

Revue générale

Quadrithérapie dans l'insuffisance cardiaque : comment procéder ?

RÉSUMÉ : L'insuffisance cardiaque (IC) résulte d'une anomalie cardiaque, structurelle ou fonctionnelle. Ce syndrome clinique s'accompagne d'une congestion pulmonaire ou systémique [1]. Il s'associe à une morbidité et à une mortalité encore très élevées.

Le traitement repose sur quatre classes médicamenteuses essentielles : les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (ARNi) ou les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (ISRAA), les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM), les inhibiteurs du SGLT-2 et les bêta-bloquants (BB). À l'exception des BB, spécifiques à l'HFrEF et l'HFmrEF, les autres classes sont indiquées pour tous les phénotypes d'IC [1]. L'initiation précoce et la titration rapide de ces médicaments sont essentielles pour réduire la mortalité, les hospitalisations et les symptômes.

Enfin, il convient de ne pas négliger les thérapies complémentaires telles que les diurétiques, la correction d'une carence martiale, la réadaptation cardiaque et les dispositifs implantables. Une standardisation de ces processus, encore sous-optimale à l'échelle mondiale, est nécessaire afin d'homogénéiser la prise en charge et d'améliorer le pronostic.



J. BRUNO¹, A. MEBAZAA²

¹ Cardiologue en insuffisance cardiaque et cardiologie aiguë, BERNE, SUISSE.
Research Fellow à Inserm U942 MASCOT, PARIS.

² Professeur de médecine à l'Université Paris-Cité (France), chef du service d'Anesthésie-Réanimation des Hôpitaux Lariboisière, Saint-Louis et Widal, et responsable de l'unité Inserm U942 MASCOT, PARIS.

L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome clinique caractérisé par une morbidité et une mortalité très élevées [1]. La thérapie médicale constitue le pilier fondamental de son traitement [1, 2]. Malgré de nombreux bénéfices pronostiques, cette réponse ne jouit pas d'une mise en œuvre optimale [3-5]. Afin d'endiguer la multiplication des hospitalisations, aux coûts élevés, et pour conjurer les issues fatales, il est essentiel d'homogénéiser et d'optimiser les processus.

■ Définition de l'IC

L'IC est un syndrome clinique caractérisé par des signes et des symptômes causés par une anomalie cardiaque sous-jacente, structurelle et/ou fonctionnelle, ainsi que par la présence de congestion pulmonaire ou systémique, mise en évidence par des tests de laboratoire ou d'autres examens objectifs [1]. Traditionnellement, l'IC est classée en différents phénotypes selon la fraction

d'éjection du ventricule gauche (FEVG) :
– IC avec fraction d'éjection réduite (HFrEF), définie par une FEVG $\leq 40\%$;
– IC avec fraction d'éjection modérément réduite (HFmrEF), correspondant à une FEVG comprise entre 41% et 49% ;
– IC avec fraction d'éjection préservée (HFpEF), définie par une FEVG $\geq 50\%$ [1].

De plus, l'IC se manifeste sous deux formes : l'insuffisance cardiaque chronique (ICC) et l'insuffisance cardiaque aiguë (ICA). L'ICC concerne les patients ayant un diagnostic établi d'IC ou une apparition progressive des symptômes. L'ICA correspond à une décompensation aiguë d'une condition préexistante ou à une présentation aiguë *de novo*, nécessitant une hospitalisation ou un traitement par diurétiques intraveineux en ambulatoire.

L'identification de l'étiologie sous-jacente de la dysfonction cardiaque est essentielle dans le diagnostic. Certaines pathologies nécessitent des traitements

spécifiques. Ce processus doit se dérouler parallèlement à la thérapie.

■ Physiopathologie de l'IC

L'IC se caractérise par une dysrégulation du système rénine-angiotensine-aldostérone et une hyperstimulation du système nerveux sympathique. D'où une rétention hydrique, une vasoconstriction périphérique, un remodelage ventriculaire et une fibrose interstitielle. En réponse compensatoire, la distension des parois myocardiques entraîne la libération de peptides natriurétiques, qui s'opposent à ces mécanismes en favorisant la natriurèse, la vasodilatation et l'inhibition de l'activation sympathique.

■ Traitement médical de l'IC (HFrEF)

Les recommandations actuelles en matière de traitement médical guidé par les recommandations (GDMT – *Guideline-Directed Medical Therapy*) incluent quatre classes de médicaments essentielles [1, 2] : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (ARNi) (les trois appartiennent traditionnellement à la même classe) ; les bêtabloquants (BB) ; les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) et les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT-2i) (**fig. 1**).

Ces traitements modulent l'activation neurohormonale et exercent des effets bénéfiques sur la fonction cardiaque et rénale, l'inflammation et le métabolisme, ainsi que l'amélioration de la survie, la réduction des symptômes et des hospitalisations [1, 6]. Les SGLT2i, les ARM et les ARNi/iSRAA sont indiqués pour tous les phénotypes d'IC [1]. Les ARNi sont préférentiels, tandis que les iSRAA peuvent être utilisés en alternative pour des raisons de coût ou d'indisponibilité. Si dis-

ponibles, les ARM non stéroïdiens sont préférés pour l'HFrEF et l'HFpEF [2]. Les bêtabloquants sont indiqués dans l'HFrEF et l'HFmrEF ; en HFpEF, leur utilisation doit être réservée aux indications spécifiques hors IC.

Les différents traitements médicaux obéissent à des mécanismes d'action spécifiques.

>>> Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

Les IEC agissent sur l'enzyme ACE, responsable de la transformation de l'an-

giotensine I en angiotensine II. Ainsi, ils réduisent la production d'angiotensine II. Il en découle une vasodilatation, une diminution de la sécrétion d'aldostérone et une baisse du volume sanguin. Outre ces résultats, ils réduisent la fibrose et l'inflammation [6]. Les effets secondaires et les contre-indications de ces médicaments, ainsi que les autres classes, sont rapportés dans le **tableau I**.

>>> Les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine (ARA)

Les ARA se lient aux récepteurs AT1 de l'angiotensine II, empêchant ainsi l'an-



Fig. 1 : Les quatre médicaments fondamentaux pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

IEC/ARA/ARNi	
Effets indésirables	Contre-indications
– Toux sèche^a – Hypotension^b – Hyperkaliémie^b – Détérioration fonction rénale^c – Angioedème^d	– Angioedème – Sténose bilatérale des artères rénales – Grossesse
BB	
Effets indésirables	Contre-indications
– Bradycardie – Hypotension – Fatigue	– Bradycardie (FC < 50-55/min) ou bloc AV de deuxième à troisième degré – Choc cardiogénique, prudence en cas d'insuffisance cardiaque sévère (NYHA IV)
ARM	
Effets indésirables	Contre-indications
– Hyperkaliémie – Gynécomastie – Détérioration de la fonction rénale	– Aucune spécifique
SGLT-2i	
Effets indésirables	Contre-indications
– Infections urinaires/génitales – Acidocétose diabétique ou euglycémique	– Aucune spécifique

Tableau I : Effets indésirables et contre-indications des quatre classes de médicaments fondamentaux pour le traitement de l'IC. Seuls les effets les plus significatifs sont mentionnés, avec les plus fréquents en gras. (a) La toux sèche concerne uniquement les IEC et n'est pas rapportée avec les ARA et les ARNi. (b) Parmi les ARA, les effets indésirables les plus fréquents sont l'hypotension et l'hyperkaliémie. (c) Concernant les ARNi, l'hypotension, l'hyperkaliémie et la détérioration de la fonction rénale ont la même fréquence d'apparition. (d) L'angioedème est observé avec les IEC et les ARNi, mais pas avec les ARA. (e) L'hyperkaliémie est l'effet indésirable le plus fréquent parmi les trois MRA les plus utilisés. Sa fréquence est plus élevée avec la spironolactone et moins marquée avec l'éplérénone et le finérénone. (f) De même, la gynécomastie est significativement plus fréquente avec la spironolactone et quasi négligeable avec l'éplérénone et le finérénone.

Revue générale

giotensine II de s'y fixer [5]. Leurs effets sont semblables à ceux des IEC. Ils sont recommandés pour les patients ne tolérant pas les IEC ou les ARNi en raison d'effets secondaires [1].

>>> Les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (ARNi)

Ces molécules ont un effet synergique. En plus de l'effet des ARA, le sacubitril bloque la néprilysine, enzyme responsable de la dégradation des peptides natriurétiques. Cela entraîne une augmentation de leurs niveaux et favorise la vasodilatation, l'excrétion de sodium et d'eau, ainsi qu'une réduction de la pression artérielle [6].

>>> Les bêtabloquants (BB)

Les BB neutralisent les récepteurs bêta-adrénergiques du système nerveux sympathique [6]. Il existe trois types de récepteurs bêta : les β_1 , principalement situés au niveau cardiaque ; les β_2 , localisés dans les poumons et les vaisseaux sanguins ; les β_3 , présents dans le tissu adipeux et la vessie. Les BB peuvent être non sélectifs ou sélectifs, ces derniers ciblant préférentiellement le cœur.

Les molécules recommandées (bisoprolol, métoprolol succinate et carvedilol)

sont adaptées aux patients asthmatiques ou atteints de BPCO. Le carvedilol est à privilégier chez les patients hypertendus, tandis que le bisoprolol est préférable chez les jeunes hommes, ayant un impact moindre sur la dysfonction érectile (effet secondaire rare, mais néanmoins existant).

>>> Les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM)

En bloquant les récepteurs de l'aldostérone, les ARM réduisent la rétention de sodium et d'eau, favorisant l'excrétion de sodium et de potassium, et diminuant ainsi le volume sanguin. Ils préviennent la fibrose cardiaque, améliorent la fonction endothéliale et réduisent l'inflammation [6]. L'éplérénone, plus sélective que la spironolactone, entraîne moins de gynécomastie. Le finérénone, en tant qu'ARM non stéroïdien, se distingue par une plus grande affinité pour le récepteur des minéralocorticoïdes et un moindre risque d'effets hormonaux indésirables [2].

>>> Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT-2i)

Les SGLT-2i bloquent le cotransporteur sodium-glucose de type 2. Situé dans les tubules proximaux rénaux, celui-ci est responsable de la réabsorption d'environ 90 % du glucose filtré. Ces molé-

cules ont également un effet diurétique, en inhibant la réabsorption du sodium et en favorisant une diurèse osmotique. Cependant, leurs effets directs sur la fonction cardiaque restent encore mal compris [6].

Début du traitement de l'IC

Les recommandations européennes récentes insistent sur l'égalité d'importance des quatre classes de médicaments en termes de bénéfice pronostique. Aucun ne doit être privilégié par rapport aux autres [1]. Cependant, certaines molécules, notamment les SGLT2-i et les ARM, peuvent être introduites en premier en raison de leur faible impact hémodynamique [7]. L'introduction des ARNi, ou des IEC/ARA en cas d'intolérance ou d'indisponibilité du médicament, dépend du profil tensionnel [8]. Le traitement par bêtabloquants sera ensuite initié une fois l'amélioration des signes de congestion constatée, et éventuellement plus ou moins précocement en fonction de la fréquence cardiaque et de la présence ou de l'absence d'arythmies cardiaques (fig. 2).

Il est désormais établi que le traitement doit être initié et titré rapidement jusqu'à la dose maximale tolérée sous surveillance clinique et biologique [1, 3].

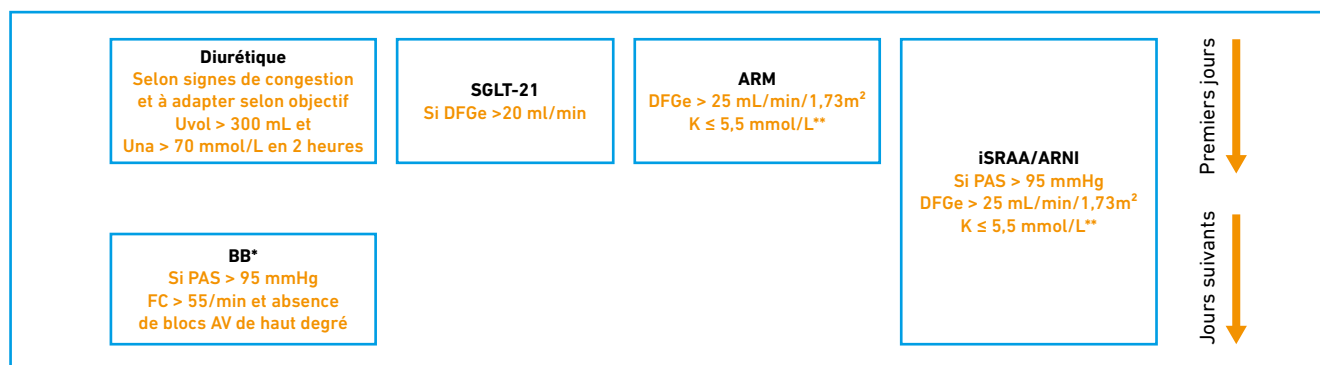


Fig. 2 : Schéma récapitulatif de l'initiation du traitement de l'insuffisance cardiaque avec les CAVEAT correspondants. Les SGLT-2i, ARM et iSRAA/ARNi sont indiqués pour toutes les classes d'insuffisance cardiaque (HFrEF/HFmrEF/HFpEF). Les ARNi sont préférés. Les iSRAA peuvent être utilisés en alternative en cas de coût ou d'indisponibilité. Le traitement diurétique doit être associé en fonction des signes de congestion et adapté selon la réponse à la thérapie administrée, généralement évaluée par un volume urinaire (Uvol) > 300 mL et/ou une natriurèse (UNA) > 70 mmol/L en deux heures. * Le bêtabloquant est indiqué dans l'insuffisance cardiaque de type HFrEF et HFmrEF. ** Compte tenu des effets bénéfiques du traitement de l'insuffisance cardiaque, certaines évidences autorisent à considérer $\leq 5,9$ mmol/L comme seuil pour l'initiation du traitement.

L'étude STRONG-HF propose un protocole simple et efficace pour l'optimisation thérapeutique, qui améliore non seulement le pronostic, mais aussi les symptômes et la gestion de la congestion [3].

En cas de signes de congestion, un traitement diurétique doit être introduit. En contexte aigu, une thérapie diurétique intraveineuse est à privilégier, en associant un diurétique thiazidique (notamment l'acétazolamide) à un diurétique de l'anse (généralement la furosémide) si la réponse diurétique est insuffisante (volume urinaire < 300 mL et/ou natriurèse < 70 mmol/L en 2 heures) [9].

Avant de prescrire les médicaments en question, il convient de prendre en compte plusieurs conditions :

- SGLT-2i : vérifier que le DFGe est > 20 mL/min/1,73 m². Le diabète de type 1 n'est pas une contre-indication absolue, mais une évaluation individuelle du risque d'acidocétose doit être réalisée.

- ARM : vérifier que le DFGe est > 25 mL/min/1,73 m² et que la kaliémie est ≤ 5,5 mmol/L. Compte tenu des bénéfices du traitement de l'IC, certaines évidences soutiennent l'utilisation de ≤ 5,9 mmol/L comme seuil d'initiation [10, 11].

- ARNI ou IEC/ARA : à partir d'une PAS ≥ 95 mmHg, avec un DFGe > 25 mL/min/1,73 m² et une kaliémie ≤ 5,5 mmol/L. En cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque, si le patient était déjà sous IEC/ARA, l'optimisation du traitement par l'introduction d'un ARNi est recommandée. Dans ce cas, l'IEC doit être arrêté et l'ARNi peut être initié après un délai de 36 heures.

- Bêtabloquant : à prescrire dès amélioration des symptômes de congestion et en cas de FC > 55/min, en l'absence de troubles de la conduction AV.

Les quatre traitements doivent être commencés avant la sortie de l'hôpital et

	Demi-dose	Dose pleine
ARNi		
Sacubitril/Valsartan	49/51 mg 1-0-1	97/103 mg 1-0-1
IEC		
Énalapril	5-10 mg 1-0-1	10-20 mg 1-0-1
Lisinopril	10-17,5 mg 1-0-0	20-35 mg 1-0-0
Ramipril	2,5 mg 1-0-1	5 mg 1-0-1
ARA		
Candesartan	16 mg 1-0-0	32 mg 1-0-0
Valsartan	80 mg 1-0-1	160 mg 1-0-1
Losartan	75 mg 1-0-0	150 mg 1-0-0
MRA		
Sprinolacatone	25 mg 1-0-0	50 mg 1-0-0
Éplérénone	25 mg 1-0-0	50 mg 1-0-0
Finérénone	10-20 mg 1-0-0	20 mg 1-0-0
BB		
Bisoprolol	5 mg 1-0-0	10 mg 1-0-0
Métoprolol	100 mg 1-0-0	200 mg 1-0-0
Carvédilol	12,5 mg 1-0-1	25 mg 1-0-1
SGLT2-i		
Dapagliflozine	-	10 mg 1-0-0
Empagliflozine	-	10 mg 1-0-0

Tableau II : Certains des médicaments les plus utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, classés par catégories. Le tableau indique les doses cibles maximales ainsi que la dose à 50 % à atteindre avant la sortie de l'hôpital. (a) Le finérénone n'a pas été testé dans l'étude STRONG-HF ; les doses indiquées suivent celles de la fiche du médicament, qui varient en fonction des taux de potassium et de la fonction rénale. (b) Pour les patients pesant plus de 85 kg, la dose cible de carvedilol est de 50 mg.

titrés jusqu'à 50 % de la dose maximale (**tableau II**), la posologie des inhibiteurs SGLT2 ne requiert pas de titration. Pour les médicaments administrés en une prise quotidienne, diviser la dose en deux prises peut améliorer leur tolérance. Si ces médicaments faisaient déjà partie du traitement habituel, ils peuvent être poursuivis sous réserve de l'absence d'instabilité hémodynamique et du respect des critères spécifiques à chaque classe thérapeutique.

Il est essentiel de surveiller régulièrement (à une fréquence raisonnable : une fois tous les deux ou trois jours) la fonction rénale et les électrolytes pendant l'hospitalisation, ainsi que de doser la prohormone N-terminale du peptide natriurétique cérébral (*N-terminal pro B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP)

à la sortie. Une réduction du NT-proBNP d'au moins 30 % est nécessaire pour diminuer le risque de réhospitalisation et de mortalité [12]. Lors de la sortie, il est recommandé de planifier dès à présent la visite de suivi.

D'autres stratégies thérapeutiques complémentaires ne doivent pas être négligées. Parmi celles-ci, la correction d'une carence martiale, définie comme une ferritine < 100 µg/L ou une ferritine < 300 µg/L avec une saturation de la transferrine < 20 %, doit être envisagée si elle est détectée (si elle n'est pas prise en charge à la sortie, une correction ambulatoire devra être programmée), chez les patients atteints de HFrEF ou HFmrEF. En plus, il est recommandé à tous les patients capables de pratiquer une activité physique afin d'améliorer leur capa-

Revue générale

cité d'exercice, leur qualité de vie et de réduire les hospitalisations liées à l'IC [1]. Cette activité physique peut être réalisée sous forme d'exercice individuel ou dans le cadre d'un programme structuré de réadaptation cardiaque supervisée.

Comment titrer la thérapie et assurer le suivi

La première visite de réévaluation est recommandée une semaine après la sortie. À chaque visite, il est impératif de réévaluer le profil de sécurité et la tolérabilité du traitement en observant les symptômes, les paramètres vitaux et les analyses biologiques, y compris les NT-proBNP, la fonction rénale et la

kaliémie. De plus, il faut rechercher les signes de congestion (œdèmes, pression veineuse jugulaire élevée, crépitements pulmonaires) et ajuster le traitement diurétique en conséquence. Après deux semaines, si le profil de sécurité et la tolérabilité sont confirmés, il sera possible d'augmenter progressivement les doses des IEC/ARA/ARNi, BB et ARM jusqu'à la dose cible (**tableau II**), en planifiant une nouvelle consultation une semaine plus tard pour surveiller l'évolution.

Les IEC/ARA/ARNi et les ARM ne seront pas augmentés si la pression artérielle systolique < 95 mmHg, si le potassium sérique > 5.5 mmol/L ou si le taux de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 25 mL/min/1,73 m². Le BB ne sera pas

augmenté si le NT-proBNP augmente de plus de 10 %. Dans ce cas, il faudra plutôt envisager une augmentation de la dose de diurétiques, avec une réévaluation après une semaine. Ce n'est qu'après cette étape que l'augmentation du BB pourra être envisagée. Ensuite, les consultations pourront être espacées en fonction de la stabilité du patient (**fig. 3**).

En ce qui concerne le traitement diurétique, l'objectif est de maintenir l'euvolémie avec la dose minimale efficace. Tous les patients n'ont pas besoin d'un diurétique. Ceux qui en reçoivent doivent être éduqués à adapter leur dose eux-mêmes, en surveillant leurs symptômes et signes de congestion, ainsi qu'en se pesant régulièrement.

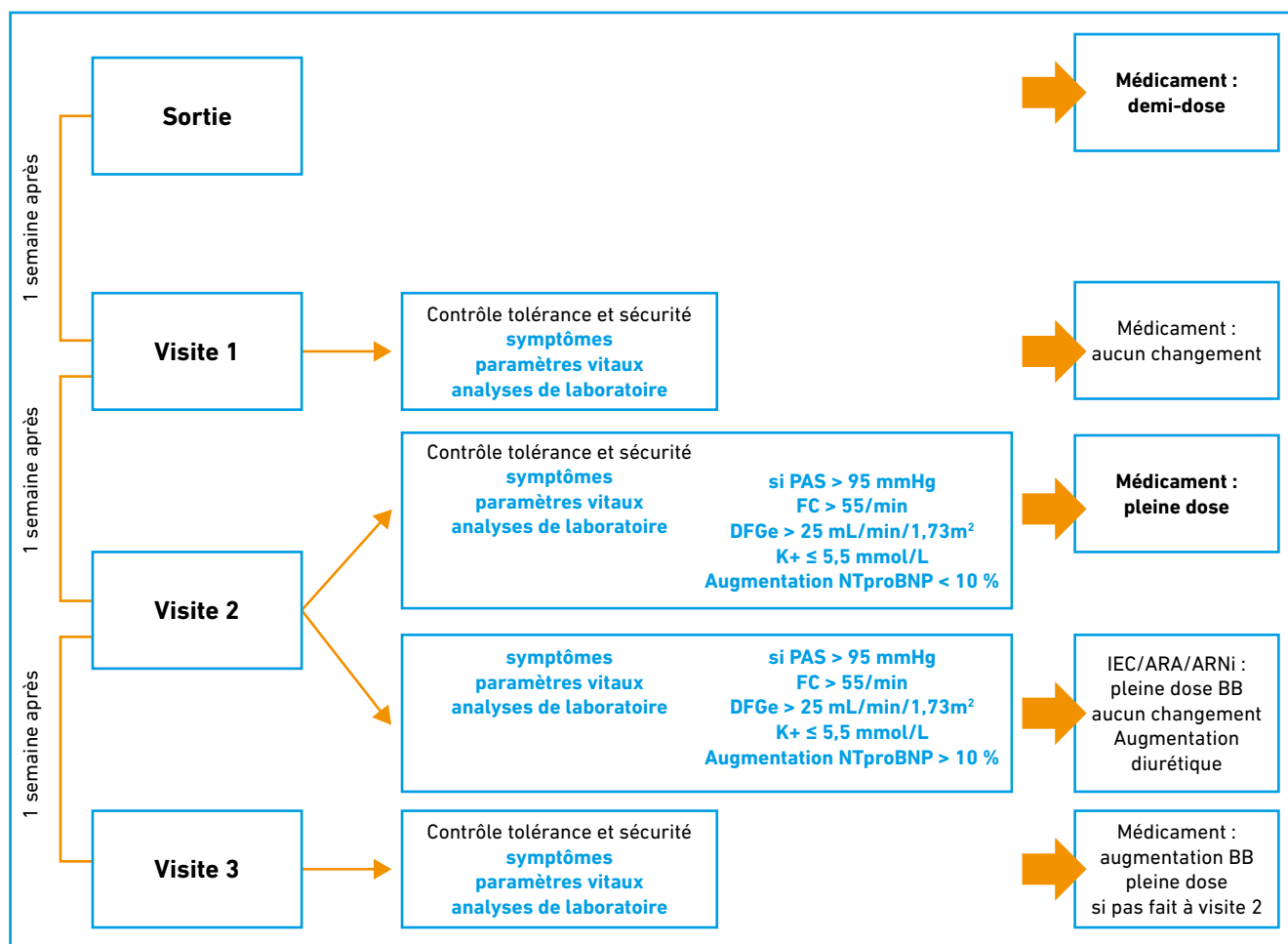


Fig. 3 : Proposition de planification du suivi et de la poursuite de la titration du traitement de l'IC.

POINTS FORTS

- L'insuffisance cardiaque est une pathologie grave avec une mortalité élevée. Elle souffre d'une prise en charge encore sous-optimale.
- Le traitement repose sur quatre classes médicamenteuses essentielles (ARNi/iSRAA, bêtabloquants, ARM et SGLT-2i), qui doivent être mises en œuvre précocement et titrées rapidement pour améliorer le pronostic.
- Une surveillance clinique et biologique régulière est essentielle dans la phase initiale pour atteindre l'objectif avec succès et en toute sécurité.
- Aux quatre traitements fondamentaux s'ajoutent des thérapies complémentaires à ne pas négliger. Parmi celles-ci, la thérapie diurétique joue un rôle clé dans le contrôle des symptômes liés à la congestion.

À 90 jours, une échocardiographie pourra être réalisée pour réévaluer la fonction cardiaque et envisager, si nécessaire, des thérapies complémentaires telles que le défibrillateur automatique implantable (ICD), la thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT) – dépendant de la durée du QRS –, ou le traitement percutané de la régurgitation mitrale (T-EER) – en cas d'insuffisance mitrale persistante [1].

BIBLIOGRAPHIE

1. McDONAGH TA, METRA M, ADAMO M *et al.* 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2021;42:3599-726.
2. McDONAGH TA, METRA M, ADAMO M *et al.* 2023 Focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2023;44:3627-3639.
3. TANG AB, BROWNELL NK, ROBERTS JS *et al.* Interventions for optimization of guideline-directed medical therapy: a systematic review. *JAMA Cardiol*, 2024;9:397.
4. MEBAZAA A, DAVISON B, CHIONCEL O *et al.* Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (Strong-HF): a multinational, open-label, randomised trial. *The Lancet*, 2022;400:1938-1952.
5. LUND LH, CRESPO-LEIRO MG, LAROCHE C *et al.* Heart failure in Europe: Guideline-directed medical therapy use and decision making in chronic and acute, pre-existing and *de novo*, heart failure with reduced, mildly reduced, and preserved ejection fraction – the ESC EORP Heart Failure III Registry. *Eur J Heart Fail*, 2024;26:2487-2501.
6. KHAN MS, SHAHID I, GREENE SJ *et al.* Mechanisms of current therapeutic strategies for heart failure: more questions than answers? *Cardiovasc Res*, 2023;118:3467-3481.
7. VOORS AA, ANGERMANN CE, TEERLINK JR *et al.* The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*, 2022;28:568-574.
8. MEBAZAA A, YILMAZ MB, LEVY P *et al.* Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail*, 2015;17:544-558.
9. MULLENS W, DAMMAN K, HARJOLA VP *et al.* The use of diuretics in heart failure with congestion – A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2019;21:137-155.
10. FERREIRA P, BUTLER J, ROSSIGNOL P *et al.* Abnormalities of potassium in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2020;75:2836-2850.
11. VERMA S, DHINGRA N, PANDEY A *et al.* Emerging role for SGLT2 inhibitors in mitigating the risk of hyperkalaemia in heart failure. *Eur Heart J*, 2022;43:2994-2996.
12. STIENEN S, SALAH K, DICKHOFF C *et al.* N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) measurements until a 30% reduction is attained during acute decompensated heart failure admissions and comparison with discharge NT-proBNP levels: Implications for in-hospital guidance of treatment. *J Card Fail*, 2015;21:930-934.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.