

# Réunion de consensus

27 novembre 2008

**Rapport du jury**  
Texte complet (version longue)

## **L'usage efficient des médicaments en ambula- toire dans l'insuffisance cardiaque**

## ***Promoteur***

Madame L. ONKELINX, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

*Président:* M. VERMEYLEN

*Vice-président:* G. VERPOOTEN

*Secrétaire:* H. BEYERS

*Membres:* M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, S. BOULANGER, A. BOURDA, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELLY, J. CREPLET, Ch. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DE ROECK, Ph. EHLINGER, J. GERARD, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, E. MACKEN, H. PROESMANS, F. PROFILI, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, J. VOISEY, D. ZAMUROVIC.

## ***Comité d'organisation:***

Président: G. Verpooten

Secrétaire: H. Beyers (INAMI)

Experts: W. Droogné, O. Gurné

Représentants Groupe bibliographique: G. De Keulenaer, P. Van Royen

Membres CEM: P. Chevalier, F. Sumkay, O. Van de Vloed, J. Voisey

INAMI: A. De Swaef

## ***Groupe bibliographique:***

Vakgroep huisartsgeneeskunde,  
interdisciplinaire gezondheidszorg en geriatrie  
Faculteit Geneeskunde - Universiteit Antwerpen

## ***Préparation pratique***

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervuren 211, 1150 Bruxelles

# Réunion de consensus

27 novembre 2008

## L'usage efficient des médicaments en ambulatoire dans l'insuffisance cardiaque

**Rapport du jury**  
Texte complet (version longue)

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité**  
**Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par Vakgroep huisartsgeneeskunde van de Universiteit Antwerpen), les textes des experts et d'éventuels exemplaires supplémentaires du rapport du jury peuvent être demandés auprès de Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (fax 02/739 77 11, e-mail : [consensus@riziv.fgov.be](mailto:consensus@riziv.fgov.be)). Le rapport du jury peut également être consulté sur le site Web de l'INAMI ([www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be): "Médicaments et autres ..." – "Statistiques et informations scientifiques" - "Réunions de consensus" : <http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/index.htm> ).

## **Composition du jury**

### *Représentants des médecins*

Serge Boulanger (médecin généraliste) Vice-président  
Hugo D'aes (médecin généraliste)  
Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président  
Wilfried Mullens (spécialiste)  
Frank Smeets (médecin généraliste)  
Bert Vaes (médecin généraliste)

### *Représentants des organismes assureurs*

Godfried Niesten  
Dominique Vandiepenbeeck

### *Représentants des pharmaciens*

Nathalie Duquet  
Paul Perdieu

### *Représentants des paramédicaux*

Anne Le Boyer (infirmière)  
Luc Vanhees (Dr en sciences de réhabilitation et kinésithérapie)

### *Représentant du public*

Jan Degeest

### *Secrétariat durant les réunions du jury*

Johan De Haes (INAMI)  
André De Swaef (INAMI)

# Introduction

Le jeudi 27 novembre 2008, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage efficient des médicaments en ambulatoire dans l'insuffisance cardiaque.

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts belges dans ce domaine précis. La présente réunion de consensus est la vingtième de la série et concerne «L'usage efficient des médicaments en ambulatoire dans l'insuffisance cardiaque».

Les sujets des réunions de consensus sont choisis en fonction de l'importance de la pathologie et du coût du traitement y afférent. Le groupe de médicaments utilisés en cas d'insuffisance cardiaque est très étendu et comporte différentes classes thérapeutiques telles que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les  $\beta$ -bloquants, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) et les diurétiques. En 2007, l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités a dépensé 352,1 millions d'euros pour ces médicaments cardiovasculaires. L'indication de ces médicaments dépasse évidemment le cadre de l'insuffisance cardiaque.

L'insuffisance cardiaque est une maladie très fréquente qui touche près de 4 % de la population. Cependant, sa prévalence s'élève à 10 % chez les personnes âgées de plus de 75 ans. Eu égard au vieillissement de la population, il n'est pas étonnant d'observer une recrudescence de l'insuffisance cardiaque. Il existe d'autres raisons tel que le meilleur diagnostic de cette maladie, mais paradoxalement l'amélioration de la survie en cas de maladie coronarienne et après un infarctus du cœur entraîne une augmentation des cas d'insuffisance cardiaque.

## 1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé<sup>1</sup>).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographie, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographie** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medicine*.
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 27 novembre 2008. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographie et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

## 2. Niveaux de preuve (NdP) attribués aux conclusions: GRADE

### High quality of evidence

signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont convergents pour plusieurs études.

### Moderate quality of evidence

signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limitations (serious limitations) ou que plusieurs études trouvent des résultats non convergents.

### Low quality of evidence

signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de très sérieuses limitations (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limitations (serious limitations) et que plusieurs études trouvent des résultats non convergents.

---

<sup>1</sup> Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13  
I.S.B.N. :2-910653-45-5

### 3. Aperçu des questions

Le jury a été invité, après avoir pris connaissance de la revue de littérature et après avoir entendu les experts, à formuler une réponse aux questions suivantes:

- 1) **Quelles sont les populations à risque d'insuffisance cardiaque ?**
- 2) **Quelle est la place d'une approche multidisciplinaire et, en particulier, d'un traitement non pharmacologique de l'insuffisance cardiaque ?**
- 3) **Quelle est la place des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et des  $\beta$ -bloquants ?**
  - Existe-t-il un effet de classe ?
  - Quelle posologie ?
  - Quelles sont les mesures de précaution à prendre pour garantir la sécurité du traitement ?
  - Quelle est la stratégie optimale pour l'utilisation des IECA et des  $\beta$ -bloquants ?
  - Quelle est l'importance d'une titration ?
  - Extrapolation à d'autres groupes de patients (personnes âgées, patients diabétiques, patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, de BPCO ou d'asthme) ?
- 4) **Quelle est la place des sartans ?**
  - Existe-t-il un effet de classe ?
  - Quelle posologie ?
  - Quelles sont les mesures de précaution à prendre pour garantir la sécurité du traitement ?
  - Quel est le rôle des sartans dans l'utilisation des IECA et dans l'intolérance aux IECA ?
  - Quelles sont les populations à risque (en fonction de l'âge et en fonction du degré d'insuffisance cardiaque) ?
- 5) **Quelle est la place de la spironolactone et de l'éplérone ?**
  - Quelle posologie ?
  - Quelles sont les mesures de précaution à prendre pour garantir la sécurité du traitement ?
  - Quelles sont les populations à risque (en fonction de l'âge et en fonction du degré d'insuffisance cardiaque) ?
  - Quelle est la place de l'éplérone dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe 2 ?
- 6) **Quelle est la place des diurétiques et des glycosides digitaliques ?**
  - Quelle est la place des glycosides digitaliques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ?
  - Quand utiliser les diurétiques et comment les doser ?
  - Existe-t-il dans la classe des diurétiques de l'anse une différence entre les divers principes actifs quant à leur utilisation ? De quelle manière doivent-ils être administrés ?
  - Quelle est la place des thiazides dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ?
  - Quelle est la place de l'acétazolamide dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ?
- 7) **Quelle est la place des antagonistes du calcium, nitrates, EPO, hydralazine ?**
  - Y a-t-il des indications / contre-indications pour l'utilisation des antagonistes du calcium dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ?
  - Chez quels patients les nitrates / l'hydralazine sont-ils indiqués ?
  - Quelle est la place de l'EPO dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ?

#### 4. Liste des abréviations utilisées

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensine-converting enzyme
AHA	American Heart Association
A-HeFT	African-American Heart Failure Trial
AINS	Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CEM	Comité d'Evaluation des pratiques médicales en matière de Médicaments
CHARM	Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity
CI	Confidence Interval
CORONA	COntrolled ROsuvastatin multinational study in heart failure
COX-2	Cyclo-OXYgenase-2
CRT	Coronary Resynchronization Therapy
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DIG	Digitalis Investigation Group
dL	Décilitre
EBM	Evidence Based Medecine
ECG	Electrocardiogramme
ELITE II	Losartan Heart Failure Survival Study
EPHESUS	Epleronone Post-acute myocardial infarction Heart Failure Efficacy and SURvival Study
EPO	Erythropoïétine
ESC	European Society of Cardiology
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HF	Heartfailure
ICC	Insuffisance Cardiaque Chronique
IECA	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
K	Potassium
L	Litre
LBBB	Left Bundle Branch Block
mEq	Milliéquivalent
mg	Milligramme
mmol	Millimole
NdP	Niveau de Preuve
ng	Nanogramme
NHF	National Heart Foundation of New Zealand
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NKF	National Kidney Foundation
NT-proBNP	N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PRAISE	Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation
RALES	Randomized ALdactone Evaluation Study
RCT	Randomized Controlled Trial
RED-HF	Reduction of Events with Darbepoetin Alfa in Heart Failure
RRR	Relative Risk Reduction
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	Slow Release



TREAT	Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy
Val-HeFT	Valsartan Heart Failure Trial
V-HeFT	Vasodilator–Heart Failure Trial
XL	Long Acting

## 5. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre belge d'information pharmaceutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).

## 6. Définitions

### ***Incidence*** :<sup>2</sup>

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

*L'incidence cumulée (synonyme : le risque)* est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas de maladies au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

### ***Prévalence*** :<sup>3</sup>

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées.

---

<sup>2</sup> Source: van Driel M. Minerva. Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. 2001

<sup>3</sup> Source: van Driel M. Minerva. Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. 2001

# Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 27 novembre 2008, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

## Introduction

Avant de répondre aux questions posées, le jury désire d'abord faire toute la clarté sur quelques concepts épinglés dans l'examen de littérature et par les experts : définition, épidémiologie, physiopathologie et diagnostic.

## Réflexions à propos de la littérature formulées par les auteurs suite à l'analyse de la littérature

Le jury tient d'abord à formuler quelques réflexions d'ordre général et à signaler des problèmes et/ou difficultés évoqués par les auteurs de l'examen de la littérature.

- De nombreuses études ont été effectuées avec des groupes restreints présentant de surcroît de multiples abandons. Les études dénombrant moins de 100 patients par bras ont été exclues.
- Peu de molécules ont été comparées « head to head ». Ceci est dû au fait que de nouvelles molécules ne cessent de venir grossir le nombre des traitements standards déjà acceptés.
- La méthodologie et les événements cibles des grandes RCT ne sont pas en adéquation, ce qui rend malaisée toute comparaison entre les diverses conclusions et les applications des résultats (exemple : comparer les effets des différents IECA dans plusieurs essais).
- Dans de nombreux essais, l'âge moyen (généralement autour de 60 ans) est nettement inférieur à l'âge moyen des patients souffrant d'insuffisance cardiaque (qui est d'environ 74 ans).
- Il y avait peu de femmes incluses dans la plupart des études (en général, moins de 20%).
- Par ailleurs, mis à part quelques analyses de sous-groupes, peu d'attention est accordée aux diabétiques, aux personnes de peau noire et aux patients souffrant d'insuffisance rénale. Or, les analyses de sous-groupes possèdent généralement un coefficient d'efficacité statistique insuffisant pour pouvoir tirer des conclusions.

## Réflexions du jury à propos des limitations de l'étude de la littérature

Le groupe bibliographie a clairement indiqué les événements cibles (mortalité, qualité de vie avec le score du Minnesota et hospitalisation) et la méthodologie (critères d'inclusion et d'exclusion) qu'il a pris en compte pour répondre aux questions relatives aux preuves contenues dans la littérature médicale à propos de l'insuffisance cardiaque chronique dans le secteur ambulatoire.

Dans la littérature, l'événement cible « qualité de vie », évalué avec le score du Minnesota, est peu ou pas rapporté.

D'autres paramètres pertinents de la qualité de vie, notamment la mesure de la tolérance à l'effort ( $VO_2$ -Max ou test de marche de 6 minutes) qui peuvent avoir un impact important sur la fonctionnalité du patient souffrant d'insuffisance cardiaque chronique, n'ont pas été retenus en tant qu'événements cibles dans l'étude de la littérature.

Par ailleurs, se pose également la question de savoir si, dans la décision de recourir à un traitement médicamenteux pour le patient souffrant d'insuffisance cardiaque, la littérature ne néglige pas un élément essentiel, en particulier la qualité de vie ou la fonctionnalité.

## Définition de l'insuffisance cardiaque

De nombreuses définitions de l'insuffisance cardiaque ont été utilisées, étant donné la complexité de ce syndrome clinique et ses multiples facettes.

La plus simple est certainement d'exprimer l'insuffisance cardiaque comme une situation où le cœur est incapable de maintenir un débit cardiaque adéquat ou de se remplir efficacement pour faire face aux besoins métaboliques de l'organisme et au retour veineux.

Selon les dernières orientations de l'European Society of Cardiology (ESC), l'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique qui se caractérise par trois éléments :

- Symptômes de l'insuffisance cardiaque : dyspnée au repos ou à l'effort, fatigue, œdème des chevilles.
- ET
- Symptômes caractéristiques de l'insuffisance cardiaque : tachycardie, tachypnée, crépitations, épanchement pleural, élévation de la pression veineuse centrale, œdèmes périphériques, hépatomégalie.
- ET
- Preuves objectives d'une anomalie structurelle ou fonctionnelle du cœur au repos : cardiomégalie, troisième bruit du cœur, souffles cardiaques, anomalie constatée à l'échographie, élévation des peptides natriurétiques.

Une réponse clinique au traitement médicamenteux ne suffit pas pour diagnostiquer l'insuffisance cardiaque, mais peut aider à poser le diagnostic si celui-ci reste équivoque après des examens complémentaires.

La définition de l'insuffisance cardiaque manque de clarté. On utilise mal les différents termes (comme par exemple, « aiguë » vs « chronique »), et souvent un même vocable est utilisé dans un autre contexte (comme par exemple, « aiguë » pour parler de la sévérité ou de l'apparition récente (« recent onset »). Dans ses guidelines les plus récentes, la ESC propose dès lors une nouvelle classification :

- New onset (apparition récente) : premier épisode -> début aigu ou lent
- Transient (temporaire) -> récurrente ou épisodique
- Chronique : persistante -> stable, en augmentation ou avec décompensation

L'insuffisance cardiaque peut être relativement asymptomatique puis selon l'évolution, devenir symptomatique et ainsi d'abord apparaître lors d'effort plus ou moins important. Dans les cas plus sévères, la symptomatologie est déjà présente au repos. La classification fonctionnelle, de la New York Heart Association (NYHA) est proposée. Elle comporte quatre classes:

*Classe 1:* Patient porteur d'une cardiopathie sans limitation de l'activité physique. Une activité physique normale n'entraîne pas de fatigue excessive, de palpitations, de dyspnée ou d'angor.

*Classe 2:* Patient dont la cardiopathie entraîne une limitation modérée de l'activité physique, sans gêne au repos. Une activité physique normale est responsable d'une fatigue, de palpitations, d'une dyspnée ou d'un angor.

*Classe 3:* Patient dont la cardiopathie entraîne une limitation marquée de l'activité physique, sans gêne au repos. Une activité physique légère est responsable d'une fatigue, de palpitations, d'une dyspnée ou d'un angor.

*Classe 4:* Patient dont la cardiopathie empêche toute activité physique. Des signes d'une décompensation cardiaque ou d'une maladie coronaire peuvent exister même au repos. La moindre activité physique peut aggraver les sensations désagréables.

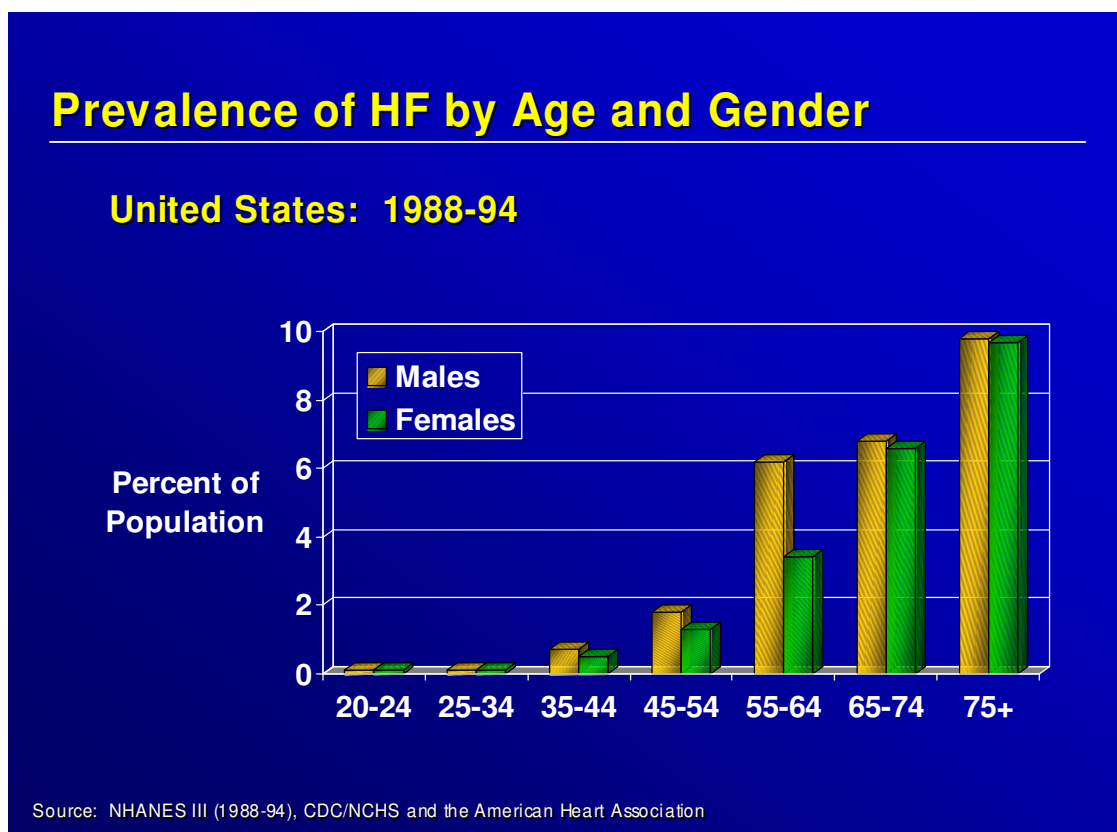
## Épidémiologie

L'insuffisance cardiaque est une pathologie relativement fréquente dont la prévalence est d'environ 4% de la population. On considère dans ce chiffre que la prévalence de la dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique est semblable à celle de l'insuffisance cardiaque symptomatique. Il n'existe pas de données belges valables, mais on estime qu'au niveau des pays européens, cela représenterait 15 millions de patients. Toutefois, la prévalence de l'insuffisance cardiaque s'élève fortement à partir de 75 ans. Entre 70 et 80 ans, la prévalence de l'insuffisance cardiaque se situe entre 10 et 20%. L'étude de Rotterdam<sup>4</sup> a mis en évidence une prévalence de 13% dans la tranche d'âge 75-84 ans.

Dans les groupes d'âge plus jeunes (prévalence de l'étude de Rotterdam : 0,7% chez les personnes de 55 à 64 ans et 2,7% dans le groupe des 65 à 74 ans), l'insuffisance cardiaque est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, en raison de l'incidence supérieure des maladies coronariennes chez le sujet masculin. Cela étant, à un âge plus avancé, cette différence entre les deux sexes disparaît et l'insuffisance cardiaque est aussi fréquente chez les femmes que chez les hommes.

La Figure 1 représente graphiquement de manière parlante les chiffres de prévalence américains (1988-1994) de l'insuffisance cardiaque, en fonction de l'âge et du sexe. Les chiffres pour la Belgique font défaut.

Figure 1.



<sup>4</sup> Mosterd A, Hoes, AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE. Prevalence of heart Failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. Eur Heart J 1999; 20: 447-55

Une autre référence fournit les chiffres suivants :

**Prévalence de l'insuffisance cardiaque chez l'adulte, dernières données annuelles disponibles.  
Comparaison des études britanniques**

Étude	Localisation	HOMMES		FEMMES	
		Groupe d'âge	Prévalence %	Groupe d'âge	Prévalence %
General Practice Study (Majeed et al, 2005)	Kent, Surrey and Sussex, 2002/03	0-34	0,0	0-34	0,0
		35-44	0,0	35-44	0,0
		45-54	0,1	45-54	0,1
		55-64	0,6	55-64	0,3
		65-74	2,4	65-74	1,5
		75-84	6,8	75-84	6,1
		85+	12,6	85+	12,5
	Tous âges	0,7	Tous âges	1,0	
Heart of England Screening Study (Davies et al, 2001)	West Midlands, 1995/99	45-54	0,3	45-54	0,0
		55-64	2,7	55-64	0,9
		65-74	4,2	65-74	1,7
		75-84	7,3	75-84	6,6
		85+	22,0	85+	12,0
Key Health Statistics from General Practice (Office for National Statistics, 2000)	England and Wales, 1998	45-54	0,3	45-54	0,2
		55-64	1,4	55-64	0,9
		65-74	4,5	65-74	3,6
		75-84	10,9	75-84	9,9

Small General Practice Study (Mair et al, 1996)	Liverpool, 1994	55-64	2,7	55-64	1,2
		65-74	5,3	65-74	5,1
		75+	10,4	75+	13,3
WHO MONICA Project (McDonagh et al, 1997)	Glasgow, 1992	55-64	2,5	55-64	2,0
		65-74	3,2	65-74	3,6
4th National Study of Morbidity Statistics from General Practice (Royal College of General Practitioners, 1995)	England and Wales, 1991/92	45-64	0,5	45-64	0,4
		65-74	3,2	65-74	2,3
		75-84	8,0	75-84	7,1

*Notes:* Consulter les sources pour les détails méthodologiques.

*Source:* Majeed A, Williams J, de Lusignan S, Chan T (2005) Management of heart failure in primary care after implementation of the National Service Framework for Coronary Heart Disease: a cross-sectional study. *Public Health* 119: 105-111.

Royal College of General Practitioners, the Office of Population Censuses and Surveys and the Department of Health (1995) Morbidity Statistics from General Practice, Fourth National Study 1991-1992. HMSO: London.

Mair FS, Crowley T, Bundred P (1996) Prevalence, aetiology and management of heart failure in general practice. *British Journal of General Practice*; 46: 77-79.

McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJV (1997) Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *The Lancet* 350: 829-833.

*Office for National Statistics (2000) Key Health Statistics from General Practice. The Stationery Office: London. Davies MK, Hobbs FDR, Davis RC, Kenkre JE, Roalfe AK, Hare R, Wosornu D, Lancashire RJ (2001) Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. The Lancet 358:439-444.*



[www.heartstats.org](http://www.heartstats.org)



Selon NHG-standard<sup>5</sup> (Nederlands Huisartsen Genootschap), l'incidence de l'insuffisance cardiaque est actuellement croissante (l'incidence annuelle pour 1000 est de 2,4 pour les hommes et de 3,0 pour les femmes). Elle est liée non seulement au vieillissement de la population, ce qui se traduit également par un plus grand nombre de patients atteints d'une maladie coronarienne ou d'une hypertension artérielle, mais liée également, de façon un peu paradoxale a priori, à une survie accrue des patients après un syndrome coronarien aigu ou après un infarctus du myocarde. L'amélioration des techniques de diagnostic pourrait également jouer un rôle par un dépistage accru de ces patients.

## Coût

L'insuffisance cardiaque représente actuellement 1 à 2 % du budget des soins de santé. Il y a donc à côté du défi médical un défi économique auquel le système de santé va devoir faire face. On estime que deux tiers du coût des soins de l'insuffisance cardiaque sont liés aux hospitalisations de ces patients, d'où l'importance d'une prise en charge optimale qui doit permettre au patient de rester à domicile. Ces patients sont atteints d'une pathologie chronique et le taux de réadmission est particulièrement élevé après une première hospitalisation.

Les Figures 2 et 3 ci-dessous (Pays-Bas 1988, Royaume-Uni 2000) représentent de manière schématique le coût de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Le jury n'a pas vu de chiffres relatifs à la Belgique.

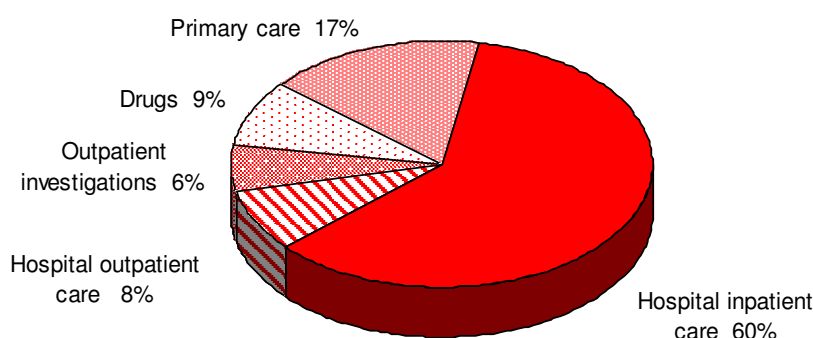
Figure 2.



<sup>5</sup> <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M51/start.htm>

La Figure 3 présente des chiffres plus récents qui sont semblables à ceux de la Figure 2. Ces chiffres ne se limitent pas au coût de l'insuffisance cardiaque chronique.

### Costs of heart failure to the National Health Service, 2000, UK



BHF Coronary Heart Disease Statistics:  
Heart Failure Supplement (2002)

[www.heartstats.org](http://www.heartstats.org)



## Physiopathologie

De façon classique, l'insuffisance cardiaque peut être causée par une anomalie de la fonction systolique, c'est-à-dire de la contraction du cœur. Elle peut être aussi causée par une anomalie de la fonction diastolique du cœur, c'est-à-dire de son remplissage. Actuellement, on préfère utiliser le terme d'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée plutôt que de parler d'insuffisance cardiaque diastolique.

Cette distinction est relativement arbitraire car, d'une part, ces deux anomalies peuvent souvent coexister et, d'autre part, on peut même se poser la question de savoir si ces deux anomalies ne sont pas l'expression d'une même pathologie, d'un continuum où différents facteurs comme l'âge, le diabète, l'hypertension artérielle ou encore d'autres facteurs moduleraient différemment le processus.

En fait, si la prévalence de l'insuffisance cardiaque est plus élevée chez les patients âgés, on constate que chez ces patients âgés, elle est plus souvent liée à une dysfonction diastolique. Chez les patients plus jeunes, la dysfonction systolique est la cause principale.

On sait maintenant que le pronostic de l'insuffisance cardiaque avec une fonction ventriculaire gauche préservée est pratiquement aussi mauvais, en termes de survie et de ré-hospitalisation, que celui des patients avec une fonction ventriculaire gauche diminuée.

## Diagnostic

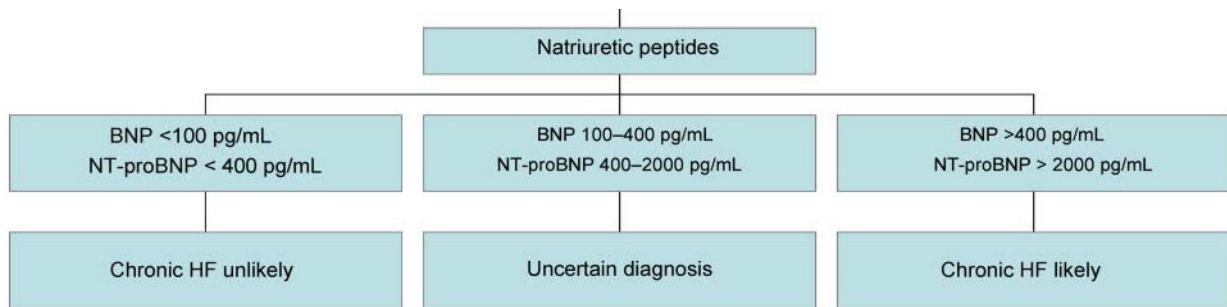
Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque est souvent malaisé, surtout à un âge avancé lorsque de multiples co-morbidités sont présentes et qu'il existe fréquemment plusieurs autres causes potentielles à la dyspnée, à la fatigue ou à l'œdème de la cheville.

L'évaluation des patients, comme toujours en médecine, se fait à partir de l'histoire du patient et de son examen clinique. À partir de là, le clinicien peut s'aider de certains tests diagnostiques préliminaires comme un examen biologique, une radiographie de thorax ou encore un électrocardiogramme (ECG). Ce dernier, il faut le rappeler, est un examen de base qui possède une excellente valeur prédictive négative, c'est-à-dire que s'il est normal, la probabilité que le patient ait une insuffisance cardiaque est faible.

La seconde étape était classiquement de procéder à une imagerie, pour objectiver le problème. Bien que différentes techniques puissent être utilisées à cet effet, l'échographie cardiaque occupe ici une place de choix. Facilement accessible et relativement peu onéreuse, elle donne une information assez complète sur la fonction cardiaque mais également sur d'autres aspects, comme par exemple un problème valvulaire éventuel.

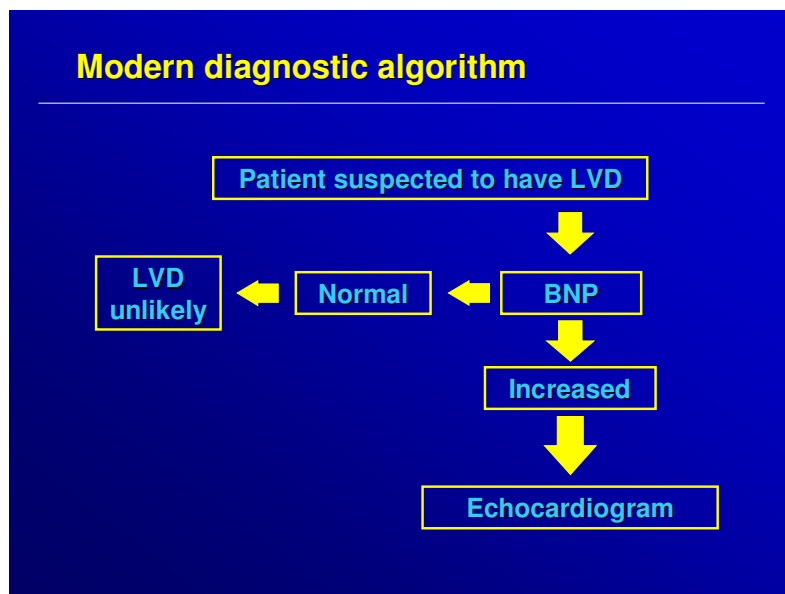
Depuis plusieurs années, l'approche diagnostique est aidée par le dosage du Brain Natriuretic Peptide (BNP) ou NT-pro BNP. C'est un petit peptide qui est libéré par le ventricule en cas de tension pariétale trop élevée, c'est-à-dire en cas d'insuffisance de ce ventricule entraînant des pressions de remplissage élevées. Le dosage du BNP n'est toujours pas remboursé en Belgique alors que plusieurs études ont validé sa valeur diagnostique. En effet sa valeur prédictive négative est excellente. En d'autres termes, si son dosage est normal, alors il faut penser à un autre diagnostic que celui de l'insuffisance cardiaque.

Figure 4



Son dosage biologique présente certaines limitations : les valeurs apparaissent plus basses dans l'obésité et plus élevées en cas de patients âgés ou en cas d'insuffisance rénale ou de fibrillation auriculaire. Néanmoins, son utilité a été reconnue dans tous les guidelines internationaux. La société Européenne de cardiologie, dans ses derniers guidelines entre autres, recommande son emploi dans la démarche diagnostique.

Figure 5.



Un autre grand progrès sur le plan diagnostique, et en particulier au niveau de l'évaluation de la fonction diastolique, a été obtenu grâce à l'échographie cardiaque associée au Doppler. Son utilisation au niveau de la valve mitrale est connue depuis longtemps mais devait faire face à l'interférence entre la fonction diastolique et les pressions de remplissage. Actuellement, l'écho doppler permet une analyse beaucoup plus fine de la fonction diastolique et des pressions de remplissage. Cela explique pourquoi l'échographie cardiaque est devenue incontournable dans le bilan de l'insuffisance cardiaque.

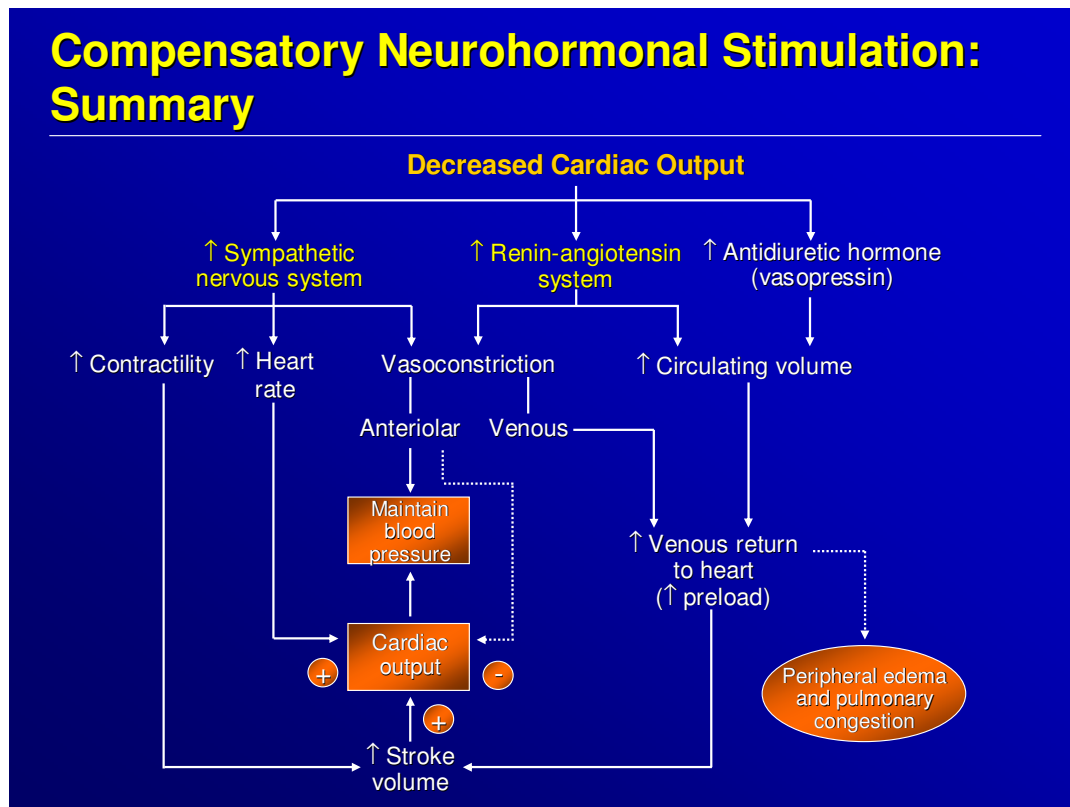
# 1. Quelles sont les populations à risque d'insuffisance cardiaque ?

## Étiologie de l'insuffisance cardiaque

Dans nos régions, la cause la plus fréquente de dysfonction systolique est certainement la pathologie coronarienne qui représente 60 à 70 % des cas. L'hypertension artérielle, des maladies infectieuses comme les myocardites virales, des toxiques comme l'alcool ou l'adriamycine (médication utilisée en chimiothérapie), des atteintes valvulaires, certains troubles du rythme sont des causes moins fréquentes. Dans un nombre non négligeable de cas, on ne trouve pas d'étiologie et on parle alors de cardiomyopathie dilatée idiopathique.

Au début de la maladie, le cœur va essayer de s'adapter en se dilatant (remodelling). On va également observer comme mécanisme adaptatif, une activation des systèmes neuro-hormonaux, en particulier le système rénine-angiotensine-aldostérone et le système sympathique. Ces mécanismes qui au départ sont adaptatifs deviennent par la suite délétères. C'est pour agir à ce niveau que les médicaments de l'insuffisance cardiaque sont utilisés.

Figure 6.



L'insuffisance cardiaque à fonction ventriculaire gauche systolique préservée est souvent favorisée par des facteurs comme l'âge, l'hypertension, le diabète. Elle est plus fréquente chez la femme.

Selon les guidelines de la Société Européenne de Cardiologie, les maladies coronariennes sont responsables de ± 70% des cas d'insuffisance cardiaque, de 10% des atteintes valvulaires et de 10% des cardiomyopathies chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque systolique.

## Populations à risque pour l'insuffisance cardiaque

Sur base des données de la littérature, le jury est parvenu à la conclusion que les groupes suivants constituent une population à risque pour l'insuffisance cardiaque :

- Patients ayant des antécédents de maladie coronarienne : infarctus myocardique, pontage, angine de poitrine
- Patients souffrant d'atteinte valvulaire
- Patients souffrant de cardiomyopathie familiale/génétique ou non familiale/non génétique
- Patients souffrant d'hypertension artérielle
- Patients diabétiques
- Patients âgés
- Patients présentant des troubles endocriniens tels que les troubles thyroïdiens, le syndrome de Cushing,...
- Patients présentant des troubles du rythme cardiaque : fibrillation auriculaire, bloc de branche gauche (LBBB - Left Bundle Branch Block),...
- Patients souffrant d'insuffisance rénale
- Patients traités par certains antagonistes du calcium ou anti-arythmiques, chimiothérapie
- Patients alcooliques ou patients dépendants d'autres substances comme la cocaïne
- Patients présentant des problèmes nutritionnels : obésité, cachexie
- Patients souffrant d'affections infiltrantes : sarcoïdose, hémochromatose,...
- Patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- Patients présentant des apnées du sommeil
- Patients avec des polyopathologies et qui, au cours d'une pathologie intercurrente, passent en insuffisance cardiaque (surinfection).

## 2. Quelle est la place d'une approche multidisciplinaire et, en particulier, d'un traitement non pharmacologique de l'insuffisance cardiaque ?

De nombreux pays européens consacrent environ 2% de leur budget en soins de santé au traitement de l'insuffisance cardiaque. Quelque 70% de cette somme concerne les hospitalisations (Dickstein 2008, Stewart 2005). Cependant, il est fréquent que l'optimisation du traitement ne soit pas obtenue avec des soins de première ou de deuxième ligne, même pas durant une hospitalisation. De surcroît, le planning de sortie et le suivi post-hospitalisation ne sont pas toujours efficaces, avec à la clé, un soutien insuffisant des patients, un traitement sous-optimal, un manque d'observance thérapeutique, une identification malaisée des symptômes, etc. Ces facteurs sont considérés comme responsables de plus d'un tiers des réadmissions après une première hospitalisation (Dickstein 2008, van der Wal 2005). Le traitement multidisciplinaire non pharmacologique a pour but d'améliorer la mortalité, le degré de réadmission et la fonctionnalité des patients souffrant d'insuffisance cardiaque, grâce à un suivi structuré, une optimisation du traitement médical, de l'exercice physique, un appui psychosocial et un accès rapide aux professionnels des soins de santé.

On peut distinguer deux types de programmes multidisciplinaires : les programmes de soins de l'insuffisance cardiaque et les programmes multidisciplinaires de revalidation.

Au départ, **les programmes de soins ou de prise en charge de l'insuffisance cardiaque** étaient surtout développés dans les pays anglo-saxons. Récemment, l'ESC a publié ses guidelines 2008 pour l'insuffisance cardiaque (Dickstein 2008). Le contenu et la structure de la prise en charge multidisciplinaire ou des programmes de soins de l'insuffisance cardiaque varient fortement dans les différents pays européens, les systèmes de santé étant conçus pour être en adéquation avec les besoins locaux. Les équipes multidisciplinaires peuvent être constituées des spécialistes suivants : personnel infirmier spécialisé en insuffisance cardiaque, cardiologues, médecins généralistes, kinésithérapeutes, nutritionnistes, personnel infirmier social, psychologues, gériatres et autres professionnels des soins de santé (Yu 2006). La plupart des programmes se concentrent sur les insuffisants cardiaques symptomatiques et hospitalisés, car ce sont eux qui présentent le pronostic le plus pessimiste et le risque le plus élevé de réadmission.

Pour de tels programmes, on préconise les volets suivants<sup>6</sup>:

- Prise en charge multidisciplinaire, souvent sous la houlette de personnel infirmier spécialisé en insuffisance cardiaque, en collaboration avec les médecins et les autres prestataires de soins.
- Premier contact durant l'hospitalisation, suivi rapide après la sortie grâce à des visites à l'hôpital et à domicile, contact téléphonique et surveillance à distance.
- Prise en charge ciblée des patients symptomatiques à haut risque.
- Accès rapide aux soins de santé (par contact téléphonique, surveillance et suivi à distance).
- Accès rapide aux soins de santé pendant les épisodes de décompensation.
- Prise en charge médicale optimale.
- Accès à des possibilités thérapeutiques de pointe.
- Éducation des patients digne de ce nom, avec une attention toute particulière pour l'observance thérapeutique et l'auto-contrôle/self-care management.
- Implication du patient dans la surveillance des symptômes et recours flexible aux diurétiques.
- Soutien psychosocial au patient, à sa famille et/ou aux soignants.

<sup>6</sup> ESC guidelines (ref: Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology, developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). European Heart Journal 2008; 29: 2388-2442) table 32, p2432.

Plusieurs méta-analyses portant sur plus de 8.000 patients ont évalué l'effet de la prise en charge multidisciplinaire, souvent dirigée par du personnel infirmier spécialisé en insuffisance cardiaque et comprenant: un suivi de plus longue durée, une éducation du patient et une optimisation du traitement médical. Ces méta-analyses montrent une diminution des hospitalisations concernées de 16 à 21%. Un impact significatif sur la mortalité a également été mis en évidence (Dickstein 2008). Une récente étude multicentrique de grande envergure s'est intéressée à l'effet de l'éducation et d'un programme de soutien intensif par du personnel infirmier spécialisé en insuffisance cardiaque, en plus de consultations fréquentes chez le cardiologue. Cette étude n'a montré aucune réduction de l'événement cible combiné hospitalisations pour insuffisance cardiaque et mortalité. Dans le groupe actif, la durée de l'hospitalisation était toutefois réduite (Jaarsma 2008).

Les programmes de gestion de l'insuffisance cardiaque sont probablement efficaces puisqu'ils réduisent le nombre de réadmissions et la durée des hospitalisations et qu'ils peuvent de surcroît être mis sur pied avec un budget relativement modeste (McAlister 2004).

Les directives 2008 de l'ESC (Dickstein 2008) préconisent des programmes de gestion de l'insuffisance cardiaque pour les patients insuffisants cardiaques ayant été hospitalisés récemment, de même que pour les autres patients à haut risque (Classe de recommandation A, NdP A).

**Observations de l'expert :** Pour l'heure, nous ne savons pas encore avec certitude quel est le modèle de soins optimal pour l'insuffisance cardiaque. A ce propos, il semble que les programmes intra-muros et à domicile possèdent une efficacité équivalente (Gohler 2006). L'encadrement à distance des patients insuffisants cardiaques, grâce à des contacts téléphoniques ou à des systèmes de télésurveillance (aux fins du suivi des dispositifs, du rythme cardiaque, de la pression artérielle, du poids corporel, etc.), bénéficie d'un intérêt croissant. Une récente méta-analyse de 14 études randomisées ayant enrôlé 4.264 patients, a montré que cette approche (suivi téléphonique structuré et/ou télésurveillance) allait de pair avec une réduction de 21% des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (95% CI 11%-31%) et une diminution de 20% de la mortalité (95% CI 8%-31%) (Clark 2007).

En 1992, le groupe de travail « revalidation cardiaque » de la Société européenne de cardiologie a défini **la revalidation cardiaque multidisciplinaire** en tant que : « La somme des interventions requises pour garantir des conditions physiques, psychologiques et sociales optimales, de sorte que les patients souffrant de cardiopathie chronique ou subaiguë puissent, grâce à leurs efforts, préserver ou retrouver une place aussi normale que possible dans la collectivité ». Les membres de l'équipe multidisciplinaire sont le cardiologue/médecin revalidateur, le kinésithérapeute, l'assistant social, le psychologue et le nutritionniste. Les composantes essentielles de la revalidation cardiaque multidisciplinaire dans l'insuffisance cardiaque ont été fixées dans le tableau ci-dessous par le groupe de travail revalidation cardiaque de la ESC (Gianuzzi 2005) :

Composantes essentielles de la revalidation cardiaque dans l'insuffisance cardiaque chronique (ICC) :

- Évaluation clinique de base et stratification du risque
- Traitement des facteurs de causalité de l'insuffisance cardiaque (hypertension artérielle, maladie coronarienne, fibrillation auriculaire et cardiopathie valvulaire) et rectification des facteurs déclenchant (non-observance thérapeutique, prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) et d'inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2, utilisation de décongestionnants pour le nez, embolie pulmonaire, indiscretion alimentaire, inactivité, hyperthyroïdisme).
- Traitement pharmacologique optimal dans le respect des guidelines nationaux et internationaux.
- Gestion des pathologies associées à l'insuffisance cardiaque et des co-morbidités concurrentes.
- Mise en œuvre d'un programme continu d'activité physique et d'entraînement physique.
- Conseils et éducation : mode de vie, recommandations nutritionnelles, problèmes sexuels et stratégies d'adaptation, médicaments, autocontrôle, pronostic.
- Soutien psychologique.
- Planification d'un continuum de soins grâce à une liaison efficace et organisée entre l'hôpital et le domicile.

A l'exception de l'entraînement physique, le contenu des programmes de soins de l'insuffisance cardiaque et des programmes multidisciplinaires de revalidation sont très semblables. Dans ce contexte, une éducation correcte de l'insuffisant cardiaque est cruciale.

## Rôle de l'entraînement physique dans la revalidation multidisciplinaire

L'inactivité physique est fréquente chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque symptomatique et favorise la progression de la maladie. Un entraînement en résistance ou d'endurance régulier, pratiqué au départ sous surveillance, améliore le contrôle autonome en augmentant le tonus vagal et en diminuant l'activité sympathique, augmente la force musculaire, améliore la capacité vasodilatatrice et le dysfonctionnement endothélial, et diminue le stress oxydatif. Plusieurs revues systématiques de la littérature et méta-analyses de plusieurs études de petite envergure ont montré que le conditionnement physique via un entraînement physique, comparé à la prise en charge habituelle seule, réduit la mortalité et les hospitalisations et induit une amélioration de la tolérance à l'effort et de la qualité de vie. Les programmes de revalidation cardiaque dans la foulée d'un épisode cardiovasculaire ou de décompensation constituent une option thérapeutique efficace pour les insuffisants cardiaques (Dickstein 2008, Graham 2007, Piepoli 1998, Smart 2004, Piepoli 2004, Rees 2004)

### Guidelines 2008 de la ESC (Dickstein 2008)

- Une activité physique régulière et modérée, pratiquée quotidiennement, est recommandée à tous les patients souffrant d'insuffisance cardiaque (classe de recommandation I, NdP B)
- L'entraînement physique est conseillé, dans le cas où il est disponible, à tous les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique stable. Il n'existe aucune preuve selon laquelle il faudrait limiter l'entraînement physique à certains sous-groupes de patients souffrant d'insuffisance cardiaque (étiologie, classe NYHA, Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) ou médicaments). (Classe de recommandation I, NdP A)

### Conclusion du jury

L'expert et le jury font remarquer qu'en Belgique, des programmes de soins multidisciplinaires (mis sur pied à l'initiative des hôpitaux) pour l'insuffisance cardiaque et des centres agréés de revalidation cardiaque coexistent sur des sites communs. L'activité spécifique du personnel infirmier dans les programmes de soins, qui n'est pas prévue dans l'agrément d'une équipe de revalidation cardiaque, est essentielle dans la phase de transition entre les soins spécialisés et la prise en charge par la première ligne.

Le financement de ce personnel infirmier dans les programmes de soins multidisciplinaires devrait idéalement être prévu en Belgique.

L'information dispensée par les médecins, les pharmaciens et le personnel infirmier à propos des médicaments devrait faire partie intégrante de l'information des patients.

A l'heure actuelle, le remboursement de la revalidation cardiaque multidisciplinaire en ambulatoire pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique n'est possible qu'après une demande de revalidation et un traitement de revalidation durant l'hospitalisation, dans un centre agréé de revalidation cardiaque. La revalidation en ambulatoire dans un tel centre doit pouvoir être entamée sans y assortir l'exigence d'une hospitalisation.

A noter que les programmes de soins multidisciplinaires sont essentiellement ciblés sur les patients insuffisants cardiaques à haut risque et hospitalisés. Les soins et la prise en charge à long terme des insuffisants cardiaques après leur hospitalisation exigent davantage d'attention, en étroite collaboration entre la première et la deuxième ligne (trajet de soins).

Par ailleurs, l'intervention financière pour des activités de revalidation multidisciplinaires en ambulatoire est limitée dans le temps (à un maximum de 45 séances en ambulatoire). Par la suite, le patient doit avoir la possibilité de poursuivre cette revalidation avec la première ligne. S'agissant de l'aspect activité physique et entraînement adaptés, à l'heure actuelle, la nomenclature actuelle ne prévoit rien en matière de revalidation ou de kinésithérapie. La reconnaissance de l'insuffisance cardiaque en tant que **pathologie F** doit être étudiée, de sorte que le traitement par des kinésithérapeutes qualifiés puisse être effectué en soins à domicile.



### 3. Quelle est la place des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et des $\beta$ -bloquants?

- Existe-t-il un effet de classe ?
- Quelle posologie?
- Quelles sont les mesures de précaution à prendre pour garantir la sécurité du traitement ?
- Quelle est la stratégie optimale pour l'utilisation des IECA et des  $\beta$ -bloquants?
- Quelle est l'importance d'une titration ?
- Extrapolation à d'autres groupes de patients (personnes âgées, patients diabétiques, patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, de BPCO ou d'asthme) ?

#### 3.1. IECA

##### 3.1.1. Données extraites des guidelines

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Management of chronic heart failure

ESC: Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure

NICE: Chronic Heart Failure

ACC/AHA: American College of Cardiology/ American Heart Association

NHF Australia/New Zealand: Guidelines for the prevention, detection and management of CHF

NHG: Standaard Hartfalen

Dans l'ensemble, les conclusions des guidelines sont très convergentes.

Dans tous les guidelines analysés, toutes les personnes appartenant aux quatre classes de la NYHA pour cause de dysfonctionnement ventriculaire gauche, doivent être traitées avec un IECA – a fortiori si la FEVG est inférieure à 40-45 % (ESC-NHF) (NdP A).

Pour le guideline NICE, il est recommandé d'entamer le traitement avec un IECA avant d'introduire un  $\beta$ -bloquant (NdP A). Il est préférable d'augmenter la posologie toutes les deux semaines, jusqu'à arriver à la dose la PLUS EFFICACE, comme l'a démontré la RCT de grande envergure. Il ne faut pas se contenter d'un dosage qui améliore seulement les symptômes (ESC-NICE-NHF) (NdP A-C)

Il convient de contrôler la fonction rénale (créatinine, urée, électrolytes) avant le début du traitement puis 1 à 2 semaines après chaque adaptation de la posologie et ensuite, tous les 3 à 6 mois, et aussi surtout après l'adjonction d'un antagoniste de l'aldostérone ou un sartan (ESC, NICE).

Le guideline du NHG recommande d'arrêter les diurétiques un jour avant l'introduction d'un IECA.

##### 3.1.2. Existe-t-il un effet de classe?

###### 3.1.2.1 Données provenant de la littérature

Les IECA occupent une place essentielle dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. En effet, de l'ensemble de la littérature sélectionnée, il ressort que les IECA réduisent de façon significative le taux de mortalité et le nombre d'hospitalisation dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. (NdP A).

###### 3.1.2.2. Données apportées par les experts

Sur base des données disponibles, il n'y a pas d'argument permettant de faire une différence en termes d'efficacité clinique et de sécurité d'emploi entre les différents IECA disponibles dans l'insuffisance cardiaque.

La préférence va aux médicaments validés dans les RCT.

### 3.1.2.3 Conclusion du jury

Sur base des preuves existantes, le jury se rallie au point de vue de l'expert, à savoir qu'il n'existe pas d'argument justifiant de faire la distinction entre les différents IECA et considère dès lors qu'il existe un effet de classe : un IECA constitue le premier choix dans toutes les formes d'insuffisance cardiaque.

### 3.1.3. Quelle posologie ?

#### 3.1.3.1 Données provenant de la littérature

Il faut s'efforcer d'atteindre la dose considérée comme efficace dans les études cliniques - Doses visées : enalapril 20 mg, ramipril 10 mg, captopril 150 mg, lisinopril 20 mg, perindopril 4 mg. Il n'est pas souhaitable de se contenter de la dose qui atténue les symptômes. Ces doses optimales sont également rentables par comparaison avec des doses inférieures (NdP B).

#### 3.1.3.2. Données apportées par les experts

Les experts préconisent de commencer par une faible dose d'IECA comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Par ailleurs, en ambulatoire, il convient d'augmenter la dose toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à atteindre la dose optimale recommandée dans la RCT (voir plus haut et aussi le tableau ci-dessous).

#### 3.1.3.3. Conclusion du jury

Compte tenu des preuves existantes, le jury se rallie pleinement à l'avis des experts et résume les posologies dans le tableau ci-dessous.

La préférence va aux médicaments validés dans les RCT.

Principe actif	Posologie initiale dans la décompensation	Dose visée dans la décompensation
ENALAPRIL	2,5 mg/jour	20 mg/jour (1 à 2 prises)
RAMIPRIL	1,25 mg/jour	10 mg/jour
CAPTOPRIL	6,25 mg/jour (1 à 3 prises)	3 x 50 mg/jour
LISINOPRIL	2,5 mg/jour (1 prise)	20 mg/jour (1 prise)
PERINDOPRIL	2 mg/jour (1 prise)	4 mg/jour (1 prise)

### 3.1.4. Quelles sont les mesures de précaution à prendre pour garantir la sécurité du traitement ?

#### 3.1.4.1. Données apportées par les experts

Les experts déclarent qu'il convient d'abord de tenir compte des contre-indications suivantes aux IECA:

- antécédents d'angio-œdème ;
- sténose aortique sévère ;
- sténose bilatérale des artères rénales ;
- insuffisance rénale sévère, créatinine > 2,5 mg/dL ;
- potassium sérique > 5 mmol/L.

Par ailleurs, lors de la prescription d'un IECA, il importe de respecter les mesures de précaution suivantes :

- avant d'initier le traitement, mesure de la fonction rénale et dosage du potassium ;
- surveillance de la fonction rénale et du potassium sérique, 1 à 2 semaines après le début du traitement ;
- en ambulatoire, augmentation de la posologie toutes les 2 à 4 semaines ;
- la dose optimale visée est celle utilisée dans la RCT.

En même temps, il importe d'être attentif aux effets indésirables potentiels des IECA :

- détérioration de la fonction rénale;
- hyperkaliémie;
- hypotension symptomatique;
- toux (attention à la décompensation latente);
- en cas d'intolérance (par exemple l'hypotension orthostatique) et/ou de problèmes de fonction rénale/d'électrolytes, toujours soupçonner une hypovolémie, une prise d'AINS.

#### 3.1.4.2. Conclusion du jury

Le jury se rallie complètement à l'avis des experts.

### 3.1.5. Extrapolation à d'autres groupes de patients (personnes âgées, patients diabétiques, patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, de BPCO ou d'asthme) ?

#### 3.1.5.1. Avis des experts

**Seniors** : Voir ci-dessus. Les personnes âgées ne constituent pas une exception par rapport aux « jeunes ». Comme c'est le cas pour toutes les personnes de toutes les classes NYHA d'insuffisance cardiaque due à un dysfonctionnement du ventricule gauche, les seniors doivent eux aussi être traités avec un IECA. Toutefois, dans leur cas, les adaptations de la posologie doivent être plus progressives, avec toutes les précautions d'usage.

**Diabète**: En cas d'insuffisance cardiaque chez un diabétique, l'IECA représente une indication absolue, sauf en cas d'intolérance ou de contre-indication.

**Insuffisance rénale chronique**: Voir ci-dessus. Les mesures de précaution devront être respectées encore plus scrupuleusement :

- Évaluation de la fonction rénale et dosage du potassium avant le début du traitement ;
- Contrôle de la fonction rénale et du potassium sérique 1 à 2 semaines après le début du traitement ;
- En ambulatoire, adaptation de la dose toutes les 2 à 4 semaines ;
- La dose visée est celle utilisée dans les RCT.

**BPCO**: Pas de contre-indication à l'utilisation des IECA.

**Asthme**: Pas de contre-indication à l'utilisation des IECA.

#### 3.1.5.2. Conclusion du jury

Face aux preuves et à l'unanimité existantes, le jury se rallie complètement aux conseils des experts.

### 3.1.6. Conclusion du jury sur l'utilisation des IECA

- Toutes les personnes de toutes les classes NYHA pour cause de dysfonctionnement ventriculaire gauche doivent être traitées avec un IECA – a fortiori si la FEVG est inférieure à 40-45 % (ESC-NHF) (NdP A).
- Pour la guideline NICE, il est préférable de commencer le traitement avec un IECA avant d'introduire un  $\beta$ -bloquant (NdP A).
- Il vaut mieux augmenter la posologie toutes les deux semaines, jusqu'à arriver à la dose la plus efficace, comme l'a montré une RCT de grande envergure, sans se contenter d'un dosage qui améliore les symptômes (ESC-NICE-NHF) (NdP A-C)

## 3.2. $\beta$ -bloquants

### 3.2.1. Données extraites des guidelines

Tous les guidelines préconisent l'instauration d'un traitement avec des  $\beta$ -bloquants pour les patients appartenant à toutes les classes de la NYHA souffrant d'insuffisance cardiaque due à un dysfonctionnement du ventricule gauche dès que leur état général est stabilisé et s'il n'existe pas de contre-indications comme asthme, bloc auriculoventriculaire ou hypotension symptomatique (SIGN, ESC) (NdP A).

On accepte que les  $\beta$ -bloquants soient administrés à tous les patients qui ont déjà un traitement standard à base de IECA et de diurétiques (ESC, NICE).

Selon l'ESC, les  $\beta$ -bloquants réduisent le nombre d'hospitalisations, améliorent les capacités fonctionnelles et ralentissent la dégradation de l'insuffisance cardiaque. Cet effet vaut pour tous les sous-groupes de patients souffrant d'insuffisance cardiaque. (NdP A).

On observe des différences dans les effets des  $\beta$ -bloquants. Selon l'ESC et l'ACC/AHHA, seuls le bisoprolol, le carvedilol, le metoprolol et le nebivolol sont recommandés. La dose initiale doit être faible puis augmentée progressivement, en tenant compte de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle et de l'état clinique. (NICE- NdP C).

Le guideline NHG fournit des recommandations concrètes à propos de l'instauration d'un traitement avec des  $\beta$ -bloquants :

En cas d'insuffisance cardiaque des classes II-IV de même que dans l'insuffisance cardiaque de classe I résultant d'une hypertension ou après un infarctus du myocarde, il est préconisé de commencer le traitement à base de  $\beta$ -bloquants, deux semaines après avoir atteint la dose maximale d'IECA, excepté en cas de rétention d'eau.

- Metoprolol: dans la classe II NYHA, commencer par 25 mg et, dans la classe III/IV NYHA, commencer par 12,5 mg; puis doubler toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à une dose de 200 mg par jour
- Bisoprolol : commencer par 1,25 mg puis augmenter toutes les semaines de 1,25 mg jusqu'à 5 mg. Après 4 semaines, passer à 7,5 mg puis à 10 mg après encore 4 semaines
- Carvedilol : commencer par 3,125 mg 2 x par jour, puis doubler toutes les deux semaines jusqu'à 25 ou 50 mg 2 x par jour.

À noter que selon le guideline NICE, les personnes qui développent une insuffisance cardiaque, alors qu'elles sont déjà sous  $\beta$ -bloquant, ont tout avantage à le poursuivre.

### Conclusion du jury

Le jury se rallie à ce qui précède et conclut qu'il est préférable d'entamer le traitement par  $\beta$ -bloquants (bisoprolol, carvedilol, metoprolol et nebivolol) chez les personnes de toutes les classes NYHA d'insuffisance cardiaque consécutive à un dysfonctionnement du ventricule gauche dès que leur état s'est stabilisé et en l'absence de contre-indications (asthme, bloc auriculo-ventriculaire ou hypotension symptomatique) (SIGN, ESC) (NdP A). On part du principe que les  $\beta$ -bloquants font partie intégrante du traitement standard de l'insuffisance cardiaque. Selon l'ESC, les  $\beta$ -bloquants réduisent le nombre d'hospitalisations et améliorent les capacités fonctionnelles et sont responsables d'une moindre dégradation de l'insuffisance cardiaque. Cet effet vaut pour tous les sous-groupes de patients souffrant d'insuffisance cardiaque. (NdP A).

### 3.2.2. Existe-t-il un effet de classe ?

#### 3.2.2.1. Données provenant de la littérature

Les études le prouvent clairement, les  $\beta$ -bloquants ont un effet chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, puisqu'ils ont un effet sur la baisse de la mortalité et sur la diminution du nombre d'hospitalisations. Les  $\beta$ -bloquants ont une place incontournable dans le traitement de l'insuffisance cardiaque en particulier chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque qui reçoivent déjà un IECA en traitement standard. Les molécules les mieux étudiées sont le bisoprolol, le carvedilol, le metoprolol SR/XL (Slow Release/Long Acting) et le nebivolol. (NdP A). Les  $\beta$ -bloquants sont efficaces, quelle que soit la gravité de l'insuffisance cardiaque.

### 3.2.2.2. Données apportées par les experts

De l'avis des experts, il n'y a pas d'effet de classe pour les  $\beta$ -bloquants. On observe cependant un effet bénéfique sur la mortalité de même qu'une diminution des hospitalisations pour les produits cardiosélectifs et/ou vasodilatateurs.

$\beta$ -bloquants avec Activité Sympathomimétique Intrinsèque	RRR Effet sur la $\dagger$ (RRR= Relative Risk Reduction)	$\beta$ -bloquants sans Activité Sympathomimétique Intrinsèque	RRR Effet sur la $\dagger$
Xamoterol	$\uparrow$ 250%	Carvedilol	$\downarrow$ 35%
Bucindolol	$\downarrow$ 10%	Bisoprolol	$\downarrow$ 35%
		Metoprolol (succinate)	$\downarrow$ 35%
		Nebivolol	$\downarrow$ 12%

### 3.2.2.3. Conclusion du jury

Sur base de ces données, le jury conclut qu'il n'existe pas d'effet de classe et qu'un effet sur l'insuffisance cardiaque n'a pu être établi qu'avec le bisoprolol, le carvedilol, le metoprolol et le nebivolol.

## 3.2.3. Quelle posologie ?

### 3.2.3.1. Données provenant de la littérature

Des études spécifiques de comparaison des doses n'ont pas été réalisées, mais il est malgré tout évident que l'effet des  $\beta$ -bloquants est déjà présent à faibles doses et dès le début du traitement (NdP B). On ne dispose pas d'études prospectives sur le rapport coût-bénéfice. Les  $\beta$ -bloquants n'ont pas ou peu d'impact sur la qualité de vie (NdP C).

Un  $\beta$ -bloquant dans l'insuffisance cardiaque des classes II-IV (et l'insuffisance cardiaque classe I en cas d'hypertension artérielle et après infarctus du myocarde).

Les doses préconisées par le guideline de la NHG

- Metoprolol: dans la classe II NYHA, commencer par 25 mg et, dans la classe III/IV NYHA, commencer par 12,5 mg; puis doubler toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à une dose de 200 mg par jour
- Bisoprolol : commencer par 1,25 mg puis augmenter toutes les semaines de 1,25 mg jusqu'à 5 mg. Après 4 semaines, passer à 7,5 mg puis à 10 mg après encore 4 semaines
- Carvedilol : commencer par 3,125 mg 2 x par jour, puis doubler toutes les deux semaines jusqu'à 25 ou 50 mg 2 x par jour.

### 3.2.3.2. Données apportées par les experts

Le traitement par  $\beta$ -bloquants chez le patient âgé devra être instauré à très petites doses, chez des patients cliniquement stables, recevant des doses appropriées d'IECA et de diurétiques; les titrations doivent survenir à intervalles  $\geq$  2 semaines. Le dilemme repose sur la balance dose-bénéfice, de plus hautes doses pouvant être plus efficaces mais mal tolérées.

### 3.2.3.3. Conclusion du jury

Sur base des données de la littérature et des avis des experts, le jury est parvenu à la conclusion suivante pour les posologies reprises dans le tableau ci-dessous. L'adaptation se fera de préférence jusqu'à la dose la plus élevée que tolère le patient.

Principe actif	Dose initiale dans l'insuffisance cardiaque	Adaptation de la dose	Dose maximale dans l'insuffisance cardiaque
METOPROLOL	25 mg 1x/jour dans NYHA II	x2 / 2-4 semaines	200 mg 1x/jour
	12,5 mg 1x/jour dans NYHA III/IV	x2 / 2-4 semaines	
BISOPROLOL	1,25 mg 1x/jour	semaine 2: + 1,25/jour → 2,5 mg semaine 3: + 1,25/jour → 3,75 mg semaine 4: + 1,25/jour → 5 mg semaine 5-8: + 2,5/jour → 7,5 mg semaine 9: + 2,5/jour → 10 mg	10 mg 1x/jour
CARVEDILOL	3,125 mg 2x/jour	x2 / 2 semaines → 25 – 50 mg	50 mg 2x/jour
NEBIVOLOL	1,25 mg 1x/jour		10 mg 1x/jour ou 5 mg 2x/jour

### 3.2.4. Quelles sont les mesures de précaution à prendre pour garantir la sécurité du traitement ?

#### 3.2.4.1. Données apportées par les experts

L'expert affirme qu'au premier chef, il convient de tenir compte des contre-indications suivantes pour les  $\beta$ -bloquants :

- asthme mais pas les BPCO (sauf pour les  $\beta$ -bloquants non cardio-sélectifs) ;
- bloc AV;
- bradycardie sinusale, pathologie du nœud sinusal sans pacemaker définitif.

Lors de la prescription de  $\beta$ -bloquants à des patients présentant une co-morbidité existante, il convient de tenir compte des mesures de précaution suivantes :

Age: plus encore que chez tous les autres patients, le traitement par  $\beta$ -bloquants chez le patient âgé devra être instauré à très petites doses, chez des patients cliniquement stables, recevant des doses appropriées d'IEC et de diurétiques ; l'augmentation de la posologie (des dosages) doit survenir à intervalles  $\geq 2$  semaines. Le dilemme repose sur la balance dose-bénéfice, de plus hautes doses pouvant être plus efficaces mais mal tolérées.

BPCO: les  $\beta$ -bloquants sélectifs peuvent être l'option préférable. Certains auteurs font d'ailleurs remarquer que les patients avec une BPCO et une insuffisance cardiaque, présentent peu ou pas de composante réactive de telle sorte que l'initiation et l'augmentation des doses de  $\beta$ -bloquants peut être effectuée sans difficulté. Les auteurs répètent qu'il ne faut pas instaurer un traitement par bêtabloquant chez les patients présentant une maladie respiratoire réactive (BPCO) ou traités par stéroïdes.

#### 3.2.4.2. Conclusion du jury

Le jury se rallie aux avis des experts.

Les  $\beta$ -bloquants sont contre-indiqués en cas d'asthme, de bloc AV, bradycardie sinusale et de pathologie du nœud sinusal (sauf si le patient a un pacemaker définitif).

Plus encore que chez tous les autres patients, le traitement par  $\beta$ -bloquants chez une personne âgée devra être instauré à très petites doses. Ces patients devront être cliniquement stables et recevoir des doses appropriées d'IECA et de diurétiques. De plus hautes doses peuvent être plus efficaces, mais mal tolérées.

En cas de BPCO, les  $\beta$ -bloquants sélectifs peuvent être l'option préférable.

### 3.2.5. Extrapolation à d'autres groupes de patients (personnes âgées, patients diabétiques, patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, de BPCO ou d'asthme) ?

**Sujets âgés:** Voir texte ci-dessus. Chez le sujet âgé, l'adaptation de la dose doit être faite suffisamment lentement.

**Diabète:** Le diabète n'est pas une contre-indication absolue aux  $\beta$ -bloquants. La prescription des  $\beta$ -bloquants en cas de diabète fait partie des ESC Guidelines 2008 de l'insuffisance cardiaque (Classe de recommandation I, NdP A), avec effets documentés sur la morbidité et la mortalité.

**Insuffisance rénale chronique:** La National Kidney Foundation (NKF) (K/DOQI Workgroup 2005)<sup>7</sup> recommande que les  $\beta$ -bloquants soient prescrits chez tous les patients en insuffisance cardiaque et insuffisance rénale terminale en dialyse, et ce malgré l'absence d'études randomisées. Il n'y a donc pas de raison de ne pas prescrire les  $\beta$ -bloquants chez les patients en insuffisance rénale chronique ou terminale sauf s'il existe une contre-indication habituelle aux  $\beta$ -bloquants.

**BPCO:** Voir ci-dessus

**Asthme:** constitue une contre-indication des  $\beta$ -bloquants.

### 3.2.6. Conclusion du jury sur les $\beta$ -bloquants

Le jury conclut qu'il est préférable d'entamer le traitement par  $\beta$ -bloquants (bisoprolol, carvedilol, metoprolol et nebivolol) chez les personnes de toutes les classes NYHA d'insuffisance cardiaque consécutive à un dysfonctionnement du ventricule gauche dès que leur état s'est stabilisé et en l'absence de contre-indications (asthme, bloc auriculo-ventriculaire ou hypotension symptomatique) (NdP A). On part du principe que les  $\beta$ -bloquants font partie intégrante du traitement standard de l'insuffisance cardiaque. Selon l'ESC, les  $\beta$ -bloquants réduisent le nombre d'hospitalisations et améliorent les capacités fonctionnelles et sont responsables d'une diminution de la dégradation de l'insuffisance cardiaque. Cet effet vaut pour tous les sous-groupes de patients souffrant d'insuffisance cardiaque. (NdP A). Les études le prouvent clairement, les  $\beta$ -bloquants ont un effet bénéfique chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, et notamment sur deux aspects essentiels : la baisse de la mortalité et la diminution du nombre d'hospitalisations.

## 3.3. Quelle est la stratégie optimale pour l'utilisation des IECA et des $\beta$ -bloquants? Quelle est l'importance de l'augmentation de la posologie?

Dans le droit fil des conclusions précédentes, le jury est d'avis que la stratégie optimale devrait se présenter comme suit :

- Dans un premier temps, il convient d'instaurer un traitement avec des IECA, à faible dose et en plusieurs prises quotidiennes.
- Selon le schéma ci-dessus, cette dose doit être augmentée lentement jusqu'à la dose maximale recommandées dans les RCT.
- Un contrôle régulier de la fonction rénale et du potassium est nécessaire (voir ci-dessus),
- Dès que l'on a atteint la moitié de la dose visée pour l'IECA, on peut introduire un  $\beta$ -bloquant à faible dose.
- Cette dose peut être augmentée lentement si possible jusqu'à la dose maximale et au minimum jusqu'à la plus haute dose tolérée.

En outre, le jury est d'avis que l'adaptation progressive vers le haut de la dose tant pour les IECA que pour les  $\beta$ -bloquants est très importante.

<sup>7</sup> Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. Am J Kidney Dis 2005 ; 45:S1-S153

## 4. Quelle est la place des sartans (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)?

- Existe-t-il un effet de classe ?
- Quelle posologie?
- Quelles sont les mesures de précaution à prendre pour garantir la sécurité du traitement ?
- Quel est le rôle des sartans dans l'utilisation des IECA et dans l'intolérance aux IECA ?
- Quelles sont les populations à risque (en fonction de l'âge et en fonction du degré d'insuffisance cardiaque) ?

### 4.1. Existe-t-il un effet de classe ?

#### 4.1.1. Données extraites des guidelines

Les lignes directrices (les guidelines) pour l'insuffisance cardiaque ne contribuent pas à répondre à cette question.

Le plus souvent, ce sont les produits à propos desquels des preuves existent qui sont explicitement ou implicitement recommandés.

#### 4.1.2. Données provenant de la littérature

De l'étude de la littérature, le jury n'a pas trouvé de données qui indiquent un effet de classe des sartans. Il s'agit toujours d'une comparaison d'un sartan avec un placebo ou une autre classe de médicaments.

- Les 3 bras de l'étude CHARM ont étudié le candesartan versus placebo, respectivement, en cas de non-tolérance de l'IECA (CHARM-alternative), en adjuvant d'un traitement avec un IECA (CHARM added) ou dans un groupe spécifique de patients ayant conservé une fonction ventriculaire gauche (CHARM preserved).
- Val-HeFT est une étude comparative du valsartan avec un placebo chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.
- L'étude ELITE II compare l'efficacité du losartan et du captopril.

#### 4.1.3. Données apportées par les experts

Il est possible qu'un « effet de classe » puisse exister, mais les données disponibles ne permettent pas de répondre à cette question de manière irrévocable. Même s'il devait y avoir un effet de classe, des différences peuvent malgré tout exister entre les médicaments de cette classe. Dans les RCT, l'efficacité dans l'insuffisance cardiaque n'a été établie que pour le valsartan et le candesartan (se traduisant par une réduction de la morbidité et de la mortalité).

#### 4.1.4. Conclusion du jury

A l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve d'un effet de classe des sartans dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Des études valides n'existent que pour le candesartan et le valsartan et attestent de leur efficacité. Une réduction de la mortalité n'a pu être établie qu'avec le candesartan.



## 4.2. Quelle posologie?

### 4.2.1. Données extraites des guidelines

Pas d'informations.

### 4.2.2. Données provenant de la littérature

Dans ValHeFT, la dose visée de 2 x 160 mg de valsartan par jour a été atteinte chez 84% des patients (âge moyen de 63 ans, créatinine sérique de base <2,5 mg/dL).

Dans CHARM, la dose visée de 1 x 32 mg de candesartan par jour a été atteinte chez 63% des patients (âge moyen 66 ans créatinine sérique de base <3,0 mg/dL).

### 4.2.3. Données apportées par les experts

Les doses visées des études ValHeFT et CHARM restent le fil conducteur. S'il s'avère qu'elles ne sont pas atteignables, on en revient à la dose la plus élevée tolérée. Il est logique qu'il soit plus difficile d'atteindre la dose visée chez les patients âgés (>75 ans, 50% de la population des insuffisants cardiaques) de même que chez les insuffisants rénaux (1/3 de la population des insuffisants cardiaques). Ces groupes à risque sont également moins représentés dans le RCT.

### 4.2.4. Conclusion du jury

Pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, la posologie conseillée est décrite dans les études de référence.

Pour les deux spécialités reprises ci-dessus, les doses visées sont :

- valsartan: 2 x 160 mg par jour
- candesartan: 1 x 32 mg par jour

## 4.3. Quelles sont les mesures de précaution à prendre pour garantir la sécurité du traitement ?

### 4.3.1. Données extraites des guidelines

Les mesures de précaution à respecter lorsque l'on commence à augmenter la dose d'un sartan dans le traitement de l'insuffisance cardiaque sont fixées dans les guidelines de l'ESC.

### 4.3.2. Données provenant de la littérature

Pas de données.

### 4.3.3. Données apportées par les experts

L'expert renvoie aux guidelines de l'ESC auxquelles il souscrit pleinement.

De l'avis de l'expert, il n'y a aucune raison pour déconseiller l'utilisation des sartans chez le patient âgé et les insuffisants rénaux.

Cela étant, la logique nous impose néanmoins de faire preuve de plus de prudence encore (voir ci-dessous), c'est-à-dire, appliquer des doses de départ plus faibles, procéder à des adaptations plus lentes et effectuer des contrôles plus fréquents.

L'instauration d'un sartan chez un patient dont la créatinine sérique est supérieure à 2 mg/dL doit de préférence être laissée aux mains d'un médecin expérimenté en la matière.

#### 4.3.4. Conclusion du jury

Le jury conclut que, lors de l'instauration et de l'augmentation de la dose d'un sartan dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, les mesures de précaution contenues dans les guidelines de l'ESC doivent être respectées, à savoir :

##### Instauration d'un sartan

- Avant l'instauration du traitement : contrôle de la fonction rénale et des électrolytes sériques
- Dose de départ: candesartan 1 x 4 mg à 1 x 8 mg/jour ou valsartan 2 x 40 mg/jour
- Contrôle de la fonction rénale et des électrolytes sériques dans la semaine qui suit le début du traitement.

##### Augmentation de la dose d'un sartan

- Doubler la dose toutes les 2 à 4 semaines; pas d'augmentation de la dose en cas de détérioration de la fonction rénale ou d'hyperkaliémie ; contrôle de la fonction rénale et des électrolytes sériques dans la semaine qui suit le début du traitement et 4 semaines plus tard.
- S'il n'y a pas de problèmes : continuer jusqu'à la dose visée (candesartan 32 mg ou valsartan 2 x 160 mg) ou la dose maximale tolérée.
- Contrôle de la fonction rénale et des électrolytes sériques 1, 3 et 6 mois après avoir atteint la dose d'entretien et au moins tous les 6 mois par la suite.

##### Prise en charge des effets indésirables potentiels

Que faire en cas de détérioration de la fonction rénale ?

- supprimer les médicaments néphrotoxiques (par exemple, les AINS)
- une élévation de la créatinine sérique de  $\leq 50\%$  par rapport au taux de base ou jusqu'à 3 mg/dL est acceptable
- si la créatinine sérique s'élève jusqu'à  $> 3$  mg/dL mais reste  $< 3,5$  mg/dL: réduire la dose de moitié et contrôler la fonction rénale et les électrolytes
- si la créatinine sérique s'élève jusqu'à  $> 3,5$  mg/dL: arrêter le sartan et contrôler la fonction rénale et les électrolytes.

Observation du jury: L'instauration d'un sartan chez un patient dont la créatinine sérique est  $> 2$  mg/dL doit de préférence être laissée aux mains d'un médecin expérimenté en la matière.

Que faire en cas d'hyperkaliémie?

- supprimer les suppléments de potassium et les diurétiques d'épargne potassique
- si  $K^+ > 5,5$  mmol/l: réduire la dose de moitié et contrôler la fonction rénale et les électrolytes.
- si  $K^+ > 6,0$  mmol/l: arrêter le sartan et contrôler la fonction rénale et les électrolytes.

Que faire en cas d'hypotension symptomatique ?

- apaiser le patient car l'hypotension est fréquente mais souvent passagère.
- chez le patient âgé, il convient malgré tout de faire preuve de prudence en raison du risque de chute et de fractures.
- on peut envisager de réduire la dose de diurétiques.
- on peut réduire la posologie ou bien arrêter d'autres médicaments hypotenseurs tels que les dérivés nitrés, les antagonistes du calcium.
- l'hypotension asymptomatique ne requiert aucun traitement.

## 4.4. Quel est le rôle des sartans dans l'utilisation des IECA et dans l'intolérance aux IECA ?

Le jury a scindé cette question en trois volets :

- Quelle est l'efficacité comparée des IECA et des sartans dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ?
- Les sartans sont-ils une bonne alternative aux IECA dans l'insuffisance cardiaque dans le cas où ces derniers ne sont pas tolérés ?
- Existe-t-il des indications à l'adjonction d'un sartan à un traitement avec des IECA dans l'insuffisance cardiaque ?

### 4.4.1. Comparaison entre les IECA et les sartans

#### 4.4.1.1. Données extraites des guidelines

Dans l'insuffisance cardiaque chronique, les sartans et les IECA semblent avoir la même efficacité sur la morbidité et la mortalité. (ESC NdP IIa)

#### 4.4.1.2. Données provenant de la littérature

ELITE II a étudié la différence entre le captopril et le losartan, et n'a pas mis de différence significative en évidence du point de vue de la mortalité ou de l'hospitalisation dans l'insuffisance cardiaque. Il existe uniquement une différence statistiquement non significative en faveur du captopril versus losartan.

#### 4.4.1.3. Données apportées par les experts

L'effet bénéfique du candesartan et du valsartan sur la morbidité et la mortalité chez les insuffisants cardiaques est équivalent à celui des IECA. Les sartans sont mieux tolérés que les IECA.

#### 4.4.1.4. Conclusion du jury

Le jury constate que, selon l'avis de l'expert, le valsartan et le candesartan sont probablement aussi efficaces que les IECA sur la morbidité et la mortalité en cas d'insuffisance cardiaque systolique chronique et ont moins d'effets secondaires.

S'agissant de l'utilisation des autres sartans dans l'insuffisance cardiaque, on dispose de preuves insuffisantes.

De ce qui précède, le jury conclut que, par rapport aux IECA, les sartans constituent un second choix, en raison de l'expérience moins importante, des preuves et de leur prix plus élevé. Il se peut que les IECA présentent également un avantage supplémentaire, car, contrairement aux sartans, ils inhibent également le système de la bradykinine.

### 4.4.2. Utilisation des sartans en cas d'intolérance aux IECA

#### 4.4.2.1. Données extraites des guidelines

Les divers guidelines vont tous dans le même sens: les sartans peuvent être utilisés en remplacement des IECA chez les insuffisants cardiaques, lorsque les IECA ne sont pas bien tolérés, (SIGN, NHF Australia / New Zealand et NICE NdP A, ACC / AHA et ESC NdP I), mais pas en cas d'angio-oedème. (NHG standaard)

#### **4.4.2.2. Données provenant de la littérature**

Les sartans doivent être prescrits en cas d'intolérance aux IECA, en escomptant un effet comparable. (Valheft, Charm-Alternative) (NdP A).

#### **4.4.2.3. Données apportées par l'expert**

Chez les insuffisants cardiaques intolérants aux IECA, un sartan doit faire partie intégrante du traitement d'entretien (sauf en cas d'impossibilité documentée).

Le plus souvent (75% des cas), l'intolérance aux IECA se manifeste par une toux irritante – avérée ou prétendue.

#### **4.4.2.4. Conclusion du jury**

Chez les insuffisants cardiaques intolérants aux IECA (souvent la toux) le valsartan ou le candesartan doivent faire partie intégrante du traitement d'entretien (sauf en cas d'impossibilité documentée), en escomptant un effet comparable à celui d'un IECA.

### **4.4.3. Utilisation des sartans et des IECA de manière concomitante.**

#### **4.4.3.1. Données extraites des guidelines**

Les insuffisants cardiaques qui restent symptomatiques en dépit d'un traitement avec un IECA peuvent tirer profit de l'adjonction d'un sartan (NHF Australia/New Zealand NdP A, ESC NdP IIa, ACC/AHA NdP IIb), après avoir recueilli l'avis d'un spécialiste. (cfr l'ajout du candesartan à un IECA et à un  $\beta$ -bloquant dans SIGN NdP B)

Les sartans peuvent être prescrits chez les patients qui restent symptomatiques, en association avec des IECA, dans le but de réduire la mortalité et les hospitalisations. (ESC NdP IIa)

L'association d'IECA avec des  $\beta$ -bloquants et des sartans doit être, si possible, évitée. (NICE NdP C)

L'association en routine d'un IECA, d'un sartan et d'un antagoniste de l'aldostérone n'est pas recommandée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque en cas de FEVG réduite. (ACC/AHA NdP III)

#### **4.4.3.2. Données provenant de la littérature**

À la question : « Quel est l'avantage de l'association d'un IECA et d'un sartan ? (Val-Heft en Charm added) », les auteurs de la littérature, concluent :

Il est clair que la trithérapie associant un IECA, un  $\beta$ -bloquants et un sartan, peut être sans trop de risques et utile, mais il convient de noter qu'en dépit d'événements cibles cardiovasculaires favorables, on n'observe pas de changement au niveau de la mortalité totale après l'adjonction d'un sartan. Avec les IECA et les  $\beta$ -bloquants en tant que médicaments de première et de deuxième intention, les sartans ne doivent être ajoutés qu'au cours d'une phase ultérieure du traitement. (Elite II, Valheft, Charm alternative) (NdP B).

#### **4.4.3.3. Données apportées par les experts**

Chez les insuffisants cardiaques qui prennent déjà un IECA et un  $\beta$ -bloquant et qui restent symptomatiques (NYHA II-IV), il existe une indication pour l'association d'un sartan. (Recommandation IA dans ESC). En dépit des preuves évidentes (voir étude de la littérature), cette recommandation se heurte malgré tout à une certaine résistance dans la pratique. Même dans CORONA (une étude européenne sur les statines chez les insuffisants cardiaques symptomatiques, enrôlés après que ValHeFT et CHARM aient été rapportées), on observe seulement 2% de patients qui prennent une association d'un IECA avec un sartan. Les raisons de cet écart sont : la mauvaise réputation de la polymédication, les problèmes de gestion, la crainte d'effets secondaires indésirables, la sous-représentation des sous-groupes les plus fragiles dans la RCT et la perception d'un avantage relativement limité.

Les patients qui prennent déjà un IECA et un antagoniste de l'aldostérone sont exposés à un risque plus important de détérioration de la fonction rénale et/ou d'hyperkaliémie surtout lors de l'introduction du sartan. De l'avis de l'ESC, ceci doit être évité.

#### **4.4.3.4. Conclusion du jury**

Les insuffisants cardiaques qui prennent déjà un IECA et un  $\beta$ -bloquant et qui restent symptomatiques, constituent éventuellement une indication pour l'ajout d'un sartan (c'est ce qu'on appelle la tri-thérapie).

Cela étant, les patients dont les symptômes persistent représentent plutôt une indication pour l'adjonction d'un antagoniste de l'aldostérone.

La quadrithérapie c'est-à-dire l'association d'un IECA +  $\beta$ -bloquant + antagoniste de l'aldostérone + sartan, est généralement déconseillée en raison du risque élevé d'hyperkaliémie.

Il n'est pas prouvé que la mortalité soit influencée par l'adjonction d'un sartan à un IECA. L'instauration de cette polymédication relève du domaine du médecin spécialiste.

### **4.5. Quelles sont les populations à risque (en fonction de l'âge et en fonction du degré d'insuffisance cardiaque) ?**

Au sujet du risque lié à l'âge, le jury renvoie les lecteurs aux points précédents : 4.2 et 4.3. En résumé, on peut dire que dans le cas des seniors, il convient d'être encore plus attentif aux effets indésirables graves des sartans, notamment l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale. À ce propos, soulignons une nouvelle fois que, en ce qui concerne le traitement des patients âgés, il n'est pas possible de formuler de guidelines fondées sur les preuves ; ce sous-groupe étant sous-représenté dans la plupart des études.

Le jury n'a reçu aucune donnée lui permettant de répondre à la question relative aux populations à risque en fonction du niveau de l'insuffisance cardiaque.

## 5. Quelle est la place de la spironolactone et de l'éplérone ?

- Quelle posologie?
- Quelles sont les mesures de précaution à prendre pour garantir la sécurité du traitement ?
- Quelles sont les populations à risque (en fonction de l'âge et en fonction du degré d'insuffisance cardiaque) ?
- Quelle est la place de l'éplérone dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe 2 ?

### 5.1. Quelle est la place de la spironolactone et de l'éplérone ?

#### 5.1.1. Données extraites des guidelines

##### 5.1.1.1. Spironolactone

Dans tous les guidelines, chez les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque modérée à sévère consécutive à un dysfonctionnement du ventricule gauche, on peut ajouter un antagoniste de l'aldostérone au traitement de base, sauf en cas de diminution de la fonction rénale ou de kaliémie élevée. (NdP A-B).

##### 5.1.1.2. Éplérone

Pas de données.

#### 5.1.2. Données provenant de la littérature

##### 5.1.2.1. Spironolactone

L'ajout d'un inhibiteur de l'aldostérone diminue encore plus la mortalité et la morbidité (NdP B)

##### 5.1.2.2. Éplérone

Pas de données. L'éplérone constituait même un critère d'exclusion lors de la sélection des études.

#### 5.1.3. Données apportées par l'expert

##### 5.1.3.1. Spironolactone

De l'avis de l'expert:

- sur la base des preuves EBM, il existe une place pour la spironolactone dans le traitement des insuffisants cardiaques de la classe NYHA III et IV, avec une FEVG < 35%, une créatinine < 2,5 mg% et un potassium  $\leq$  5 mEq/L.
- il n'y a pas de données connues relatives à l'utilité de la spironolactone chez les patients NYHA classe II.
- on ne dispose pas de données EBM justifiant l'arrêt du traitement lorsque l'insuffisance cardiaque s'améliore en passant à la classe NYHA I ou II. Par ailleurs, l'essai RALES a été réalisé avant l'existence des traitements modifiant la maladie comme notamment les  $\beta$ -bloquants et la thérapie de resynchronisation (CRT<sup>8</sup>). En effet, l'impact des IECA et des sartans est plutôt marginale sur la cardiomyopathie de l'insuffisance cardiaque, comme le reflète d'ailleurs la baisse de la FEVG marginale. En revanche l'impact sur la FEVG est nettement plus important en cas de traitement avec des  $\beta$ -bloquants ou la CRT, et, dans certains cas, on peut même le qualifier

<sup>8</sup> Dans la thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT), également appelée pacing biventriculaire, on place un pacemaker à deux ramifications, une dans chaque ventricule du cœur. Le but est de permettre une reprise de la coordination entre les contractions des ventricules droit et gauche.

de spectaculaire. Dans les cas, où la FEVG se normalise avec un traitement par  $\beta$ -bloquants ou une CRT, on pourrait peut-être se demander si la spironolactone ne devrait pas être arrêtée (comme dans le cas des diurétiques de l'anse ou les thiazides). Toutefois, on ne dispose pas de données EBM à ce propos.

- aucune étude randomisée n'a été réalisée sur le traitement de l'insuffisance cardiaque avec une FEVG préservée par la spironolactone. On ne peut se baser que sur des indications indirectes quant à la manière dont cette spécialité est utilisée dans cette population de patients décrite dans la littérature. En résumé, l'expert constate que s'il n'existe pas de données EBM qui justifient le recours à la spironolactone chez les insuffisants cardiaques avec FEVG préservée, il ressort malgré tout des éléments pour dire, qu'une minorité relativement importante de ces patients, est effectivement soignée par la spironolactone dans la pratique clinique. Malheureusement, il n'y a pas de données connues au sujet des complications et des résultats au niveau du pronostic et de l'hospitalisation.
- le fait qu'un patient déjà traité par un IECA et un  $\beta$ -bloquant, reste symptomatique peut être corrélé à un dosage incorrect des diurétiques de l'anse (excès ou insuffisance) ou bien corrélé à une autre cause (comme de la dyspnée dans la BPCO, l'embolie pulmonaire ou un problème neurologique). Dans de telles situations, il semble qu'un traitement avec la spironolactone soit recommandé (a fortiori si le patient est de la classe NYHA III ou IV), avant d'ajouter un sartan ou de la digitaline. Il existe une situation tout à fait particulière : celle du sevrage à la digoxine. En effet, lorsqu'un patient a été traité pendant une longue période avec de la digitale, pour des raisons floues (intoxication, hospitalisation, oubli...), quand on arrête brutalement la digitale, ceci peut provoquer une récurrence grave d'insuffisance cardiaque qui réagira de manière favorable à la reprise de l'administration de la digitale.

### 5.1.3.2. Éplérone

La population étudiée dans l'essai EPHEBUS n'englobait qu'un seul groupe de patients souffrant d'insuffisance cardiaque et présentant une FEVG basse (< 40%), dans le cadre d'un infarctus du myocarde récent. En conséquence, des données sortant du cadre d'un infarctus du myocarde récent ne sont pas disponibles. Même si l'on tient compte des fortes similitudes entre l'éplérone et la spironolactone, les résultats seront probablement comparables dans d'autres groupes d'insuffisants cardiaques avec baisse de la FEVG.

Dans l'essai EPHEBUS, on a observé une diminution significative de la mortalité totale, de la mortalité consécutive à des maladies cardiovasculaires et du nombre d'hospitalisations, de même qu'une baisse de la mortalité consécutive à la mort subite dans le groupe traité par éplérone. La mise au point et l'utilisation d'éplérone, qui est nettement plus chère que la spironolactone, se justifient en vertu du constat suivant : un nombre relativement élevé de patients sous spironolactone se plaignent parfois d'une gynécomastie gênante.

Dans l'essai RALES, une gynécomastie est apparue chez 84 patients (10%) traités par la spironolactone, mais en fin de compte, le traitement a été suspendu pour ce motif chez seulement 10 patients (1%). Ce taux élevé de gynécomastie en cas de traitement par la spironolactone (10%) est donc en contraste avec le faible taux d'arrêt du médicament pour cet effet secondaire là. Ceci s'explique sans doute par la motivation des chercheurs et des patients à poursuivre le traitement. En conséquence, dans la pratique de tous les jours, le médecin traitant doit bien expliquer au patient que la gynécomastie représente un effet secondaire anodin de la spironolactone qui est parfois très gênant, mais qu'il convient de bien le mettre en balance par rapport aux avantages importants en termes d'espérance de vie, de symptomatologie et de risque d'hospitalisation surtout lorsqu'il est associé au traitement dans le contexte d'une pathologie létale comme l'insuffisance cardiaque qui baisse la FEVG. En d'autres termes, une information correcte du patient est cruciale car trop souvent, dans la pratique quotidienne, on suspend trop rapidement le traitement par la spironolactone en raison d'une gynécomastie. Or, les données de l'essai RALES l'attestent : il existe **une indication limitée, mais réelle pour l'éplérone dans le cadre du traitement de l'insuffisance cardiaque avec baisse de la FEVG, probablement de l'ordre de 1 à 2% des patients**, surtout lorsque ces derniers sont confrontés à une gynécomastie symptomatique sévère avec un traitement à la spironolactone.

De plus, on peut envisager l'éplérone chez les patients ayant fait un infarctus du myocarde et ayant été victimes d'un important dysfonctionnement du ventricule gauche (même si le patient N'EST PAS de la classe NYHA III-IV (NdP B)).

## 5.1.4. Conclusion du jury

### 5.1.4.1. Spironolactone

Le jury conclut que :

- La spironolactone a manifestement sa place dans le traitement de l'insuffisance cardiaque NYHA classe III jusqu'à IV, avec une FEVG < 35%, une créatinine < 2,5 mg% et un potassium  $\leq$  5 mEq/L.
- Il n'y a pas de données relatives à la place de la spironolactone dans le traitement des patients NYHA II.
- Cela n'a aucun sens de suspendre un traitement à la spironolactone lorsque celui-ci a prouvé une amélioration du patient lui permettant de revenir à la classe NYHA I ou II, (sauf sur avis d'un spécialiste).
- Il n'y a pas de données existantes au sujet de l'utilisation de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque avec FEVG préservée.
- Si un patient sous IECA et  $\beta$ -bloquants reste symptomatique (NYHA III-IV), alors il tombe sous le coup de la première indication et l'adjonction de spironolactone est conseillée.

### 5.1.4.2. Éplérone

Le jury conclut que l'éplérone peut constituer une solution de remplacement dans le traitement de l'insuffisance cardiaque avec baisse de la FEVG de la classe NYHA-classe III-IV, lorsque le patient se trouve confronté à une gynécomastie symptomatique sévère.

Le jury constate également que l'éplérone n'est pas disponible en Belgique et exprime le souhait que cette spécialité soit mise à disposition et/ou remboursable. Si nécessaire, cette spécialité pourra être importée par le pharmacien, sur la base d'une déclaration du médecin traitant selon laquelle son patient ne peut pas être traité avec un médicament disponible dans le commerce en Belgique.

## 5.2. Quelle posologie ?

### 5.2.1. Données provenant de la littérature

#### 5.2.1.1. Spironolactone

La spironolactone est administrée à raison d'une dose de 12,5 mg à 50 mg/jour. Selon la guideline NICE, l'avis du spécialiste est souhaité (NdP A).

#### 5.2.1.2. Éplérone

Pas de données.

### 5.2.2. Données apportées par l'expert

#### 5.2.2.1. Spironolactone

Si l'on souhaite s'inspirer de l'EBM, il convient de bien sélectionner les patients NYHA III et IV, avec une FEVG < 35%, une créatinine < 2,5 mg% et un potassium  $\leq$  5 MEQ/lit, puis de s'en tenir à la dose de 12,5 à 50 mg comme dans l'étude RALES et d'adapter très précisément la dose au cas par cas sur la base de la fonction rénale et surtout de la kaliémie (NdP A). C'est principalement l'association d'un IECA, d'un sartan et de spironolactone qui augmente le risque d'hyperkaliémie.



### 5.2.2.2. Éplérone

Pas de données.

## 5.2.3. Conclusion du jury

### 5.2.3.1. Spironolactone

Le jury se rallie aux données provenant de la littérature et à l'avis de l'expert: 12,5 - 50 mg/jour.

### 5.2.3.2. Éplérone

Le jury constate qu'aucune donnée n'a été fournie à propos de la dose d'éplérone.

## 5.3. Quelles sont les mesures de précaution à prendre pour garantir la sécurité du traitement ?

### 5.3.1. Données provenant de la littérature

#### 5.3.1.1. Spironolactone

Tamirisa a étudié les effets indésirables de la spironolactone : 1 patient sur 14 soignés par la spironolactone, développe une hyperkaliémie et/ou une insuffisance rénale. (Tamirisa 2004)

Les patients qui présentent un risque accru sont : les seniors, les diabétiques, les personnes souffrant d'arthrite ou soignées avec des AINS ou des Inhibiteurs de la COX-2, les patients traités avec des doses élevées de diurétiques de l'anse ou ceux qui sont traités avec des thiazides et qui ne prennent pas de supplément de potassium.

Chez les insuffisants cardiaques, il convient d'éviter autant que possible tout traitement avec des AINS. (NdP A)

La spironolactone ne peut pas être utilisée chez les patients souffrant d'hyperkaliémie (plus de 5,0 mEq/l) et/ou d'insuffisance rénale (créatinémie >2,5 mg%), ni en association avec certains autres médicaments. (NdP C)

Un patient souffrant d'insuffisance cardiaque placé sous spironolactone doit être suivi régulièrement au sujet de sa kaliémie et de sa créatininémie. (NICE NdP C)

#### 5.3.1.2. Éplérone

Pas de données.

### 5.3.2. Données apportées par l'expert

#### 5.3.2.1. Spironolactone

Un suivi régulier et fiable de la fonction rénale et de la kaliémie est indispensable au moins toutes les quatre semaines jusqu'à stabilisation de l'état du patient. On n'insistera jamais assez sur le fait que la spironolactone n'est pas une spécialité que l'on peut introduire sans autre forme de procès, sans un screening très ciblé et un suivi des données de laboratoire relatives à la fonction rénale et aux électrolytes. De surcroît, on peut émettre de sérieuses objections à l'encontre de la pratique usuelle dans notre pays qui veut que le médecin traitant prélève l'échantillon au domicile du patient ou à son cabinet. En effet comme l'échantillon n'est pas centrifugé immédiatement après le prélèvement et comme les échantillons sont souvent analysés dans un laboratoire clinique, après un long laps de temps, la kaliémie n'est pas fiable. À cet égard, il importe de trouver de toute urgence des solutions dans le cadre du suivi du patient insuffisant cardiaque : soit une centrifugation immédiate, un prélèvement de l'échantillon au laboratoire clinique ou d'autres mesures visant à éviter l'hémolyse.

À chaque fois qu'on instaure la spironolactone, qu'on modifie son dosage, qu'on introduit d'autres médicaments exerçant un effet sur la fonction rénale ou les électrolytes (diurétiques de l'anse, thiazides, IECA, sartans,  $\beta$ -bloquants, AINS,...) ou que la créatinine dans le sang ou la kaliémie sont perturbées, il faut reconstrôler la fonction rénale et les électrolytes après une semaine.

Lorsqu'il y a une affection intercurrente (fièvre, diarrhée,...) ou une intervention thérapeutique ( $\beta$ -bloquants, CRT), qui pourraient perturber l'équilibre existant entre le liquide et les électrolytes, il convient de procéder à des évaluations complémentaires de la fonction rénale et des électrolytes et, si nécessaire, adapter la dose de spironolactone ou des diurétiques de l'anse.

Des données de l'essai-pilote RALES ont montré que ce n'est pas tant la dose, mais le suivi des patients qui doit être le garant d'une stratégie sûre. Dans cette étude de type « dose finding », 214 patients ont été traités avec quatre doses différentes de spironolactone: 12,5 mg, 25 mg, 50 mg et 75 mg par jour. Un seul contrôle a été effectué après quatre semaines. Il est apparu que le groupe traité « en aveugle » avec 50 et 75 mg par jour présentait une fréquence élevée, respectivement 20 et 24%, d'hyperkaliémie (> 5,5 mEq/lit). De plus, dans le groupe recevant 25 mg par jour, une hyperkaliémie était constatée chez 13% des patients ce qui est un pourcentage nettement plus élevé que dans l'essai RALES. Ces éléments indiquent dès lors que la dose de spironolactone doit être adaptée de manière très individuelle et qu'un suivi strict et régulier de la fonction rénale et des électrolytes est recommandé.

### 5.3.2.2. Éplérone

Pas de données.

## 5.3.3. Conclusion du jury

### 5.3.3.1. Spironolactone

Le jury conclut qu'un contrôle régulier de la kaliémie et de la fonction rénale est essentiel:

- lorsque l'on instaure la spironolactone ou que l'on en modifie la dose.

En outre, des contrôles supplémentaires de la fonction rénale et des électrolytes doivent être effectués et, si nécessaire, la dose de spironolactone ou des diurétiques de l'anse devront être adaptés.

- lorsque l'on entame un traitement avec d'autres médicaments qui ont effet sur la sur la fonction rénale ou les électrolytes (diurétiques de l'anse, thiazides, IECA, sartans,  $\beta$ -bloquants, AINS, ..).
- lorsque les valeurs successives de laboratoire montrent que la fonction rénale et les électrolytes ne sont pas stables (créatinine ou kaliémie en hausse), une analyse supplémentaire de la créatinine et de la kaliémie doit être réalisée après une semaine.
- en cas d'affections intercurrentes (fièvre, diarrhée,...).
- lorsque, suite à une intervention thérapeutique ( $\beta$ -bloquants, CRT), on suspecte une perturbation de l'équilibre entre le liquide et les électrolytes.

Par ailleurs, le jury désire se rallier à l'expert et attirer l'attention sur la qualité du dosage du potassium. Les laboratoires cliniques doivent de toute urgence, en concertation avec tous les médecins impliqués, déterminer les mesures à prendre pour optimiser cette qualité. Le prélèvement sanguin, sa préparation (centrifugation) et son transport doivent être améliorés qualitativement afin de prévenir l'hémolyse. Tous les intéressés doivent assumer leur responsabilité.

### 5.3.3.2. Éplérone

Aucune donnée n'a été fournie. Le jury présume que les mêmes mesures de précaution que pour la spironolactone doivent être respectées.

## 5.4. Quelles sont les populations à risque (en fonction de l'âge et en fonction du degré d'insuffisance cardiaque) ?

### 5.4.1. Données provenant de la littérature

#### 5.4.1.1. Spironolactone

Tamirisa a étudié les effets indésirables de la spironolactone : 1 patient sur 14, soignés par la spironolactone, développe une hyperkaliémie et/ou une insuffisance rénale. Les patients qui se trouvent exposés à un risque accru sont : les seniors, les diabétiques, les personnes souffrant d'arthrite ou soignés avec des AINS ou des Inhibiteurs de la COX2, les patients traités avec des doses élevées de diurétiques de l'anse ou ceux qui sont traités avec des thiazides et qui ne prennent pas de supplément de potassium. (Tamirisa 2004)

#### 5.4.1.2. Éplérone

Pas de données.

### 5.4.2. Données apportées par l'expert

#### 5.4.2.1. Spironolactone

Wrenger fournit un aperçu détaillé des caractéristiques des 44 insuffisants cardiaques qui ont été admis pour une hyperkaliémie menaçant le pronostic vital en cas de prise concomitante de spironolactone et d'IECA ou de sartans.

Les conclusions des chercheurs sont les suivantes: la dose de spironolactone utilisée dans ce groupe était nettement plus élevée que dans l'essai RALES ; en moyenne 88 mg par jour pour ce groupe de patients par rapport à 26 mg par jour dans RALES. Ensuite, 35 des 44 patients souffraient de diabète sucré de type 2 : chez ces patients, on observe beaucoup d'épisodes d'hypoaldostéronisme hyporéninémique, ce qui augmente le risque d'hyperkaliémie. À leur admission, chez 19 des 44 patients, le taux de créatinine était inférieur au critère d'inclusion de 2,5 mg% comme dans RALES. Cependant, lors du calcul du DFG (débit de filtration glomérulaire), il est apparu que la plupart des patients présentaient malgré tout une insuffisance rénale sévère en raison d'une sous-estimation de la créatininémie. Selon l'information pharmacologique de la spironolactone, un DFG < 30 ml/min constitue une contre-indication à l'utilisation de la spironolactone. À l'admission, la kaliémie moyenne était de 7,7 mEq/L et la créatinine moyenne de 3,34 mg% avec un DFG calculé selon Cockcroft et Gault, à 22,8 ml/min. Malheureusement, on ne disposait pas de données relatives à la kaliémie et à la créatinine au début (à l'instauration) du traitement avec la spironolactone. Cela étant, sur base d'une fonction rénale avec un DFG moyen de 38 ml/min, on peut penser que la plupart des patients souffraient d'une néphropathie structurelle sévère. L'âge moyen de ce groupe avec complications était de 76 ans, soit dix ans de plus que l'âge moyen de la population étudiée dans l'essai RALES (65 ans). Ces auteurs proposent donc les facteurs de risque suivants : insuffisance rénale (DFG < 30 ml/min), âge avancé, diabète sucré et dose trop élevée de spironolactone. (Wrenger 2005)

Tamirisa souligne l'importance d'une concentration initiale relativement élevée en potassium, d'un âge avancé, d'une classe NYHA inférieure et de l'utilisation de  $\beta$ -bloquants, de doses supérieures de diurétiques de l'anse, de la prise de thiazides (probablement en association avec des diurétiques de l'anse) et des AINS en tant que facteurs de risque de complications d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale, lors de la prise de spironolactone.

Dans l'essai RALES, qui est antérieur à l'utilisation largement répandue des  $\beta$ -bloquants, leur emploi était effectivement extrêmement faible (11%). Tamirisa et ses co-auteurs font toutefois remarquer que le risque accru d'hyperkaliémie associé à la prise de  $\beta$ -bloquants ne constitue pas une raison pour interdire la prescription de spironolactone au groupe de patients déjà sous  $\beta$ -bloquants, justement parce qu'il ressort d'une sous-analyse de RALES que les patients sous  $\beta$ -bloquants tirent un avantage relativement plus élevé d'un traitement avec la spironolactone. Par ailleurs, l'utilisation des AINS, tant chez les insuffisants cardiaques que chez les insuffisants rénaux est en tout état de cause contre-indiquée. (Tamirisa 2004)

#### 5.4.2.2. Éplérone

Pas de données.

### 5.4.3. Conclusion du jury

#### 5.4.3.1. Spironolactone

Le jury conclut que les populations à risque pour la prise de spironolactone sont:

- Les seniors
- Les diabétiques
- Les patients traités avec des AINS
- Les patients souffrant d'insuffisance rénale
- Les patients qui prennent de fortes doses de diurétiques
- Les patients qui prennent de fortes doses de spironolactone
- Les patients qui présentent une concentration initiale relativement élevée de potassium
- Les patients qui, pour des raisons psychosociales, sont difficiles à suivre

Le jury fait remarquer que Tamirisa KP et al. parviennent à la conclusion qu'une classe NYHA inférieure et la prise de  $\beta$ -bloquants doivent être considérés comme des facteurs de risque d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Cette déclaration n'est pas confirmée par d'autre donnée de la littérature. L'étude en question n'avait enrôlé que 44 patients !

#### 5.4.3.2. Éplérone

Pas de données.

## 5.5. Quelle est la place de l'éplérone dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe 2 ?

### 5.5.1. Données provenant de la littérature

Pas de données.

### 5.5.2 Données apportées par l'expert

À envisager chez les patients ayant fait un gros infarctus et présentant une fraction d'éjection basse et un risque élevé d'insuffisance cardiaque, cf. l'essai EPHEBUS.

### 5.5.3. Conclusion du jury

Le jury constate:

- que l'on ne dispose pas de données provenant de la littérature,
- que l'expert estime que la spironolactone et l'éplérone sont probablement équivalents,
- que pour la spironolactone, il n'existe pas de preuves pour la classe NYHA II d'insuffisance cardiaque,
- que, l'expert estime que, l'éplérone a une place dans le cadre du traitement de l'insuffisance cardiaque avec baisse de la FEVG uniquement dans le cas où le patient est confronté à une gynécomastie symptomatique sévère,

Le jury conclut qu'à l'heure actuelle, il n'y a pas de raison de donner à l'éplérone une place particulière dans l'insuffisance cardiaque de classe NYHA II, sauf s'il s'agit d'un infarctus.

## 6. Quelle est la place des diurétiques et des glycosides digitaliques ?

- Quelle est la place des glycosides digitaliques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ?
- Quand utiliser les diurétiques et comment les doser ?
- Existe-t-il dans la classe des diurétiques de l'anse une différence entre les divers principes actifs quant à leur utilisation ? De quelle manière doivent-ils être administrés ?
- Quelle est la place des thiazides dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ?
- Quelle est la place de l'acétazolamide dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ?

### 6.1. Quelle est la place des glycosides digitaliques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ?

#### 6.1.1. Données extraites des guidelines

L'ajout de digoxine au traitement de la décompensation cardiaque peut être envisagé chez les personnes en rythme sinusal et restant symptomatiques sous thérapie optimale (SIGN et NICE NdP A). Le guideline du NHG donne des indications concrètes (adaptation de la dose en fonction de l'âge, du poids et de la fonction rénale) quant à l'utilisation de la digoxine comme dernière démarche dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

La digitaline est également indiquée en cas de décompensation cardiaque symptomatique et de fibrillation auriculaire (ESC NdP I – NICE NdP C). Chez la personne souffrant de fibrillation auriculaire, l'association de la digitaline à un  $\beta$ -bloquant produit un meilleur effet que les deux produits utilisés séparément (ESC NdP IIa).

La digitaline n'a aucun effet sur la mortalité, mais peut réduire le taux d'hospitalisation des personnes souffrant de décompensation cardiaque provoquée par un dysfonctionnement ventriculaire gauche (ACC-AHA NdP IIa - NHF NdP B) et recevant un traitement aux IECA,  $\beta$ -bloquants, diurétiques et à la spironolactone (ESC NdP IIa).

#### 6.1.2. Données provenant de la littérature

Une revue systématique de la Cochrane (Hood 2004) étudie l'effet de la digitaline par rapport au placebo chez les personnes en rythme sinusal et souffrant de décompensation cardiaque chronique, traitées ou non avec d'autres médicaments.

La conclusion de cette revue systématique est que la digitaline n'a aucun effet sur la mortalité, mais bien sur le taux d'hospitalisation (Mortalité OR de 0,98 (95% CI 0,89-1,09), hospitalisation OR de 0,68 (95% CI 0,61-0,75)).

Une analyse post hoc du 'DIG trial' (Ahmed 2006), montre que la digitaline utilisée en dose thérapeutique chez les personnes ayant une fonction rénale normale, ne réduit pas la mortalité mais bien le taux d'hospitalisation. En dose sub-thérapeutique, on note un effet sur la mortalité. Nous remarquons que ce résultat n'a pas été repris dans les guidelines ni dans la revue systématique de la Cochrane Library.

#### 6.1.3. Données apportées par les experts

Il est toujours utile, en cas de troubles persistants d'insuffisance cardiaque, tant au niveau du rythme sinusal que de la fibrillation auriculaire, chez un patient dont le traitement de base comprend des IECA, des  $\beta$ -bloquants et la spironolactone, d'associer la digitaline, en raison de la réduction du nombre d'hospitalisations et un ralentissement de la progression des plaintes. Ces effets sont importants pour la qualité de vie du patient.

## 6.1.4. Conclusions du jury

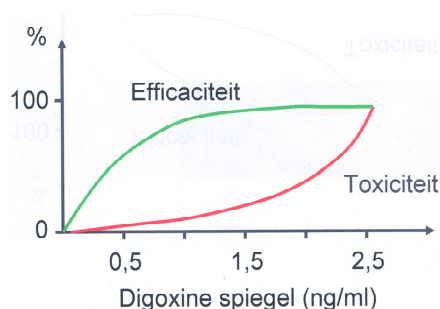
L'ajout de digoxine au traitement de la décompensation cardiaque peut être envisagé chez les personnes en rythme sinusal ou en fibrillation auriculaire qui restent symptomatiques sous thérapie optimale (GRADE B). La digitaline n'a aucun effet sur la mortalité, mais peut réduire le taux d'hospitalisation.

Une fois le traitement par digitaline entamé, il ne peut pas être arrêté sans avoir recueilli l'avis d'un spécialiste en raison du risque de sevrage (manque potentiel). (cfr. 5.1.3.1.).

L'utilisation de digoxine dans la pratique courante nécessite de prendre certaines précautions comme le montre le graphique ci-dessous.

La représentation graphique de l'efficacité et de la toxicité de la digitaline en fonction de la concentration sérique montre que le gain supplémentaire en cas d'élévation plus importante de la dose (jusqu'à dépasser 1,0 ng/ml) est limité. En revanche, la toxicité augmente fortement.

### Efficaciteit en toxiciteit digoxine



Il n'existe que peu de preuves, voire aucune, pour l'adaptation de la dose avec contrôle régulier de la digoxinémie. Au contraire, davantage d'arguments plaident en faveur d'une dose «faible» (0,5 - 1,0 ng/ml).

Quand faut-il malgré tout contrôler une concentration sanguine ?

Remarque: les prélèvements doivent être effectués de préférence lorsque la concentration sanguine est la plus basse, ou au minimum 8 heures après la dernière prise, faute de quoi le dosage serait réalisé durant la phase de distribution de la digoxine. Si le patient a fourni un effort peu de temps avant, il faut prévoir une pause d'au moins 20 minutes avant de procéder à un prélèvement. En effet, la concentration diminue durant l'effort.

- Tout d'abord, la concentration doit être contrôlée 7 à-14 jours après le début du traitement afin de disposer d'une valeur de départ.
- En cas de suspicion clinique de toxicité de la digitaline.
- En cas d'utilisation de médicaments pouvant influencer la concentration de digoxine, et, essentiellement, ceux qui en induisent une hausse:
  - par une baisse de la clairance : quinidine, verapamil, diltiazem, amiodarone, spironolactone, alprazolam, itraconazole, ketoconazole
  - par une absorption accrue: tétracyclines et macrolides,
  - par une clairance rénale en baisse : IECA, AINS

- Dans des situations associées à un risque accru de toxicité à la digitaline :
  - Face à une détérioration de la fonction rénale, comme lors d'un amaigrissement
  - En cas de prise de diurétiques augmentant la perte de potassium ( $\Rightarrow$  hypo  $K^+$ , hypo  $Mg^{2+}$ )
  - En cas d'administration intraveineuse de  $Ca^{2+}$
  - En cas d'utilisation de sympathicomimétiques
  - En cas d'hypothyroïdie
  - En cas d'amyloïdose

De même, le jury souhaite rappeler les contre-indications de la digitaline, à savoir :

- Bradycardie
- Trouble de la conduction auriculo-ventriculaire d'une intensité relativement élevée
- Syndrome de Wolf Parkinson White sous-jacent
- Cardiomyopathie hypertrophique avec obstruction à l'éjection
- Présence de troubles des électrolytes (hypokaliémie et hypercalcémie).

## 6.2. Quand utiliser les diurétiques et comment les doser?

### 6.2.1. Données extraites des guidelines

L'utilisation des diurétiques est essentielle chez les personnes atteintes de décompensation cardiaque présentant des symptômes de surcharge ou de rétention d'eau, tels que dyspnée, œdème des chevilles ou œdème pulmonaire (SIGN NdP B – ESC et ACC/AHA NdP I – NICE NdP C – NHF NdP D).

Les diurétiques seront toujours administrés en association avec un IECA et un  $\beta$ -bloquant (ESC NdP I – NHF NdP D). La dose choisie sera fonction du besoin (NICE NdP C).

Le guideline du NHG donne des indications concrètes quant à l'utilisation des diurétiques comme première démarche dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : initier un traitement diurétique en attendant les examens complémentaires.

- Dans la Classe NYHA II, pic de diurèse indésirable : 1 dose journalière d'hydrochlorothiazide de 25 mg.
- Dans la Classe NYHA III/IV, la dose initiale de furosémide doit être de 40 ou 80 mg puis il faut diminuer à 40 mg.

En cas d'aggravation des plaintes ou des symptômes, il faut parfois augmenter temporairement la dose du diurétique de l'anse ou bien ajouter un thiazide. En cas de dyspnée nocturne, il faut changer le moment de la prise du diurétique (NHG).

Contrôle à faire: mesurer le taux de potassium toutes les semaines voire toutes les deux semaines après le début du traitement aux diurétiques; puis contrôle tous les 6 mois incluant les mesures de la créatinine, du potassium et du sodium (NHG).

### 6.2.2. Données provenant de la littérature

Une revue systématique avec méta-analyse (Faris 2006) a rassemblé 14 études (525 personnes) jusqu'en 1966 et a comparé l'effet d'un diurétique à un placebo ou un autre diurétique. Cette revue systématique présente une grande hétérogénéité des études et analyse différents diurétiques. La population étudiée (âge moyen 59 ans; 39 % de femmes) est très différente de la population moyenne de patients atteints de décompensation cardiaque (âge moyen 74 ans).

De la méta-analyse, il ressort clairement que les diurétiques soulagent les symptômes, réduisent le nombre d'épisodes de décompensation et augmentent la tolérance à l'effort. Les preuves scientifiques ne suffisent pas pour se prononcer sur l'impact d'un traitement aux diurétiques sur la mortalité.

Il existe une impression purement clinique que les diurétiques diminuent la mortalité et réduisent la progression d'une décompensation cardiaque chronique. D'autres études (diurétiques associés ou non aux  $\beta$ -bloquants en cas d'hypertension) montrent apparemment un effet sur la morbidité et la mortalité. On peut se demander si ces données peuvent être extrapolées.

### 6.2.3. Données apportées par les experts

Les diurétiques sont utilisés dans l'insuffisance cardiaque symptomatique associée à des signes de surcharge. Les diurétiques améliorent la symptomatologie. Leur effet est de surcroît plus rapide qu'avec les autres médicaments utilisés dans l'insuffisance cardiaque. Pour prévenir l'apparition d'un effet indésirable (à savoir l'activation du système rénine-angiotensine et une progression de l'insuffisance cardiaque), les diurétiques seront de préférence utilisés en association avec un IECA ou un sartan.

La dose doit être adaptée au cas par cas c'est-à-dire pour chaque patient en assurant un suivi clinique.

Tableau synoptique des caractéristiques pharmacologiques des diurétiques

	biodisponibilité (%)	demi-vie (heures)	dose de départ (mg)		dose journalière max. (mg)	
<b>Diurétiques de l'anse</b>						
Furosémide	10 - 100	1,5	20 - 40		250 – 500	
Bumétamide	80 - 100	0,8	0,5 - 1,0		5 – 10	
Torasémide	80 - 100	3,5	5 - 10		100 – 200	
<b>Thiazides</b>						
Hydrochlorothiazide	70	2,5	25		50 – 75	
Métolazone	65		2,5		10	
Indapamide	100	15	2,5		2,5	
<b>Diurétiques d'épargne potassique</b>						
			+ IECA	-IECA	+ IECA	-IECA
Amiloride	50	6 - 9	2,5	5	20	40
Triamtérène	50	2	25	50	100	200
Spirolactone	70	17 - 20	25	50	50	100-200

Si une hypokaliémie apparaît suite à l'utilisation de diurétiques de l'anse ou de thiazides, l'association d'un diurétique d'épargne potassique semble plus efficace que l'administration de suppléments de potassium.

Les diurétiques d'épargne potassique perdent leur efficacité lorsque la clairance de créatinine est < 30 ml/min ou que la créatinine est > 2,5 mg/dL. En plus, le risque d'effets indésirables est augmenté.

Les médicaments qui ont un impact négatif sur la perfusion rénale (ea les AINS) vont freiner l'effet des diurétiques.

Les médicaments qui inhibent la sécrétion des diurétiques de l'anse et des thiazides (notamment, le probenecid et le lithium) vont freiner l'effet des diurétiques.

### 6.2.4. Conclusions du jury

Les diurétiques sont utiles dans le traitement de la décompensation cardiaque et plus spécifiquement en cas de surcharge et surtout dans le but de contrôler les symptômes (NdP B). Les preuves scientifiques ne suffisent pas pour se prononcer sur l'impact d'un traitement aux diurétiques en termes de réduction de la mortalité. Les diurétiques seront toujours administrés en association avec un IECA et un  $\beta$ -bloquant. La dose sera adaptée individuellement et le taux de potassium contrôlé régulièrement. En cas d'euvolémie, il faut toujours s'efforcer de réduire la dose de diurétiques. Le cas échéant, cette diminution permet d'optimiser la posologie de l'IECA et du  $\beta$ -bloquant. Par ailleurs, une restriction des prises de sel et de liquide peut également contribuer à une réduction de la dose de diurétique.



### **6.3. Existe-t-il dans la classe des diurétiques de l'anse une différence entre les divers principes actifs quant à leur utilisation ? De quelle manière doivent-ils être administrés ?**

#### **6.3.1. Données extraites des guidelines**

Pas de données.

#### **6.3.2. Données provenant de la littérature**

Pas de données.

#### **6.3.3. Données apportées par les experts**

Dans l'insuffisance cardiaque modérée à sévère, il sera généralement nécessaire de passer à un diurétique de l'anse.

En cas de traitement avec un diurétique de l'anse, les apports en sel devront être restreints.

On observe une baisse de la biodisponibilité du furosemide en raison d'une résorption intestinale moindre. Ceci se produit de manière typique en cas d'insuffisance cardiaque droite, associée à une congestion hépatique.

En cas de diminution de la fonction rénale, la dose doit être adaptée.

La courbe dose-réponse des diurétiques de l'anse est sigmoïdale. En effet, il faut, d'une part, franchir un certain seuil de concentration dans l'anse de Henlé avant d'obtenir un effet thérapeutique et, d'autre part, il existe un plafond au-delà duquel une augmentation ultérieure de la dose n'apportera aucun effet supplémentaire.

#### **6.3.4. Conclusions du jury**

Il n'y a pas de données dans la littérature qui permettent de différencier l'utilité ou l'efficacité du furosemide, du bumétanide ou du torasémide dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. Néanmoins, étant moins onéreuse, le furosemide reste le maître achat.

En premier lieu, il faut s'efforcer d'atteindre un dosage adéquat (aussi bas que possible) du diurétique de l'anse. En cas de régression de la fonction rénale, la dose de diurétiques de l'anse doit être adaptée. Idéalement, les apports en sel devraient se limiter à un maximum de 2 à 3 grammes par jour. À cet égard, il est conseillé de consulter un nutritionniste.

### **6.4. Quelle est la place des thiazides dans le traitement de l'insuffisance cardiaque?**

#### **6.4.1. Données extraites des guidelines**

Le guideline du NHG donne des indications concrètes quant à l'utilisation des thiazides comme première démarche dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe NYHA II, pour laquelle un pic de diurèse est indésirable : la dose journalière d'hydrochlorothiazide devrait être de 25 mg. En cas d'aggravation des plaintes ou des symptômes de l'insuffisance cardiaque de classe NYHA III/IV, une dose de charge de furosémide de 40 ou 80 mg est souhaitable, à diminuer ensuite jusqu'à 40 mg. Parfois, il vaut mieux augmenter temporairement la dose du diurétique de l'anse ou bien ajouter un thiazide .

#### **6.4.2. Données provenant de la littérature**

Pas de données.

#### **6.4.3. Données apportées par les experts**

Les thiazides ne sont plus actifs lorsque la clairance en créatinine est < 30 ml/min. L'association de thiazides et de diurétiques de l'anse peut être utile en cas d'œdème réfractaire.

#### **6.4.4. Conclusions du jury**

L'adjonction de thiazides et de diurétiques de l'anse peut être envisagée en cas d'œdème réfractaire (effet de synergie), en tant que spécialité de second choix, après la spironolactone.

### **6.5. Quelle est la place de l'acétazolamide dans le traitement de l'insuffisance cardiaque?**

#### **6.5.1. Données extraites des guidelines**

Pas de données.

#### **6.5.2. Données provenant de la littérature**

Pas de données.

#### **6.5.3. Données apportées par les experts**

Actuellement, l'acétazolamide est utilisée dans la pratique courante en cas de glaucome et de mal d'altitude. Dans de rares cas, on y a encore recours dans l'œdème réfractaire, jusqu'à induction d'un blocage total du néphron.

#### **6.5.4. Conclusions du jury**

L'acétazolamide n'a plus de place à l'heure actuelle dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

## 7. Quelle est la place des antagonistes du calcium, nitrates, EPO, hydralazine ?

- Y a-t-il des indications / contre-indications pour l'utilisation des antagonistes du calcium dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ?
- Chez quels patients les nitrates / l'hydralazine sont-ils indiqués ?
- Quelle est la place de l'EPO dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ?

### 7.1. Y a-t-il des indications / contre-indications pour l'utilisation des antagonistes du calcium dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ?

#### 7.1.1. Données extraites des guidelines

Selon NICE et NHF, l'amlodipine peut être utilisée dans le traitement de l'hypertension ou de l'angine de poitrine chez la personne atteinte de décompensation cardiaque mais elle n'a aucune influence sur la mortalité.

#### 7.1.2. Données provenant de la littérature

Il n'y a pas d'éléments qui indiquent que les antagonistes du calcium contribuent au traitement chronique de l'insuffisance cardiaque (NdP A).

#### 7.1.3. Données apportées par les experts

En dépit du fait que les antagonistes du calcium réduisent la résistance vasculaire périphérique et influencent ainsi positivement la pression de remplissage du ventricule gauche (diminution de la post-charge), ils n'ont pas leur place dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. En effet, ces médicaments ont aussi un effet inotrope négatif et plusieurs études cliniques ont montré qu'en comparaison avec un placebo ou le dinitrate d'isosorbide, un traitement avec la nifedipine ou le diltiazem entraîne une détérioration ultérieure de l'état clinique. Il est dès lors préférable d'éviter ces molécules chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque systolique, même pour le traitement d'une éventuelle angine de poitrine ou d'une hypertension.

Les antagonistes calciques de la deuxième génération tels que l'amlodipine et la felodipine, n'ont que peu ou pas d'effet inotrope négatif aux doses usuelles et sont mieux tolérés chez les insuffisants cardiaques que d'autres antagonistes du calcium. Les études PRAISE ont montré que l'utilisation d'amlodipine chez l'insuffisant cardiaque avec perte de fonction systolique du ventricule gauche, n'est pas préjudiciable surtout en présence concomitante d'une hypertension artérielle et d'une angine de poitrine. On n'observe aucune détérioration de l'état clinique ni augmentation de la mortalité. L'étude V-HeFT 3 a montré que la prise de felodipine par les patients souffrant d'insuffisance cardiaque avec perte de la fonction systolique du ventricule gauche n'a aucun impact sur la mortalité ou la réadmission pour insuffisance cardiaque. A long terme, il y avait même une amélioration de la capacité d'effort et de la qualité de vie.

En conséquence, l'amlodipine et la felodipine sont des médicaments sûrs et bien tolérés en cas d'insuffisance cardiaque et peuvent éventuellement être utilisés pour soigner une hypertension artérielle ou une angine de poitrine. Pour les patients souffrant uniquement d'insuffisance cardiaque, sans autre co-morbidité, les antagonistes calciques ne sont pas recommandés et il convient d'abord de recourir au traitement classique de l'insuffisance cardiaque c'est-à-dire les IECA, les sartans et les  $\beta$ -bloquants.

#### 7.1.4 Conclusion du jury

Les antagonistes du calcium ne font pas partie du traitement chronique de l'insuffisance cardiaque proprement dite. De tous les antagonistes du calcium, seul l'amlodipine ou la felodipine doivent être

utilisées et uniquement chez les patients qui présentent une hypertension ou une angine de poitrine, en dépit d'un traitement aux doses préconisées par les guidelines, d'IECA, de  $\beta$ -bloquants, de sartans et de diurétiques (diurétiques de l'anse et/ou spironolactone).

## 7.2 Chez quels patients les nitrates / l'hydralazine sont-ils indiqués ?

### 7.2.1. Données extraites des guidelines

L'hydralazine et le dinitrate d'isosorbide peuvent être utilisés comme adjuvant dans le traitement de la décompensation cardiaque (ESC / ACC / AHA NdP A-B). Ils seront, selon NICE, initiés de préférence par un spécialiste.

### 7.2.2. Données provenant de la littérature

Dans l'essai V-HeFT, l'adjonction d'hydralazine et de dinitrate d'isosorbide à la digoxine et aux diurétiques a entraîné une baisse de la mortalité (mortalité à 2 ans de 25.6% versus 34.4%). Toutefois, les patients recrutés dans V-HeFT ne prenaient pas d'IECA ou de  $\beta$ -bloquants. Cette association peut donc éventuellement être utilisée en tant que solution de remplacement aux IECA dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (NdP B). Une sous-analyse l'a démontré essentiellement chez les personnes à peau noire, si bien que l'association d'hydralazine et de dinitrate d'isosorbide ne peut être administrée qu'en seconde ligne aux personnes de peau blanche.

L'étude A-HeFT, dans laquelle des patients à peau noire recevaient soit l'association d'hydralazine et de dinitrate d'isosorbide soit un placebo en plus d'un IECA (ou d'un sartan) et/ou d'un  $\beta$ -bloquant, a montré une diminution nette de la mortalité dans le groupe qui recevait également l'association d'hydralazine et de dinitrate d'isosorbide. La diminution de mortalité mise en évidence avec les IECA et les  $\beta$ -bloquants à eux seuls n'ayant jamais été démontrée chez les personnes de peau noire ; ces dernières bénéficient d'un Niveau de recommandation A pour l'adjonction de l'association d'hydralazine et de dinitrate d'isosorbide aux IECA et aux  $\beta$ -bloquants.

### 7.2.3. Données apportées par les experts

L'association d'hydralazine (dose initiale 25 mg x 3 ou 4 par jour, à augmenter jusqu'à 100 mg x 3 ou 4 par jour) et de dinitrate d'isosorbide (40 mg x 3 ou 4 par jour) peut avoir un impact bénéfique sur le cours de la maladie chez les insuffisants cardiaques. L'étude V-HeFT 1 a montré une capacité de travail accrue et une amélioration de la FEVG, avec une tendance à la baisse de la mortalité totale chez les insuffisants cardiaques traités avec l'association d'hydralazine et de dinitrate d'isosorbide, par rapport au traitement avec un placebo ou la prazosine. En raison du nombre élevé de comprimés et des effets indésirables fréquents (maux de tête, vertiges, hypotension et nausées), l'observance thérapeutique est souvent moins bonne. On a également observé des douleurs articulaires.

Un traitement associant hydralazine et dinitrate d'isosorbide est plus efficace chez le sujet à peau noire que chez celui de peau blanche. L'étude A-HeFT, réalisée sur des patients afro-américains souffrant d'insuffisance cardiaque sévère, a montré une mortalité significativement inférieure dans le groupe traité par l'adjonction d'hydralazine et de dinitrate d'isosorbide par rapport au placebo, de même qu'une baisse de la nécessité d'hospitaliser les patients et une amélioration importante de leur qualité de vie. Dans l'étude A-HeFT, la plupart des patients étaient également soignés avec un IECA ou un sartan et un  $\beta$ -bloquant. La spironolactone était également prescrite à 39 patients.

On peut dès lors envisager l'association d'hydralazine et de dinitrate d'isosorbide, si elle est bien tolérée, chez les patients présentant des symptômes persistants d'insuffisance cardiaque en dépit d'un traitement optimal avec un IECA ou un sartan, un  $\beta$ -bloquant et, éventuellement aussi un antagoniste de l'aldostérone. L'effet positif a donc essentiellement été observé chez les patients à la peau noire. Il n'existe pas de données sur l'association d'hydralazine et de nitrate d'isosorbide avec un traitement combiné associant un IECA et un sartan. Par ailleurs, nous ne disposons pas de données provenant d'études cliniques portant sur le traitement avec hydralazine + nitrate d'isosorbide chez les patients à la peau plus foncée et les insuffisants cardiaques NYHA classe II ni chez les patients de peau blanche et les autres groupes de la population qui sont déjà traités avec des IECA et des  $\beta$ -bloquants.

## 7.2.4. Conclusion du jury

Si elle est bien tolérée, l'association d'hydralazine et de dinitrate d'isosorbide doit certainement être envisagée chez les personnes de peau blanche, chez les patients présentant des *symptômes persistants* d'insuffisance cardiaque sévère en dépit d'un traitement optimal avec un IECA ou un sartan, un  $\beta$ -bloquant et éventuellement aussi un antagoniste de l'aldostérone. L'idéal est d'instaurer cette association sous la surveillance d'un spécialiste en insuffisance cardiaque, en milieu hospitalier, les doses pouvant par la suite être adaptées en ambulatoire. Chez les personnes de peau noire, l'adjonction de l'association d'hydralazine et de dinitrate d'isosorbide est toujours recommandée. De l'avis du jury, il serait conseillé de remettre l'hydralazine sur le marché.

## 7.3. Quelle est la place de l'EPO dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ?

### 7.3.1. Données provenant de la littérature

À l'heure actuelle, aucune étude randomisée de grande envergure sur l'utilisation de l'EPO dans l'insuffisance cardiaque n'a été publiée.

### 7.3.2. Données apportées par les experts

L'anémie est fréquemment observée chez les insuffisants cardiaques et va de pair avec une augmentation de la mortalité et des hospitalisations plus fréquentes pour cause d'aggravation de l'insuffisance cardiaque. La cause de cette anémie peut être multifactorielle.

Dans l'insuffisance cardiaque, on constate fréquemment une dégradation de la fonction rénale et un trouble de la production d'érythropoïétine.

L'angiotensine-II stimule la production d'érythropoïétine de même que la formation de cellules progénitrices érythroïdes dans la moelle osseuse. Un traitement avec des IECA et des sartans peut donc entraîner une baisse de l'hémoglobine via une certaine inhibition de la production d'érythropoïétine.

De même, une hémodilution et un état inflammatoire chronique peuvent favoriser l'anémie.

Chez de nombreux patients, on note un fer sérique très bas ou un faible taux de ferritine. Souvent, on diagnostique une carence en fer dans la moelle osseuse, en dépit d'un taux normal de fer sérique, de ferritine et d'érythropoïétine. En conséquence, une carence en fer absolue ou relative est fréquente.

Plusieurs formes d'érythropoïétine ont été évaluées dans des études cliniques sur un nombre relativement limité de patients. Dans l'ensemble, l'érythropoïétine est bien tolérée par les insuffisants cardiaques, mais, en dépit d'une élévation du taux d'hémoglobine, l'état clinique s'est peu amélioré, voire pas amélioré du tout. Dans l'attente des résultats de 2 études en cours (TREAT chez des patients souffrant d'anémie et d'insuffisance rénale chronique et RED-HF (Reduction of Events with Darbepoetin Alfa in Heart Failure) chez des insuffisants cardiaques), un traitement avec de l'érythropoïétine n'est pas recommandé pour soigner l'anémie dans l'insuffisance cardiaque.

En tout état de cause, il est conseillé de procéder à un dépistage régulier de l'anémie chez les insuffisants cardiaques, en contrôlant leur fer sérique, leur ferritine et leur transferrine. En cas d'anémie confirmée, on peut envisager un traitement avec du fer-sucrose par voie intraveineuse.

De l'avis de l'expert, l'administration per os se justifie moins en raison de la moindre résorption gastro-intestinale.

### 7.3.3. Conclusion du jury

En raison de l'absence d'essais cliniques randomisés sur l'utilisation de l'érythropoïétine dans l'insuffisance cardiaque, on ne peut pas recommander son utilisation en routine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. L'anémie est cependant très fréquente et une recherche de sa cause doit toujours être réalisée et, si nécessaire, elle fera l'objet d'un traitement « lege artis ».

# Conclusions générales

## Constats

Avant de tirer des conclusions générales, le jury souhaite formuler quelques constats sur les événements cibles dans les études cliniques, les chiffres de prévalence et sur la disparité entre les populations des études et la pratique quotidienne.

- À propos des événements cibles dans les études cliniques

Le jury se demande si dans la décision du traitement pharmacologique du patient souffrant d'insuffisance cardiaque, on ne devrait pas prendre comme événements cibles, non seulement la mortalité et la morbidité, mais également le fonctionnement de l'insuffisant cardiaque.

- À propos des chiffres de prévalence

Le jury estime incompréhensible l'absence ou le peu d'informations disponibles au sujet de la prévalence, du coût et d'autres aspects de l'insuffisance cardiaque en Belgique, et que seules des hypothèses puissent être faites sur la base de chiffres à l'étranger.

- À propos de la disparité entre les populations des études et la pratique quotidienne

Le jury fait remarquer qu'il existe une disparité entre l'âge des patients dans les essais cliniques ( $\pm 65$  ans) et l'âge moyen des patients souffrant d'insuffisance cardiaque dans la réalité ( $\pm 75$  ans).

## Conclusions

Le jury arrive à la conclusion qu'à l'instar de l'approche médicamenteuse de l'insuffisance cardiaque chronique dans le cadre des soins ambulatoires, la **rééducation cardiaque** est extrêmement importante.

Actuellement, les programmes de soins multidisciplinaires sont surtout destinés aux patients hospitalisés présentant un risque élevé d'insuffisance cardiaque. Les soins de longue durée et l'accompagnement du patient souffrant d'insuffisance cardiaque après hospitalisation devraient être suivis plus attentivement en collaboration étroite avec la première ligne. L'élaboration d'un **trajet de soins « insuffisance cardiaque »** est indispensable, avec une description claire des tâches des différents intervenants.

Le jury estime qu'un tel trajet de soins devrait apporter une optimisation des soins et une diminution du nombre de réhospitalisations.

Les équipes multidisciplinaires devraient inclure les équipes suivantes : cardiologues, médecins généralistes, gériatres, kinésithérapeutes, diététiciens, infirmiers sociaux, psychologues, pharmaciens, infirmiers spécialisés en insuffisance cardiaque, ...

Actuellement, l'activité spécifique de l'infirmier spécialisé en insuffisance cardiaque n'est pas prévue dans l'agrément d'une équipe de rééducation cardiaque, alors qu'elle est importante pour la transition des soins spécialisés vers les soins de première ligne. Le financement de ce praticien de l'art infirmier dans les programmes de soins multidisciplinaires devrait être prévu en Belgique.

À l'heure actuelle, le remboursement de la rééducation cardiaque multidisciplinaire ambulatoire pour des patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique n'est possible qu'après une demande d'autorisation et un traitement de rééducation fonctionnelle au cours d'une hospitalisation dans un centre de rééducation cardiaque agréé. **La rééducation ambulatoire dans un tel centre devrait pouvoir être autorisée sans hospitalisation obligatoire préalable.**

L'intervention dans des activités de rééducation multidisciplinaire ambulatoire est limitée dans le temps (max. 45 séances ambulatoires) alors que le patient devrait avoir la possibilité de continuer plus longtemps cette rééducation dans les soins de première ligne sur prescription du médecin généraliste. En ce qui concerne l'aspect activité physique adaptée et entraînement, rien n'est prévu actuellement dans la nomenclature pour la rééducation fonctionnelle ou la kinésithérapie.

La reconnaissance de l'insuffisance cardiaque en tant que **pathologie F** doit être étudiée, de sorte que le traitement par des kinésithérapeutes qualifiés puisse être réalisé en soins à domicile.

En ce qui concerne l'**approche médicamenteuse** en cas d'insuffisance cardiaque chronique dans une situation ambulatoire, le jury préconise la démarche suivante :

1. commencer le traitement par un IECA qui a été étudié pour cette indication pour toutes les classes NYHA, à faible dose et augmenter cette dose progressivement.
2. ajouter un  $\beta$ -bloquant (bisoprolol, carvedilol, métoprolol SR/XL ou nébivolol) à faible dose lorsque la moitié de la dose d'IECA (utilisées dans les études) est atteinte et augmenter également la dose progressivement.
3. remplacer l'IECA par un sartan (valsartan ou candesartan) en cas d'apparition de toux.
4. Si la combinaison IECA/ $\beta$ -bloquant (ou sartans/ $\beta$ -bloquant) ne suffit pas, dans les classes NYHA III et IV, ajouter avec précaution une dose de spironolactone de 12,5 à 50 mg/jour. En cas de gynécomastie dérangeante, essayer de remplacer la spironolactone par l'éplérone.
5. Ajouter ensuite de la digoxine, même en l'absence de fibrillation auriculaire.
6. Ajouter des diurétiques de l'anse et éventuellement un thiazide, en cas de rétention d'eau malgré la thérapie de base.

Le jury arrive en outre à la conclusion que:

- Une association hydralazine / dinitrate d'isosorbide est possible chez les personnes de peau blanche si les symptômes d'insuffisance cardiaque grave persistent malgré une trithérapie optimale IECA ou sartan/ $\beta$ -bloquant/spironolactone. Chez les personnes de peau noire, l'addition d'hydralazine et dinitrate d'isosorbide est toujours indiquée via le spécialiste.
- L'association IECA + sartan + spironolactone n'est pas indiquée.
- Les antagonistes du calcium ne font pas partie du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique
- L'acétazolamide ou l'érythropoïétine n'ont pas leur place dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

En outre, le jury conclut qu'une **restriction des apports en sel et en liquide** doit bénéficier d'une attention toute particulière. Idéalement, les prises sodiques devraient être d'au maximum 2 à 3 grammes par jour. À cet égard, on préconise de consulter un nutritionniste.

Le jury conclut également qu'il est extrêmement important, lors d'un traitement au moyen d'IECA ou bien de sartans, de **contrôler la fonction rénale** et les **électrolytes** avant le début du traitement, puis une à deux semaines après chaque adaptation du traitement et ensuite tous les 3 à 6 mois.

Ces contrôles sont nécessaires après l'ajout d'un antagoniste de l'aldostérone et dans certaines circonstances.

**Le dosage de la digoxine** doit se faire 7 à -14 jours après le début de la thérapie et dans certaines circonstances surtout en cas de présomption d'intoxication.

**Enfin, le jury désire attirer l'attention sur quelques points :**



- Les **informations** fournies par les médecins, pharmaciens, praticiens de l'art infirmier **sur les médicaments** devraient faire partie intégrante des informations fournies aux patients.
- L'étude de la littérature et les avis des experts démontrent que les traitements au moyen d'AINS doivent être évités autant que possible chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque (NdP A). L'association AINS avec des IECA, des sartans ou la spironolactone est extrêmement néphrotoxique. Le jury souhaite inviter les **prescripteurs** à ne prescrire ces produits que sur des indications strictes et estime que les autorités doivent poursuivre leurs efforts pour en limiter l'usage. Le jury souhaite également attirer l'attention des **pharmaciens** sur ce problème puisqu'ils sont responsables de la délivrance de ces médicaments en vente libre. Ils doivent être particulièrement attentifs aux contre-indications, au danger que leur utilisation représente pour les patients à risque et aux associations médicamenteuses à éviter. Le jury ne comprend pas que les AINS puissent faire l'objet d'une publicité dans les médias.
- En outre, le jury souhaite se rallier au point de vue des experts et attirer l'attention sur la **qualité des dosages de potassium**. Les laboratoires cliniques doivent trouver rapidement des moyens en concertation avec tous les médecins concernés, pour optimiser cette qualité. La qualité du prélèvement sanguin, la préparation par centrifugation et le transport rapide des échantillons sanguins doivent être améliorés afin d'éviter l'hémolyse. À cet égard, tous les intéressés doivent assumer leurs responsabilités.
- Le diagnostic repose avant tout sur l'anamnèse et l'examen clinique. Le jury plaide très fort en faveur d'un remboursement du **dosage du BNP** en cas de présomption d'insuffisance cardiaque. Un BNP normal exclut le diagnostic d'insuffisance cardiaque, rendant superflue toute une série d'examen supplémentaires. Son application pratique dans l'algorithme du diagnostic ambulatoire doit être davantage développée.

# Bibliographie

Ahmed A, Rich M, Love T: Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006, 27(2):178-186.

Clark RA, Inglis SC, McAlister FA et al. Telemonitoring or structured telephone support programmes for patients with chronic heart failure: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:942.

Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology, developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European Heart Journal* 2008; 29: 2388-2442.

ESC guidelines (ref: Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology, developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European Heart Journal* 2008; 29: 2388-2442) table 32, p2432.

Faris R, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson P, Coats A: Diuretics for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006(1).

Giannuzzi P, Saner H, Bjornstad H, Fioretti P, Mendes M, Cohen-Solal A, Dugmore D, Hambrecht R, Hellems I, McGee H, Perk J, Vanhees L, Veress G. Position paper of the working group on cardiac rehabilitation and exercise physiology of the European Society of Cardiology. *EJCPR*, 2005, 12: 321-325

Gohler A, Januzzi JL, Worrell SS et al. A systematic meta-analysis of the efficacy and heterogeneity of disease management programs in congestive heart failure. *J Card Fail* 2006;12:554-567.

Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2375-2414.

Hood W, Dans A, Guyatt G, Jaeschke R, McMurray J: Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004(2).

Jaarsma T, van der Wal MH, Lesman-Leegte I et al. Effect of moderate or intensive disease management program on outcome in patients with heart failure: Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Arch Intern Med* 2008; 168:316-324.

K/DOQI Workgroup. Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:S1-S153

McAlister FA, Stewart S, Ferrua S et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810-819.

Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 1999;20:447-455.

Piepoli MF, Flather M, Coats AJ. Overview of studies of exercise training in chronic heart failure: the need for a prospective randomized multicentre European trial. *Eur Heart J* 1998;19:830-841.

Piepoli MF, Davos C, Francis DP et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328:189.

Rees K, Taylor RS, Singh S et al. Exercise based rehabilitation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2004 ;(3):CD003331.

Rutten FH, Walma EP, Kruizinga GI, Bakx HCA, Van Lieshout J. NHG-Standaard Hartfalen. Huisarts Wet 2005; 48(2):64-76.

Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. Am J Med 2004; 116:693-706.

Stewart S. Financial aspects of heart failure programs of care. Eur J Heart Fail 2005; 7:423-428.  
van der Wal MH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it? Eur J Heart Failure 2005;7:5-17.

Tamirisa K, KD A, Koelling T: Spironolactone-induced renal insufficiency and hyperkalemia in patients with heart failure. Am Heart J 2004, 148:971-978.

Wrenger E et al. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. BMJ 2005;327:147-149.

Yu DS, Thomson DR, Lee DT. Disease management programmes for older people with heart failure: crucial characteristics which improve post-discharge outcomes. Eur Heart J 2006; 27:596-612.