M, Rosenhamer G, Hoglund C.** Comparability of echocardiography and chest X-ray following myocardial infarction. *J Intern Med* 1989 ; 226 : 171-5.
49. **Kono T, Suwa M, Hanada H, Hirota Y, Kawamura K.** Clinical significance of normal cardiac silhouette in dilated cardiomyopathy – evaluation based upon echocardiography and magnetic resonance imaging. *Jpn Circ J* 1992 ; 56 : 359-65.
50. **Madsen EB, Gilpin E, Slutsky RA, Ahnve S, Henning H, Ross J Jr.** Usefulness of the chest X-ray for predicting abnormal left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1984 ; 108 : 1431-6.
51. **McNamara RF, Carleen E, Moss AJ.** Estimating left ventricular ejection fraction after myocardial infarction by various clinical parameters. *Am J Cardiol* 1988 ; 62 : 192-6.
52. **Badgett RG, Mulrow CD, Otto PM, Ramirez G.** How well can the chest radiograph diagnose left ventricular dysfunction? *J Gen Intern Med* 1996 ; 11 : 625-34.
53. **Miniati M, Pistolesi M, Paoletti P et al.** Objective radiographic criteria to differentiate cardiac, renal, and injury lung edema. *Invest Radiol* 1988 ; 23 : 433-40.
54. **Kostuk W, Barr JW, Simon AL, Ross J Jr.** Correlations between the chest film and hemodynamics in acute myocardial infarction. *Circulation* 1973 ; 48 : 624-32.
55. **Chakko S, Woska D, Martinez H et al.** Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991 ; 90 : 353-9.
56. **Kundel HL, Revesz G.** Digital analysis of chest radiographs in pulmonary vascular congestion. *Radiology* 1982 ; 143 : 407-10.
57. **Grover MSRA, Higgins CB, Shabetai R.** Extravascular lung water in patients with congestive heart failure. *Radiology* 1983 ; 147 : 659-62.
58. **Otterstad JE, Froeland G, St John Sutton M, Holme I.** Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J* 1997 ; 18 : 507-13.
59. **Hoglund C, Alam M, Thorstrand C.** Atrioventricular valve plane displacement in healthy persons. An echocardiographic study. *Acta Med Scand* 1988 ; 224 : 557-62.
60. **Tei C, Ling TH, Hodge DO et al.** New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995 ; 26 : 357-66.
61. **Berning J, Steensgaard-Hansen F.** Early estimation of risk by echocardiographic determination of wall motion index in an unselected population with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990 ; 65 : 567-76.
62. **Willenheimer RB, Israelsson BA, Cline CM, Erhardt LR.** Simplified echocardiography in the diagnosis of heart failure. *Scand Cardiovasc J* 1997 ; 31 : 9-16.
63. **Working Group Report.** How to diagnose diastolic heart failure. European Study on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998 ; 19 : 990-1003.
64. **Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P.** A clinical appraisal of left atrial function. *Eur Heart J* 2001 ; 22 : 22-36.
65. **Pierard LA, Lancellotti P, Benoit T.** Myocardial viability. Stress echocardiography vs nuclear medicine. *Eur Heart J* 1997 ; 18 : D17-23.
66. **Williams MJ, Odabashian J, Lauer MS, Thomas JD, Marwick TH.** Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 27 : 132-9.
67. **Pasquet A, Robert A, D'Hondt AM, Dion R, Melin JA, Vanoverschelde JL.** Prognostic value of myocardial ischemia and viability in patients with chronic left ventricular ischemic dysfunction. *Circulation* 1999 ; 100 : 141-8.
68. **Udelson JE, Bonow RO.** Radionuclide angiographic evaluation of left ventricular diastolic function. In: Gaasch WH, LeWinter M (eds). *Left ventricular diastolic dysfunction and heart failure*. Malvern, USA: Lea & Febiger, 1994 : 167-91.

Références (suite)

69. **Kramer CM.** Integrated approach to ischemic heart disease. In: Reichek N (ed.). *Cardiology Clinics*. London: W.B. Saunders Company, 1998 : 267-76.
70. **Cook DG, Shaper AG.** Breathlessness, lung function and the risk of heart attack. *Eur Heart J* 1988 ; 9 : 1215-22.
71. **Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H.** Use of vital capacity for cardiac failure risk estimation in persons with coronary disease and left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1996 ; 77 : 1155-8.
72. **McNamara RM, Cionni DJ.** Utility of the peak expiratory flow rate in the differentiation of acute dyspnea. Cardiac vs pulmonary origin. *Chest* 1992 ; 101 : 129-32.
73. **Diamopoulos I, Tsintzas OK, Daganou M, Cokkinos D, Tzelepis GE.** Contribution of lung function to exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Respiration* 1999 ; 66 : 144-9.
74. **Mamas S, Nanas J, Kassiotis C et al.** Respiratory muscle performance is related to oxygen kinetics during maximal exercise and early recovery in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999 ; 100 : 503-8.
75. **Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working group on Heart Failure of the European Society of Cardiology.** Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001 ; 22 : 37-45.
76. **Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ et al.** The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *CMAJ* 1985 ; 132 : 919-23.
77. **Bitner V, Weiner DH, Yusuf S et al.** Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* 1993 ; 270 : 1702-7.
78. **McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR et al.** Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998 ; 351 : 9-13.
79. **Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ et al.** Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 1993 ; 341 : 1105-9.
80. **Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al.** Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999 ; 20 : 1799-807.
81. **Hall C, Rouleau JL, Moye L et al.** N-terminal proatrial natriuretic factor. An independent predictor of long-term prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1994 ; 89 : 1934-42.
82. **McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CD et al.** Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides and mortality in an urban population. (In press). *Heart* 2001.
83. **Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM.** Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000 ; 355 : 1126-30.
84. **Dutka DP, Olivetto I, Ward S et al.** Plasma neuro-endocrine activity in very elderly subjects and patients with and without heart failure. *Eur Heart J* 1995 ; 16 : 1223-30.
85. **Doval HC, Nul DR, Grancelli HO et al.** Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators. *Circulation* 1996 ; 94 : 3198-203.
86. **Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S et al.** Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. *Circulation* 2000 ; 101 : 40-6.
87. **Nolan J, Flapan AD, Capewell S, MacDonald TM, Neilson JM, Ewing DJ.** Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *Br Heart J* 1992 ; 67 : 482-5.
88. **Malik M, Camm AJ.** Heart rate variability: from facts to fancies. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 22 : 566-8.
89. **Hohnloser SH, Klingenhoben T, Zabel M, Schroder F, Just H.** Intraindividual reproducibility of heart rate variability. *PACE* 1992 ; 15 : 2211-4.
90. **Mortara A, La Rovere MT, Signorini MG et al.** Can power [107] spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. *Br Heart J* 1994 ; 71 : 422-30.
91. **Panina G, Khot UN, Nunziata E, Cody RJ, Binkley PF.** Role of spectral measures of heart rate variability as markers of disease progression in patients with chronic congestive heart failure not treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J* 1996 ; 131 : 153-7.
92. **Brouwer J, van Veldhuisen DJ, Man in't Veld AJ et al.** Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in patients with mild to moderate heart failure. The Dutch Ibopamine Multicenter Trial Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 28 : 1183-9.
93. **Ponikowski P, Anker SD, Chua TP et al.** Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997 ; 79 : 1645-50.
94. **Good CB, McDermott L, McCloskey B.** Diet and serum potassium in patients on ACE inhibitors. *JAMA* 1995 ; 274 : 538.
95. **Cooper HA, Exner DV, Domanski MJ.** Light-to-moderate alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 35 : 1753-9.
96. **Anker SD, Chua TP, Ponikowski P et al.** Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997 ; 96 : 526-34.
97. **Anker SD, Ponikowski P, Varney S et al.** Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997 ; 349 : 1050-3.
98. **DeBusk R, Drory Y, Goldstein I et al.** Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000 ; 86 : 175-81.
99. **Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ, Stricker BH.** Drug-induced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 33 : 1152-62.
100. **Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology.** Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001 ; 22 : 37-45.
101. **Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al.** for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. Effects on mortality by trandolapril after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1670-6.

Références (suite)

102. Flather M, Yusuf S, Kober L et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000 ; 355 : 1575-81.
103. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of a core myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993 ; 342 : 821-8.
104. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation* 1992 ; 86 : 431-8.
105. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation* 1995 ; 91 : 2573-81.
106. Konstam MA, Patten RD, Thomas I et al. Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure: results of the ELITE ventricular function substudy. *Am Heart J* 2000 ; 139 : 1081-7.
107. Umemura K, Nakashima M, Saruta T. Thromboxane A2 synthetase inhibition suppresses cough induced by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Life Sci* 1997 ; 60 : 1583-8.
108. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol* 1992 ; 70 : 47987.
109. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999 ; 100 : 2312-8.
110. Kaddoura S, Patel D, Parameshwar J et al. Objective assessment of the response to treatment of severe heart failure using a 9-minute walk test on a patient-powered treadmill. *J Card Fail* 1996 ; 2 : 133-9.
111. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P. Untreated heart failure: clinical and neuro-endocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987 ; 57 : 17-22.
112. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T, Brater DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995 ; 57 : 601-9.
113. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J* 1994 ; 71 : 146-50.
114. van Vliet AA, Donker AJ, Nauta JJ, Verheugt FW. Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1993 ; 71 : 21A-28A.
115. Edmonds CJ, Jasani B. Total-body potassium in hypertension patients during prolonged diuretic therapy. *Lancet* 1972 ; 2 : 8-12.
116. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980 ; 44 : 117-33.
117. Anderson J, Lutz JR, Gilbert EM, Sorensen SG, Yanowitz FG, Menlove RLBM. A randomized trial of low-dose beta-blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985 ; 55 : 471-5.
118. Engelmeyer RS, O'Connell JB, Walsh R, Rad N, Scanlon PJ, Gunnar RM. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1985 ; 72 : 536-46.
119. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K et al. for the MDC Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993 ; 342 : 1441-6.
120. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of β -blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994 ; 90 : 1765-73.
121. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1349-55.
122. Colucci WS, Packer M, Bristow MR et al. for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996 ; 94 : 2800-6.
123. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT et al. for the MOCHA Investigators. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996 ; 94 : 2807-16.
124. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997 ; 349 : 375-80.
125. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 9-13.
126. 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.
127. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CI in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000 ; 101 : 378-84.
128. The beta-blocker evaluation of survival trial investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1659-67.
129. Doughty RN, Whalley GA, Gambie G, MacMahon S, Sharpe N, on behalf of the Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 29 : 1060-6.
130. Metra M, Giubbini R, Nodari S, Boldi E, Modem MG, De Cas L. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000 ; 102 : 546-51.
131. Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog. *Hypertension* 1994 ; 24 : 571-5.
132. MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 1997 ; 35 : 30-4.

Références (suite)

133. Staessen J, Lijnen P, Fagard P, Verschueren LJ, Amery A. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol* 1981 ; 91 : 457-65.
134. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 709-17.
135. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000 ; 355 : 637-45.
136. Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. on behalf of ELITE Study Investigators. 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.
137. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, on behalf of the ELITE II investigators. 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.
138. Cohn JN, Tognoni G, Glazer RD, Spormann D, Hester A. Rationale and design of the Valsartan Heart Failure Trial: a large multinational trial to assess the effects of valsartan, an angiotensin-receptor blocker, on morbidity and mortality in chronic congestive heart failure. *J Card Fail* 1999 ; 5 : 155-60.
139. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JG. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000 ; 21 : 614-32.
140. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Cleland JGF. Digoxin or carvedilol for the treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure? *Heart* 2000 ; 83 : 30 (abstract).
141. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 525-33.
142. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 303-10.
143. Cohn JN, Archibald DG, Phil M et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a veterans administration cooperation study. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 1547-52.
144. Packer M, Lee WH, Kessler PD, Gottlieb SS, Medina N, Yushak M. Prevention and reversal of nitrate tolerance in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 799-804.
145. Gogia H, Mehra A, Parikh S et al. Prevention of tolerance to hemodynamic effects of nitrates with concomitant use of hydralazine in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 26 : 1575-80.
146. Cohn JN, Ziesche S, Smith R et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997 ; 96 : 856-63.
147. Thackray S, Witte K, Clark AL, Cleland JG. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALL-HAT. *Eur J Heart Fail* 2000 ; 2 : 209-12.
148. Jones CG, Cleland JG. Meeting report - The LIDO, HOPE, MOXCON and WASH studies. Heart Outcomes Prevention Evaluation. The Warfarin/Aspirin Study of Heart Failure. *Eur J Heart Fail* 1999 ; 1 : 425-31.
149. Gomes UC, Cleland JG. Heart failure update. *Eur J Heart Fail* 1999 ; 1 : 301-2.
150. Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX et al. for the Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. *Lancet* 1997 ; 349 : 971-7.
151. Cleland JG, Cowburn PJ, Falk RH. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. *Eur Heart J* 1996 ; 17 : 674-81.
152. Loh E, Sutton MS, Wun CC et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 251-7.
153. Cleland JG, Massie BM, Packer M. Sudden death in heart failure: vascular or electrical? *Eur J Heart Fail* 1999 ; 1 : 41-5.
154. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992 ; 116 : 1-5.
155. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994 ; 154 : 1449-57.
156. Cleland JG. Anticoagulant and antiplatelet therapy in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1997 ; 12 : 276-87.
157. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in medical patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 793-800.
158. Steinbeck G, Andresen D, Bach P et al. A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with beta-blocker therapy in patients with symptomatic, sustained ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 987-92.
159. Levy S, Breithardt G, Campbell RW et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998 ; 19 : 1294-320.
160. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG et al. for the survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 77-82.
161. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 857-65.
162. Haque WA, Boehmer J, Clemson BS, Leuenberger UA, Silber DH, Sinoway LI. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 27 : 353-7.
163. Neff TA, Petty TL. Long-term continuous oxygen therapy in chronic airway obstruction. Mortality in relationship to cor pulmonale, hypoxia, and hypercapnia. *Ann Intern Med* 1970 ; 72 : 621-6.
164. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989 ; 117 : 211-21.
165. La Canna G, Alfieri O, Giubbini R, Gargano M, Ferrari R, Visioli O. Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversibly dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994 ; 23 : 617-26.

Références (suite)

166. Argenziano M, Spotnitz HM, Whang W, Bigger JT, Parides M, Rose EA. Risk stratification for coronary bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. Analysis of the Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial Database. *Circulation* 1999 ; 100 : II-119-II-124.
167. Antunes PE, Ferrao de Oliveira J, Antunes MJ. Non-cardioplegic coronary surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999 ; 16 : 331-6.
168. Bolling SF, Deeb GM, Brunsting LA, Bach DS. Early outcome of mitral valve reconstruction in patients with end-stage cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995 ; 109 : 676-83.
169. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, Bach DS. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998 ; 115 : 381-6.
170. McCarthy JF, McCarthy PM, Starling RC et al. Partial left ventriculectomy and mural valve repair for end-stage congestive heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998 ; 13 : 337-43.
171. Franco-Cereceda A, McCarthy PM, Blackstone EH et al. Partial left ventriculectomy for dilated cardiomyopathy: is this an alternative to transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001 ; 121 : 879-93.
172. Alpert MA, Curtis JJ, Sanfelippo JF et al. Comparative survival after permanent ventricular and dual chamber pacing for patients with chronic high degree atrioventricular block with and without preexistent congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1986 ; 7 : 925-32.
173. Alpert MA, Curtis JJ, Sanfelippo JF et al. Comparative survival following permanent ventricular and dual-chamber pacing for patients with chronic symptomatic sinus node dysfunction with and without congestive heart failure. *Am Heart J* 1987 ; 113 : 958-65.
174. Cazeau S, Ritter F, Lazarus A et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996 ; 19 (PT2) : 1748-57.
175. Auricchio A, Stellbrink C, Block M et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 1999 ; 99 : 2993-3001.
176. Gras D, Mabo P, Tang T et al. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998 ; 21 (PT 2) : 2249-55.
177. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1933-40.
178. The Antiarrhythmics versus implantable defibrillators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1576-83.
179. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardial Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1882-90.
180. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official report – 1999. *J Heart Lung Transplant* 1999 ; 18 : 611-26.
181. Paris W, Woodbury A, Thompson S et al. Returning to work after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993 ; 12 (PT 1) : 46-53.
182. Rimondini A, Cipolla CM, Della Bella P et al. Hemofiltration as short-term treatment for refractory congestive heart failure. *Am J Med* 1987 ; 83 : 43-8.
183. Dormans TP, Huige RM, Gerlag PG. Chronic intermittent haemofiltration and haemodialysis in end stage chronic heart failure with oedema refractory, to high dose furosemide. *Heart* 1996 ; 75 : 349-51.
184. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, Maron BJ, Bacharach SL, Green MV. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. *Circulation* 1985 ; 72 : 853-64.
185. Opasich C, Febo O, Riccardi PG et al. Concomitant factors of decompensation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1996 ; 78 : 354-7.
186. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1190-5.
187. Stewart S, Pearson S, Horowitz JD. Effects of a home-based intervention among patients with congestive heart failure discharged from acute hospital care. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 1067-72.
188. Weinberger M, Oddone EZ, Henderson WG. Does increased access to primary care reduce hospital readmissions? Veterans Affairs Cooperative Study Group on Primary Care and Hospital Readmission. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1441-7.
189. Ekman I, Andersson B, Ehnfors M, Matejka G, Persson B, Fagerberg B. Feasibility of a nurse-monitored, outpatient-care programme for elderly patients with moderate-to-severe, chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998 ; 19 : 1254-60.
190. Jaarsma T, Halfens R, Huijjer Abu-Saad H et al. Effects of education and support on self-care and resource utilization in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1999 ; 20 : 673-82.
191. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976 ; 16 : 31-41.
192. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 1429-35.
193. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 293-302.
194. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. the SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 669-77.
195. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001 ; 357 : 1385-90.
196. Packer M, Coats AJS, Fowler MB et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effects of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1651-8.