



G. LAMIRAULT, J.P. GUEFFET,
S. PATTIER, J.N. TROCHU

Institut du Thorax, Clinique Cardiologique
et des Maladies Vasculaires, CHU, NANTES.

Insuffisance cardiaque terminale : faut-il reprendre les cures d'inotropes ?

L'augmentation de la prévalence de l'insuffisance cardiaque et l'amélioration de la prise en charge précoce de la maladie ischémique ou de l'HTA ont conduit à une augmentation du nombre des patients en insuffisance cardiaque avancée.

En plus du traitement conventionnel, le recours à des thérapeutiques d'exception comme la transplantation cardiaque ou l'assistance mécanique doit être envisagé et justifie d'adresser ces patients à des centres spécialisés. La reconnaissance de la sévérité du pronostic vital et de l'altération majeure de la qualité de vie doit, chez certains malades, remettre en question les objectifs thérapeutiques.

Dans le cadre d'une démarche d'accompagnement et d'amélioration de la qualité de vie, les inotropes positifs peuvent être utilisés en cures intermittentes ou en perfusions continues ambulatoires. L'emploi de ces traitements à visée symptomatique, au prix d'une augmentation du risque vital, doit idéalement être décidé en concertation avec le patient et son entourage.

La dénomination de l'insuffisance cardiaque chronique dans ses formes les plus sévères fait appel à une série de termes qui reflètent les différents aspects de cette sévérité. "IC terminale" est associé au pronostic très péjoratif à court terme et à l'échappement au traitement, "IC avancée" renvoie à la notion de gravité et d'évolution prolongée de la maladie, et "IC réfractaire" à la résistance aux interventions thérapeutiques.

Par convention, le terme IC avancée sera utilisé dans cet article. Il n'existe pas de définition arrêtée de l'insuffisance cardiaque avancée. La majorité des auteurs s'entendent toutefois sur l'association de trois principaux critères [1] :

- une altération importante de la fonction cardiaque (FEVG inférieure 30 %),
- des symptômes d'insuffisance cardiaque invalidants (stade NYHA supérieur ou égal à III depuis plus de 3 mois),
- un diagnostic étiologique correct et un traitement médical conventionnel optimal.

■ ÉPIDÉMIOLOGIE, ASPECTS CLINIQUES

Les données épidémiologiques sont issues de l'analyse des cohortes de patients inclus dans différents essais thérapeutiques ciblant l'insuffisance cardiaque avancée [2, 3] et de quelques études épidémiologiques dont l'étude française EPICAL [4]. Ces patients représentent probablement 5 à 10 % des insuffisants cardiaques symptomatiques. Le pronostic vital est engagé à court terme avec une mortalité à 6 mois de l'ordre de 30 %. La morbidité liée à l'IC avancée est également majeure : dans l'étude EPICAL, seuls 30 % des patients n'avaient pas été réhospitalisés après 6 mois de suivi. Les plaintes fonctionnelles sont nombreuses et ne sont pas limitées aux signes fonctionnels "classiquement" liés à l'insuffisance cardiaque (dyspnée, asthénie). Trois quarts des patients ont des douleurs chroniques, et 30 à 50 % des troubles du sommeil, un état dépressif, des signes d'anxiété, une anorexie [5]. L'IC avancée retentit donc sévèrement sur la qualité de vie.

Cependant, ces anciennes séries ne traduisent probablement pas le poids actuel et les modifications du profil de l'insuffisance cardiaque avancée. En

effet, les 10 dernières années ont confirmé la prévalence croissante de l'insuffisance cardiaque chronique congestive amorcée dans les années 1980. L'amélioration de la prise en charge de l'HTA et des facteurs de risque de la maladie coronaire ont diminué la mortalité précoce de ces pathologies et ont décalé leurs complications principalement sous la forme d'une insuffisance cardiaque chez les sujets plus âgés. De plus, la meilleure prise en charge de l'insuffisance cardiaque, la meilleure prévention des morts subites vont paradoxalement accroître la prévalence de l'insuffisance cardiaque avancée. Chez les patients âgés de moins de 65 ans, la prise en charge reste complexe, car, malgré l'optimisation du traitement médical, le recours à la stimulation multisite et au défibrillateur, la maladie continue à évoluer à bas bruit, le plus souvent au détriment de la fonction ventriculaire droite, et va faire courir au patient le risque de dépasser l'âge limite de la greffe cardiaque.

Enfin, pour la majorité des patients en IC avancée, il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement permettant d'améliorer significativement la morbi-mortalité à moyen et long terme, en dehors de la transplantation cardiaque, qui n'est accessible qu'à un nombre limité de patients. Par ailleurs, les objectifs de qualité de vie et la prise en charge de la fin de vie des patients ne sont pas toujours correctement intégrés dans les choix thérapeutiques.

■ TRAITEMENTS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE AVANCÉE

1. – Place du traitement conventionnel et de la resynchronisation cardiaque

Les recommandations européennes et américaines concernant l'insuffisance cardiaque chronique comportent un chapitre dédié à l'insuffisance cardiaque avancée [6, 7]. Elles valident l'instauration et la poursuite des traitements indiqués à des stades plus précoces de la maladie comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les bêtabloquants, la spironolactone et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Ces molécules sont efficaces sur la mortalité, mais également sur les symptômes et la qualité de vie des patients en insuffisance cardiaque avancée, mais leur tolérance souvent moins bonne (hypotension artérielle ou aggravation de l'insuffisance rénale) oblige souvent à réduire les posologies. La stimulation biventriculaire est également recommandée chez les patients ayant une désynchronisation cardiaque (elle est toutefois discutée chez les patients en stade IV congestif, d'autant plus que le sevrage des inotropes est difficile), ainsi que l'implantation

d'un défibrillateur automatique implantable chez certains patients sélectionnés.

Les recommandations considèrent également l'utilisation de thérapeutiques d'exception non indiquée à d'autres stades de la maladie, justifiant d'adresser ces patients à certains centres spécialisés. Ces centres référents pourront apprécier au mieux la volémie grâce à une évaluation hémodynamique invasive et proposer des adaptations thérapeutiques personnalisées. Les programmes de prises en charge multidisciplinaires devront être systématiquement proposés afin de poursuivre les bénéfices de cette prise en charge spécialisée.

2. – Place de la transplantation et de l'assistance circulatoire

La transplantation cardiaque est la thérapeutique de référence de l'insuffisance cardiaque avancée. La survie à 10 ans des transplantés cardiaques est aujourd'hui supérieure à 50 % avec une qualité de vie proche de celle de la population normale. Malheureusement seul un nombre restreint de malades sont transplantés chaque année. Cette limitation est liée à la fois aux critères de sélection des patients (patients les plus jeunes et sans contre-indication), et aussi à la pénurie chronique de greffons disponibles.

L'assistance circulatoire mécanique est principalement utilisée en attente d'une transplantation cardiaque chez des malades hémodynamiquement instables. Les développements technologiques permettent aujourd'hui d'envisager l'utilisation de certains systèmes d'assistance ventriculaire permanents ("destination therapy"), mais ils sont pour la plupart encore en évaluation.

Les obstacles majeurs de ces traitements restent encore les complications thrombo-emboliques et infectieuses, mais l'étude REMATCH [8] a démontré chez 129 patients, en majorité non sevrables des inotropes positifs, une meilleure survie et une meilleure qualité de vie dans le groupe assistance par rapport au traitement médical après un suivi d'un an. Avec les progrès technologiques concernant les systèmes d'assistance circulatoire gauche, il existe maintenant de réels espoirs de pouvoir proposer prochainement un appareillage compatible avec une qualité de vie satisfaisante.

3. – Place des inotropes positifs

Les inotropes positifs, comme la dobutamine, sont utilisés depuis plusieurs dizaines d'années chez les patients en insuf-

- Le recours à des thérapeutiques d'exception comme la transplantation cardiaque ou l'assistance mécanique justifie d'adresser les patients en insuffisance cardiaque avancée à des centres spécialisés.
- Les inotropes positifs n'améliorent pas la survie des patients en insuffisance cardiaque avancée, mais pourraient améliorer les symptômes.
- La reconnaissance de la sévérité du pronostic vital et de l'altération majeure de la qualité de vie chez certains patients peut inciter à l'utilisation de traitements à visée symptomatique comme les inotropes positifs, au prix d'une augmentation du risque vital.
- La mise en pratique de cette approche palliative dans l'insuffisance cardiaque avancée se heurte à la difficulté d'identification des patients en fin de vie et doit s'inscrire dans le cadre d'un dialogue entre le patient, sa famille et l'équipe soignante.

finisance cardiaque avancée. Paradoxalement, les preuves scientifiques justifiant certaines de leurs utilisations sont faibles, voire contradictoires. L'utilisation d'inotropes positifs au long cours, permanente ou intermittente, par voie orale ou intraveineuse, n'améliore ni le statut fonctionnel du malade, ni son pronostic vital. Pour certaines molécules, une augmentation de la mortalité a même été démontrée. A l'opposé, l'intérêt des inotropes positifs dans les états de choc cardiogénique n'est pas à démontrer et ne sera pas discuté ici. En pratique courante, les inotropes sont administrés par voie intraveineuse lors d'une décompensation cardiaque si les signes congestifs persistent malgré l'utilisation de fortes doses de diurétiques et de vasodilatateurs et/ou s'il existe des signes d'hypoperfusion périphérique.

Cette indication, bien que très répandue, n'est pas clairement validée par des études cliniques. Si plusieurs études ont montré l'effet hémodynamique bénéfique de la dobutamine [9], aucune étude n'a publié un effet bénéfique sur la mortalité, les durées d'hospitalisation ou les symptômes. Les études cherchant à montrer l'intérêt d'autres inotropes positifs dans cette indication et utilisant un groupe contrôle de patients sous dobutamine et non sous placebo sont donc à considérer avec circonspection.

Trois grandes classes de molécules inotropes positives ont été évaluées dans le traitement des épisodes aigus de l'insuffisance cardiaque avancée :

- les agonistes des récepteurs adrénergiques (dobutamine et dopamine),
- les inhibiteurs de la phosphodiesterase III (enoximone, milrinone),
- les sensibilisateurs de la fibre au calcium (levosimendan).

Toutes ces classes pharmacologiques sont centrées sur le rôle essentiel du calcium dans la genèse de la contraction du cardiomyocyte. Les agonistes adrénergiques et les inhibiteurs de la phosphodiesterase entraînent une amélioration de la contractilité cardiaque via une augmentation des concentrations de calcium intracellulaire. Si cette augmentation du calcium a des effets positifs sur l'inotropisme cardiaque, elle provoque une surcharge chronique en calcium des cardiomyocytes conduisant à un risque accru de troubles rythmiques auriculaire et ventriculaire. Cette susceptibilité rythmique explique probablement une part importante des effets délétères des agonistes adrénergiques et des inhibiteurs des phosphodiesterases sur la mortalité dans leur utilisation au long cours [2].

De nouvelles molécules ciblées sur le rôle du calcium, mais ne provoquant pas d'augmentation du calcium intracellulaire et donc potentiellement moins arythmogènes, ont été proposées. Le composé pharmacologique ayant fait l'objet du développement le plus avancé est le levosimendan, un sensibilisateur de la fibre au calcium. Il exerce son effet inotrope en augmentant la sensibilité de l'appareil contractile du cardiomyocyte au calcium. Plus précisément, il augmente la stabilité de l'interaction du calcium et de son "récepteur" au niveau de l'appareil contractile (la troponine C). Il favorise ainsi une interaction plus prolongée entre les filaments d'actine et de myosine, conduisant à une augmentation du raccourcissement des fibres musculaires et une plus grande contractilité cardiaque. Le levosimendan pourrait également agir sur les cellules vasculaires, entraînant une vasodilatation périphérique via la stimulation de certains canaux potassiques [10].

Plusieurs études cliniques ont été menées avec le levosimendan qui fait l'objet d'une AMM dans plusieurs pays européens. Parmi celles-ci, l'étude REVIVE II [11] a analysé l'efficacité du levosimendan par voie intraveineuse dans l'insuffisance cardiaque aiguë. Cette étude était prospective, randomisée en double aveugle et contrôlée versus placebo. L'analyse de l'effet du levosimendan a porté sur l'évolution du statut fonctionnel des patients pendant les 5 premiers jours. 600 patients insuffisants cardiaques avec une dysfonction systolique majeure (FEVG entre 20 et 25 % pour la majorité des patients) et hospitalisés pour une aggravation de leur insuffisance cardiaque non contrôlée par un traitement diurétique intraveineux ont été inclus. Chaque patient a reçu un bolus suivi d'une perfusion d'entretien arrêtée au bout de 24 heures. Le critère principal de jugement était basé sur un critère clinique combiné innovant, précédemment validé dans

Profil clinique amélioré	Etat clinique perçu par le patient comme amélioré aux 3 points d'évaluation (6 h, 24 h et 5 jours).
Profil clinique inchangé	Pas d'amélioration ni d'aggravation du profil clinique.
Profil clinique aggravé	Aggravation pendant les 5 premiers jours, définie par l'un des critères suivants : – décès, – persistance ou aggravation de l'insuffisance cardiaque imposant un traitement intraveineux (diurétique, vasodilatateur, inotrope), – état clinique perçu par le patient comme aggravé à un ou plus des 3 points d'évaluation (6 h, 24 h et 5 jours).

Tableau 1 : Classification des patients selon leur évolution clinique au cours des 5 premiers jours de traitement dans l'étude REVIVE [11, 12].

l'étude pilote REVIVE I [12], associant l'auto-évaluation par le patient de son état clinique 6 heures, 24 heures et 5 jours après le début du traitement et la nécessité de recours à des traitements supplémentaires par voie intraveineuse. Les patients étaient à l'issue des 5 jours de suivi classés en "profil clinique amélioré, profil clinique inchangé ou profil clinique aggravé" (*tableau I*).

L'étude a montré que les patients étaient plus souvent améliorés (19,4 vs 14,6 %, $p = 0,015$) et moins souvent aggravés (19,4 vs 27,2 %) par le levosimendan avec un effet favorable du levosimendan qui apparaissait dès 24 heures et se maintenait à 5 jours. La durée moyenne d'hospitalisation était significativement plus courte dans le groupe levosimendan (7,0 vs 8,9 jours, $p = 0,006$). Toutes ces améliorations cliniques étaient associées à une diminution plus marquée du taux sanguin de BNP dans le groupe levosimendan. En revanche, une tendance en faveur d'une mortalité à 90 jours plus élevée a été observée (15,0 % vs 11,6 %, $p = 0,266$) ainsi qu'un plus grand nombre des troubles du rythme auriculaire (8 % vs 2 %, $p < 0,001$) et ventriculaire (25 % vs 17 %, $p = 0,039$) dans le groupe levosimendan.

Cet effet arythmogène du levosimendan a également été retrouvé dans l'étude SURVIVE [13] qui comparait le levosimendan et la dobutamine dans un groupe de patients et un schéma thérapeutique proches de l'étude REVIVE II. Les patients ayant présenté des épisodes de FA étaient plus nombreux dans le groupe levosimendan (9 % vs 6 %, $p = 0,048$). Aucune différence entre le levosimendan et la dobutamine n'était observée dans la survenue de troubles du rythme ventriculaire (8 % vs 7 %, $p = 0,755$). Le levosimendan est donc le premier inotrope positif à montrer clairement une amélioration du profil clinique de patients en insuffisance cardiaque avancée hospitalisés pour une décompensation cardiaque résistant à un traitement conventionnel. Ce bénéfice clinique doit être interprété au regard des objectifs thérapeutiques recherchés pour ces patients.

II FAUT-IL AVOIR RECOURS AUX CURES D'INOTROPES DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE AVANCEE ?

Le recours aux perfusions itératives d'inotropes positifs est justifié dans l'insuffisance cardiaque aiguë pour passer le cap de la décompensation, en cas d'inefficacité des traitements diurétiques et vasodilatateurs, car elles améliorent les symptômes cliniques. Ces traitements doivent faire discuter le monitoring du rythme cardiaque et dans certains cas un monitoring des pressions pulmonaires. Il faudra le plus souvent plusieurs tentatives de sevrage pour effectivement arrêter les inotropes positifs. Il est alors nécessaire de prendre le temps de réintroduire les médicaments usuels et d'avoir recours parfois à des alternatives comme la digoxine ou les dérivés nitrés, mieux tolérés que les IEC et les bêtabloquants.

Pour certains patients, il est parfois proposé des cures intermittentes d'inotropes positifs par voie intraveineuse, mais celles-ci ont été progressivement abandonnées par la plupart des équipes depuis l'utilisation plus large des bêtabloquants et de la stimulation cardiaque multisite qui ont enrichi les modalités thérapeutiques. Il n'en reste pas moins que ces patients, arriveront tôt ou tard à un stade d'insuffisance cardiaque réfractaire au traitement médical per os, et il devra se discuter la reprise de cures itératives d'inotropes positifs.

Chez certains patients, le sevrage des perfusions inotropes ne sera pas possible et il faudra avoir recours à une perfusion continue (avec dans certains cas mise en place d'un cathéter tunnelisé) en attendant la transplantation cardiaque. Concernant les patients non sevrables et pour lesquels la transplantation cardiaque n'est pas envisageable, on pourra proposer après accord du patient, de la famille et du médecin traitant après accord du patient, de la famille et du médecin traitant des perfusions continues à domicile, mais cette démarche s'inscrit le plus souvent dans le cadre d'un accompagnement

des patients en fin de vie, car il existe un risque accru de mort subite d'origine rythmique.

Les effets cliniques favorables observés avec le levosimendan pourraient promouvoir son utilisation, mais la molécule n'est pas (encore) disponible en France. L'utilisation de la dobutamine pose des problèmes d'interactions avec les bêtabloquants fréquemment prescrits chez les patients en insuffisance cardiaque avancée, mais elle s'avère possible en pratique. L'utilisation d'IPDE chez les patients traités par bêtabloquants est intéressante, mais est cependant limitée par les risques d'hypotension et d'accumulation en cas d'insuffisance rénale [14].

■ CONCLUSION

La reconnaissance de la sévérité du pronostic vital et de l'altération majeure de la qualité de vie doit chez certains patients remettre en question les objectifs thérapeutiques dans l'insuffisance cardiaque avancée. L'emploi des traitements à visée symptomatique doit se faire parfois au prix d'une augmentation du risque vital.

En dehors des poussées aiguës où ils ont toute leur place, les inotropes utilisés en cures intermittentes ou en perfusions continues ambulatoires doivent être envisagés dans le cadre d'une démarche d'accompagnement et d'amélioration de la qualité de vie. La mise en pratique de cette approche palliative dans l'insuffisance cardiaque avancée se heurte à la difficulté d'identification des patients en fin de vie.

Le devenir à moyen terme des malades en insuffisance cardiaque avancée est en effet difficile à prévoir à l'échelon individuel. La dégradation du statut clinique des patients se fait principalement par paliers (lors des épisodes de décompensation) et non de manière linéaire. Le recueil plus systématique des souhaits des patients et une concertation entre le patient, sa famille et l'équipe soignante pourraient permettre d'orienter au mieux les choix thérapeutiques. ■

Bibliographie

1. GOODLIN SJ, HAUPTMAN PJ, ARNOLD R, GRADY K, HERSHBERGER RE, KUTNER J et al. Consensus statement: palliative and supportive care in advanced heart failure. *J Card Fail*, 2004; 10: 200-9.
2. O'CONNOR CM, GATTIS WA, URETSKY BF, ADAMS KF JR, McNULTY SE, GROSSMAN SH et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J*, 1999; 138: 78-86.
3. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1987; 316: 1429-35.
4. ZANNAD F, BRIANCON S, JUILIERE Y, MERTES PM, VILLEMOT JP, ALLA F et al. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. Epidemiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 33: 734-42.
5. DELAHAYE F, MERCUSOT A, CARRA L, GOUTON M. End-stage heart failure: quantity or quality of life? *Arch Mal Cœur Vaiss*, 2005; 98: 186-91.
6. HUNT SA, ABRAHAM WT, CHIN MH, FELDMAN AM, FRANCIS GS, GANIATS TG et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult – Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2005; 112: 1825-52.
7. NIEMINEN MS, BOHM M, COWIE MR, DREXLER H, FILIPPATOS GS, JONDEAU G et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2005; 26: 384-416.
8. ROSE EA, GELIJS AC, MOSKOWITZ AJ, HEITJAN DF, STEVENSON LW, DEMBITSKY W et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1435-43.
9. OLIVA F, LATINI R, POLITI A, STASZEWSKY L, MAGGIONI AP, NICOLIS E et al. Intermittent 6-month low-dose dobutamine infusion in severe heart failure: DICE multicenter trial. *Am Heart J*, 1999; 138: 247-53.
10. FOLLATH F, CLELAND JG, JUST H, PAPP JG, SCHOLZ H, PEUHKURINEN K et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*, 2002; 360: 196-202.
11. PACKER M. REVIVE II multi-center placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status on acutely decompensated heart failure. American Heart Association Scientific Sessions, 2005; Abstract PS.03.
12. PACKER M, COLUCCI WS, FISHER L, MASSIE BM, TEERLINK JR, YOUNG JB et al. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE 1 study. *J Card Fail*, 2003; 9: S61.
13. MEBAZAA A. The SURVIVE Trial: Comparison of dobutamine and levosimendan on survival in acute decompensated heart failure. American Heart Association Scientific Sessions, 2005; Abstract PS.11.
14. CUFFE MS, CALIFF RM, ADAMS KF, BENZA R, BOURGE R, COLUCCI WS et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002; 287: 1541-47.