



# Nouveautés en insuffisance cardiaque

Jérôme Sassier et Anique Ducharme

M<sup>me</sup> Myoactine, 53 ans, suivie depuis cinq ans pour une cardiopathie dilatée idiopathique, vient pour sa consultation de cardiologie annuelle. Elle présente une dyspnée à l'effort stable de classe fonctionnelle II de la NYHA depuis plusieurs années. Son examen clinique ne révèle pas de signes physiques de surcharge. L'électrocardiogramme est en rythme sinusal avec un bloc de branche gauche à 155 ms. L'échocardiographie montre une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de 30 %, un diamètre télédiastolique du ventricule gauche de 68 mm et une insuffisance mitrale de 2/4. Son traitement médical comprend des bêtabloquants, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) à bonnes doses et un diurétique de l'anse.

Quel traitement médicamenteux pourriez-vous ajouter à la lumière des dernières recommandations ? Si la patiente continue d'avoir des symptômes malgré l'ajout de ce médicament, quel traitement non pharmacologique pourriez-vous lui proposer ?

LES ANNÉES 1990 furent une période intense de progrès dans le traitement pharmacologique de l'insuffisance cardiaque avec l'avènement des bêtabloquants, des IECA, des antagonistes de l'aldostérone et de leurs effets prouvés sur la mortalité. Ces dernières années ont principalement vu l'arrivée de traitements visant à améliorer ou à suppléer la fonction ventriculaire ou encore à corriger les anomalies structurales.

## Un nouveau traitement, l'éplérénone

L'insuffisance cardiaque ne se guérit pas. Toutefois, le traitement de la cause est essentiel, car on peut réduire les symptômes et prolonger la survie. Ainsi, afin d'optimiser le traitement de M<sup>me</sup> Myoactine, on doit lui proposer l'ajout d'éplérénone.

Le Dr Jérôme Sassier, cardiologue au CHU de Nantes, effectue une formation complémentaire en échocardiographie à l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM). La Dr<sup>e</sup> Anique Ducharme, cardiologue et chercheuse, exerce au sein des unités d'insuffisance cardiaque et de transplantation cardiaque à l'Institut de Cardiologie de Montréal. Elle est professeure agrégée de clinique et directrice de la clinique d'insuffisance cardiaque à l'ICM.

Tableau 1

### Étude EMPHASIS-HF<sup>1</sup>

<b>Éplérénone</b>	Diurétique d'épargne potassique Antagoniste sélectif des récepteurs minéralocorticoïdes
<b>Population cible</b>	Insuffisance cardiaque de classe II de la NYHA et FEVG < 30 % ou < 35 % et complexe QRS > 130 ms
<b>Résultats</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 42 %</li> <li>• Diminution de la mortalité cardiovasculaire de 24 %</li> </ul>

L'éplérénone est un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes, plus spécifiquement de l'aldostérone, et un diurétique d'épargne potassique qui agit sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Les résultats de l'étude EMPHASIS-HF sont résumés dans le tableau 1<sup>1</sup>. Ce traitement est donc recommandé par la Société canadienne de cardiologie dès qu'un patient est atteint d'insuffisance cardiaque mo-

## Tableau II

### Études REVERSE, MADIT-CRT, RAFT<sup>4-6</sup>

#### Resynchronisation cardiaque

<b>Population cible</b>	Insuffisance cardiaque à partir de la classe II avec traitement médical optimal et FEVG > 30 % et présence d'un bloc de branche gauche > 130 ms
<b>Résultats</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Diminution de la mortalité d'origine cardiovasculaire de 25 %</li><li>● Diminution du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque</li><li>● Amélioration du remodelage ventriculaire</li></ul>

dérée de classe II et a été hospitalisé pour une cause cardiaque dans les six derniers mois ou a un taux de peptide natriurétique de type B (BNP) légèrement élevé (> 250 pg/ml ou NT-proBNP > 500 pg/ml). Le principal effet indésirable à surveiller est l'hyperkaliémie. Un contrôle de l'ionogramme sanguin de sept à dix jours après l'instauration ou l'augmentation de la dose est recommandé. Enfin, ce traitement est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale importante (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).

#### La resynchronisation cardiaque

*Si la patiente présente toujours des symptômes malgré l'ajout d'éplérénone et que la FEVG a été réévaluée et demeure abaissée, on peut lui proposer l'implantation d'un défibrillateur-resynchronisateur.*

La resynchronisation permet d'optimiser la contraction du ventricule gauche lorsqu'il est désynchronisé (bloc de branche gauche > 130 ms ou complexe QRS > 150 ms quel que soit sa morphologie)<sup>2</sup>. Elle améliore la structure et la fonction du ventricule dans les cas d'insuffisance cardiaque avancée<sup>3</sup>. Des études ré-

centes ont montré son intérêt à des stades plus précoces de la maladie. L'étude REVERSE<sup>4</sup>, sur l'effet de la resynchronisation chez des patients de classe I ou II et dont la FEVG est inférieure à 30 %, a révélé une réduction considérable des volumes télésystoliques et diastoliques ainsi qu'une augmentation du délai avant la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

L'étude MADIT-CRT<sup>5</sup> (qui compare l'intérêt du défibrillateur-resynchronisateur par rapport au défibrillateur seul chez des patients atteints d'insuffisance de classe I ou II stable, ayant une FEVG plus basse que 30 % et un complexe QRS supérieur à 130 ms) a trouvé une baisse de 41 % des accidents liés à l'insuffisance cardiaque dans le groupe portant un défibrillateur-resynchronisateur, sans effet significatif cependant sur la mortalité globale. Elle a aussi noté une amélioration significative de la FEVG et un remodelage inverse du ventricule gauche. Enfin, l'étude RAFT<sup>6</sup> a révélé une baisse de 25 % de la mortalité et de 32 % des ré-hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez des patients ayant reçu un traitement médical optimal pour une insuffisance de classe II, une FEVG de moins de 30 % et un complexe QRS plus grand que 120 ms. Ainsi, depuis 2011, la Société canadienne de cardiologie recommande l'implantation d'un défibrillateur-resynchronisateur chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe II lorsque la FEVG demeure inférieure à 30 % et que le complexe QRS est supérieur à 150 ms malgré un traitement médical optimal de plus de neuf mois. Cet appareil réduit la morbidité et la mortalité<sup>7</sup>. Les résultats de ces trois études sont résumés dans le tableau II<sup>4-6</sup>.

Les complications principales liées à l'implantation d'un resynchronisateur sont la dissection du sinus coronaire avec tamponnade dans 0,5 % des cas et le déplacement de la sonde gauche dans 4 % des cas. Les complications à long terme sont surtout liées à la sonde du défibrillateur (choc inapproprié, bris de sonde). Le risque d'infection (approximativement 2 %) n'est pas négligeable non plus.

**L'éplérénone est donc recommandée par la Société canadienne de cardiologie dès qu'un patient est atteint d'insuffisance cardiaque modérée de classe II et a été hospitalisé pour une cause cardiaque dans les six derniers mois ou a un taux de peptide natriurétique de type B (BNP) légèrement élevé.**

**Repère**

## L'ultrafiltration

Après quelques années de stabilisation, la patiente se présente à l'urgence en raison d'une majoration de sa dyspnée et d'une prise de poids récente. L'examen physique révèle un tableau de décompensation cardiaque globale avec surcharge volumique. La fonction rénale est modérément modifiée, la clairance de la créatinine étant de 40 ml/min. Devant l'absence de réponse initiale aux diurétiques de l'anse par voie intraveineuse, il est décidé de commencer un traitement par ultrafiltration. Quels sont les avantages et les risques de ce traitement ?

L'ultrafiltration est une méthode de filtration du sang à travers un hémofiltre par un dispositif extra-corporel. L'accès vasculaire peut être artérioveineux ou veino-veineux. L'ultrafiltration permet une élimination de sodium et d'eau isotonique en maintenant un volume intravasculaire stable grâce au transfert de liquide interstitiel du secteur extravasculaire vers le secteur intravasculaire. Contrairement aux diurétiques qui produisent une urine hypotonique avec une concentration en sodium proche de 100 mOsm/l, l'ultrafiltration donne un liquide isotonique avec une concentration sodique d'environ 150 mOsm/l. Elle permet donc d'évacuer une quantité de sodium plus grande pour un même volume<sup>8</sup>. De plus, elle n'active pas le système rénine-angiotensine-aldostérone, contrairement aux diurétiques de l'anse, ce qui est un des mécanismes d'apparition de la résistance aux diurétiques<sup>9</sup>.

L'étude RAPID-CHF<sup>10</sup> montre que l'ultrafiltration est faisable, efficace et sûre chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque aiguë. L'étude UNLOAD<sup>11</sup> a évalué l'utilisation précoce de l'ultrafiltration en cas d'insuffisance cardiaque aiguë comparativement au traitement diurétique classique. Les résultats de ces deux études figurent dans le *tableau III*<sup>10,11</sup>.

Les risques de l'ultrafiltration sont l'hypotension artérielle, l'insuffisance rénale, le saignement, l'hémolyse, les complications liées au cathéter et les embolies gazeuses. Depuis 2011, la Société canadienne

### Tableau III

#### Études RAPID CHF et UNLOAD<sup>10,11</sup>

Ultrafiltration	
<b>Population cible</b>	Insuffisance cardiaque aiguë résistante aux diurétiques
<b>Résultats</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☉ Perte de poids plus importante après 48 h par rapport au traitement diurétique classique</li> <li>☉ Diminution du nombre de réhospitalisations après trois mois</li> <li>☉ Aucune différence en ce qui a trait à la dyspnée et à la fonction rénale</li> </ul>

de cardiologie recommande l'ultrafiltration en cas d'insuffisance cardiaque aiguë décompensée associée à une résistance aux diurétiques<sup>7</sup>.

L'étude CARRESS<sup>12</sup> a récemment révélé que cette technologie n'offrait pas d'avantages par rapport au traitement usuel chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque avancée accompagnée d'un syndrome cardiorénal.

La qualité de vie de M<sup>me</sup> Myoactine se détériore progressivement au cours des années suivantes. Elle est hospitalisée de façon régulière pour une décompensation cardiaque globale et une insuffisance oscillant entre la classe IIIb et IV. Elle a également été traitée pour un cancer du sein, il y a deux ans, par tumorectomie et chimiothérapie adjuvante. Elle est actuellement en rémission. L'échocardiographie montre maintenant une FEVG de 20 %, un diamètre télédiastolique de 72 mm, une insuffisance mitrale importante et une hypertension pulmonaire modérée (65 mmHg). La fonction du ventricule droit est acceptable. Quelles sont les deux options non médicamenteuses que vous pourriez envisager chez cette patiente ?

### Le dispositif d'assistance ventriculaire

On peut proposer à cette patiente l'implantation d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche ou une plastie

**La Société canadienne de cardiologie recommande l'implantation d'un défibrillateur-resynchronisateur chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe II lorsque la FEVG demeure inférieure à 30 % et que le complexe QRS est supérieur à 150 ms malgré un traitement médical optimal. Cet appareil réduit la morbidité et la mortalité.**

### Repère

#### Tableau IV

##### Classification INTERMACS<sup>13</sup>

Le groupe de réflexion INTERMACS a défini sept stades de gravité chez les patients avant l'implantation.

Niveaux	État clinique – Classification INTERMACS
1	Choc cardiogénique
2	Dégradation progressive sous inotropes
3	État stable, mais dépendant des inotropes
4	Décompensations récidivantes
5	Intolérance à l'exercice
6	Limitation de l'activité physique
7	Insuffisance de classe III de la NYHA

Source : Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW et coll. INTERMACS Database for Durable Devices for Circulatory Support: First Annual Report. *J Heart Lung Transplant* 2008 ; 27 (10) : 1065-72. Reproduction autorisée.

mitrale percutanée par MitraClip. On pourrait également envisager une intervention chirurgicale de plastie mitrale ou le remplacement de la valvule mitrale.

La pose d'un dispositif d'assistance ventriculaire doit être envisagée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque avancée ou qui évolue rapidement et ne répond pas au traitement médical habituel. La classification INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support)<sup>13</sup> permet de décrire plus précisément la situation clinique des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe IV et définit différents groupes de patients atteints d'insuffisance cardiaque avancée (tableau IV)<sup>13</sup>. Les patients susceptibles de bénéficier d'un tel dispositif sont ceux qui en sont à un stade INTERMACS de 1 à 4.

Notre patiente est considérée au stade INTERMACS 4 et bénéficierait donc d'un dispositif d'assistance ventri-

culaire conformément aux dernières recommandations.

Il existe différents types de dispositifs d'assistance ventriculaire : les dispositifs monoventriculaire droit ou gauche et les supports biventriculaires. L'implantation d'un tel dispositif peut se faire pour différentes raisons : 1) pont vers la récupération myocardique ; 2) attente de transplantation ; 3) attente d'une décision définitive et enfin 4) traitement définitif ou à long terme.

Le fait que M<sup>me</sup> Myoactine est en rémission d'un cancer du sein depuis moins de cinq ans constitue une contre-indication à la greffe cardiaque. Un dispositif d'assistance ventriculaire pourrait donc constituer un traitement à long terme. Selon l'étude REMATCH<sup>14</sup>, la survie après 1 an (52 % contre 25 %) et après 2 ans (23 % contre 8 %) des patients atteints d'insuffisance cardiaque avancée ayant reçu un dispositif d'assistance ventriculaire (HeartMate-XVE) est meilleure que celle du groupe ayant eu seulement un traitement médical. Une étude plus récente a comparé l'implantation d'un dispositif d'assistance ventriculaire non pulsatile (HeartMate-II) (figure 1) aux anciens dispositifs HeartMate-XVE (modèle utilisé dans l'étude REMATCH) comme traitement définitif. Le modèle récent (HeartMate-II) a permis de porter le taux de survie à 58 % au bout de deux ans comparativement à 24 % pour le dispositif pulsatile HeartMate-XVE. On note également une réduction du nombre d'accidents vasculaires cérébraux dans le groupe HeartMate-II. En outre, chez 80 % des patients du groupe témoin, l'insuffisance est passée à la classe fonctionnelle I ou II et la capacité au test de marche a doublé<sup>15</sup>.

La patiente doit être informée des complications d'un tel dispositif. La majorité des complications précoces sont liées aux saignements postopératoires, aux infections et aux défaillances d'organes chez des patients dont le débit est très faible avant l'opération. Les complications tardives sont le dysfonctionnement plaquettaire, l'hémolyse chronique et les complications thrombo-emboliques. L'incidence des infections (principalement au point d'entrée cutané du câble d'alimentation) est de 10 % par année.

**Depuis 2011, la Société canadienne de cardiologie recommande l'ultrafiltration en cas d'insuffisance cardiaque aiguë décompensée associée à une résistance aux diurétiques.**

**Repère**

La sélection des patients doit donc être rigoureuse. Une attention particulière doit être portée au ventricule droit qui, lorsqu'il présente une altération trop marquée de sa fonction systolique, constitue une contre-indication à un dispositif d'assistance ventriculaire gauche. On optera alors plutôt pour une assistance biventriculaire en vue d'une transplantation cardiaque.

Actuellement, les dispositifs HeartMate-II sont les plus employés, 10 000 patients en ayant reçu un dans le monde. Il s'agit d'un appareil à débit continu. Le patient n'a donc pas de pression artérielle pulsatile. Par conséquent, la mesure de la pression artérielle se fait à l'aide d'une sonde Doppler. L'objectif est d'obtenir une pression artérielle moyenne inférieure à 85 mmHg pour optimiser le débit. Le coût par année de vie gagnée aux États-Unis avec ce dispositif est de 50 000 \$ à 100 000 \$ contre 150 000 \$ pour le traitement médical seul, incluant le coût des hospitalisations plus nombreuses<sup>16</sup>.

En pratique, l'implantation d'un tel dispositif se fait par sternotomie. La canule d'admission est insérée à l'apex du ventricule gauche et la canule d'éjection, au niveau de l'aorte thoracique ascendante. Un câble d'alimentation transcutanée sort en regard de l'hypocondre droit. Le câble est relié à deux piles amovibles portées par le patient à la ceinture ou sous forme de bretelles. L'autonomie des piles est de quatre à cinq heures. La durée de vie d'un tel appareil est estimée à dix ans.

Ces dispositifs offrent une très bonne autonomie aux patients qui peuvent ainsi vivre à domicile. La Société canadienne de cardiologie les autorise même à prendre l'avion et à conduire une voiture privée si le trajet n'excède pas la moitié de la durée de charge de la batterie et si l'état du patient est stable (pas de trouble du rythme ni de défaillance cardiaque depuis trois mois).

La Société canadienne de cardiologie recommande donc actuellement la pose d'un dispositif d'assistance ventriculaire chez les patients dont l'insuffisance est de classe IIIb (comme notre patiente) ou IV et qui satisfont à plus d'un critère parmi les suivants : FEVG < 25 %, VO<sub>2</sub> max < 14 ml/kg/min, dysfonctionnement d'organe en raison d'un faible débit, plus de trois hospitalisations par an pour insuffisance cardiaque sans cause précipitante, support inotrope nécessaire

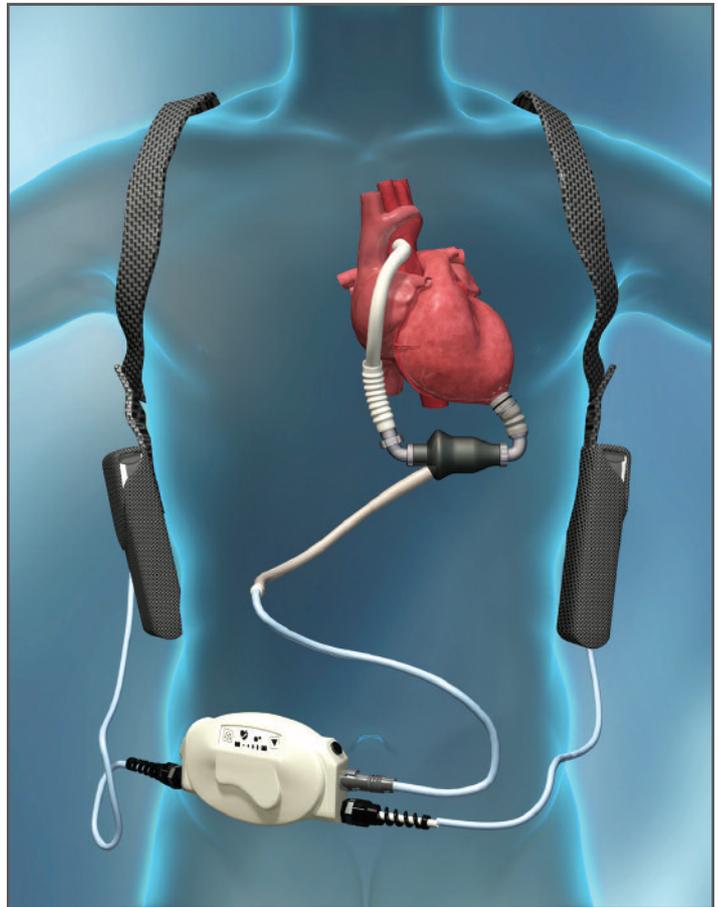


Figure 1. Dispositif d'assistance ventriculaire HeartMate-II. On voit la pompe, le câble d'alimentation et les piles.

Source : © Thoratec Corporation. Reproduction autorisée.

pour assurer une hémodynamie stable, besoin de diminuer ou de cesser les traitements neurohormonaux (bêta-bloquants, IECA, ARA) en raison d'une hypotension symptomatique ou d'une altération de la fonction rénale. La tendance actuelle est d'implanter les stimulateurs-resynchronisateurs et les dispositifs d'assistance ventriculaire plus tôt dans l'évolution de la maladie.

### Le dispositif MitraClip

Le traitement par dispositif MitraClip (figure 2) est une solution intéressante chez les patients présentant une insuffisance mitrale grave symptomatique associée à un risque chirurgical élevé. Cette technique novatrice consiste à traiter par voie percutanée les fuites mitrales importantes à l'aide d'une ou de plusieurs pinces qui vont fixer le bord libre des deux feuillets

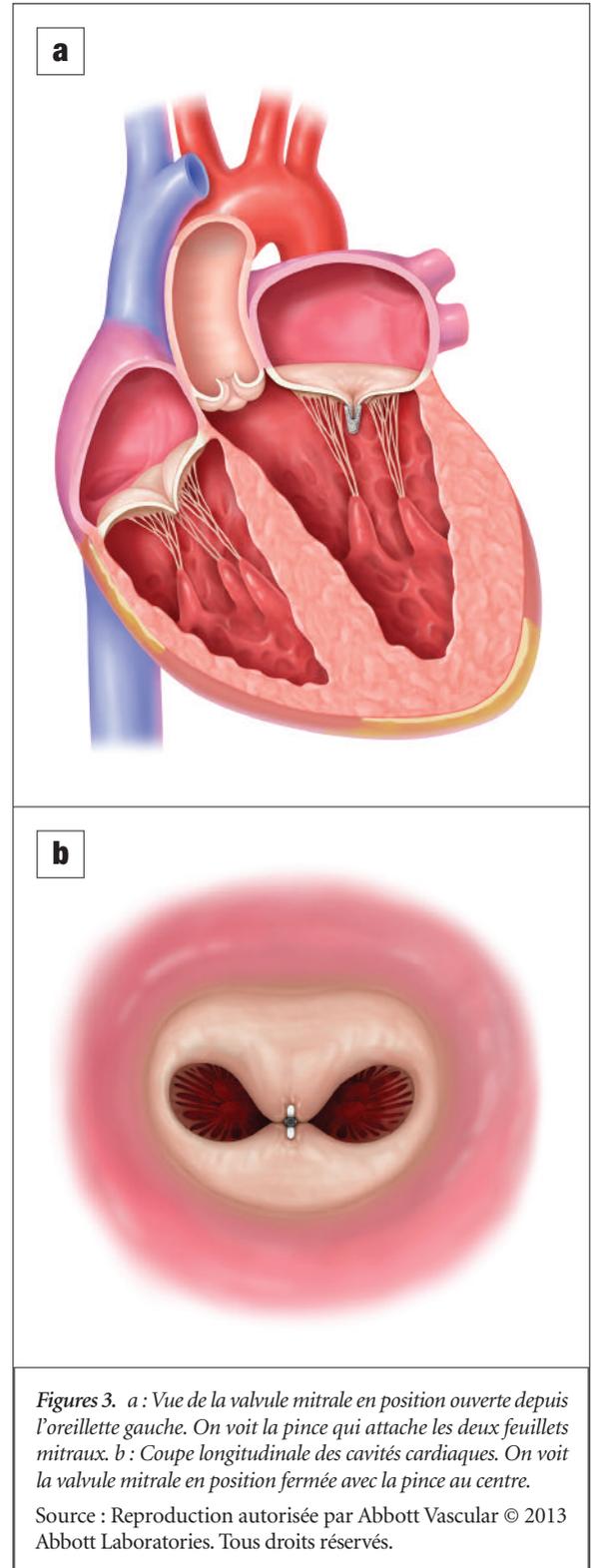


Figure 2. Vue d'un dispositif MitraClip. Les feuillets mitraux seront fixés entre les deux pinces du dispositif.

Source : Reproduction autorisée par Abbott Vascular © 2013 Abbott Laboratories. Tous droits réservés.

mitraux entre eux. On crée ainsi un point de coaptation central et un double orifice, ce qui permet de réduire la surface de l'orifice régurgitant et donc l'importance de la fuite (figures 3a et 3b).

La récente étude EVEREST II<sup>17</sup> a comparé l'installation d'un dispositif MitraClip à une intervention classique de la valvule mitrale chez des patients candidats à une intervention chirurgicale qui présentent une fuite de modérée à grave, fonctionnelle (25 %) ou organique (75 %). Malgré une régression moins importante de la fuite après l'installation du MitraClip comparativement à l'intervention chirurgicale, les résultats au bout d'un et de deux ans montrent une amélioration comparable de l'état fonctionnel, du test de marche et de la qualité de vie par rapport au groupe ayant subi une intervention chirurgicale. Une analyse rétrospective d'EVEREST-II a comparé les patients ayant un grand risque chirurgical à un groupe témoin ayant reçu un traitement médical. L'amélioration de l'état fonctionnel serait également plus importante dans le groupe traité par MitraClip. Selon une autre étude, une amélioration de l'état fonctionnel et du test de marche se produit chez 80 % des patients de classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA avec réduction du volume ventriculaire gauche et amélioration du débit cardiaque malgré la persistance d'une fuite (insuffisance mitrale  $\leq 2/4$ ) chez 82 % des patients. Le MitraClip



Figures 3. a : Vue de la valvule mitrale en position ouverte depuis l'oreillette gauche. On voit la pince qui attache les deux feuillets mitraux. b : Coupe longitudinale des cavités cardiaques. On voit la valvule mitrale en position fermée avec la pince au centre.

Source : Reproduction autorisée par Abbott Vascular © 2013 Abbott Laboratories. Tous droits réservés.

semble prometteur dans les cas de régurgitation mitrale importante symptomatique.

**Pour en savoir plus...****Applications mobiles de la Société canadienne de cardiologie**

[www.ccsguidelineprograms.ca/index.php?option=com\\_content&view=article&id=98:download-apps&catid=69&Itemid=68](http://www.ccsguidelineprograms.ca/index.php?option=com_content&view=article&id=98:download-apps&catid=69&Itemid=68)

Les complications de cette technique comprennent l'échec de l'implantation (environ 8 % des cas), les hématomes au point de ponction, la tamponnade et l'embolisation de la pince (très rare). L'implantation d'un système MitraClip peut donc être actuellement envisagée chez les patients présentant une insuffisance mitrale fonctionnelle, importante et symptomatique lorsqu'une intervention chirurgicale cardiaque courante entraîne un risque élevé. La décision doit être prise en équipe multidisciplinaire (hémodynamicien, spécialiste de l'insuffisance cardiaque, échocardiographe, chirurgien et anesthésiste), car le recours à cette technique nécessite une évaluation méticuleuse du patient et de l'anatomie de la valvule mitrale. Le MitraClip est donc actuellement réservé à des cas sélectionnés avec une extrême minutie. Une étude est actuellement en cours afin de mieux cerner le rôle de cette nouvelle méthode dans l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance cardiaque et de la régurgitation mitrale importante (étude COAPT).

**O**UTRE LES RARES CAS où un traitement spécifique de la cause de l'insuffisance cardiaque est possible, il n'existe pas pour l'instant de traitement curatif de ce grave problème. Un seul des nouveaux agents médicamenteux a récemment permis d'obtenir une hausse intéressante de la survie, soit l'éplérenone. Le traitement palliatif a donc été amélioré grâce à la mise au point de dispositifs d'assistance ventriculaire mécanique et de resynchronisation. La tendance actuelle est d'implanter ces dispositifs plus précocement dans l'évolution de la maladie. Malgré tout, le syndrome cardiorénal et la résistance aux diurétiques demeurent des problèmes quotidiens dans les cas d'insuffisance cardiaque avancée. L'ultrafiltration constitue alors un bon moyen de maîtriser la volémie chez ces patients. Enfin, la réduction d'une régurgitation mitrale importante et symptomatique chez des patients non opérables semble être une solution intéressante. Les résultats d'une étude à répartition aléatoire sont

donc attendus avec intérêt pour confirmer l'apport de cette technique et en situer le rôle dans l'arsenal actuellement disponible. 

**Date de réception :** le 27 septembre 2012

**Date d'acceptation :** le 26 novembre 2012

Le Dr Jérôme Sassier n'a déclaré aucun intérêt conflictuel. La Dr<sup>re</sup> Anique Ducharme reçoit des subventions de recherche de St. Jude Medical depuis 2006, de Sorin depuis 2008 et d'Otsuka Canada depuis 2012. Elle est consultante pour Pfizer depuis 2011 et pour Merck Frosst depuis 2012.

## Bibliographie

1. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et coll. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364 (1): 11-21.
2. St John Sutton MG, Abraham WT, Smith AL et coll. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107 (15): 1985-90.
3. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et coll. for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350 (21): 2140-50.
4. Linde C, Abraham WT, Gold MR et coll. REVERSE study group cardiac resynchronization therapy in asymptomatic or mildly symptomatic heart failure patients in relation to etiology: results from the REVERSE (REsynchronization reVEREs Remodeling in Systolic Left vEntricular Dysfunction) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (22): 1826-31.
5. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et coll. MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361 (14): 1329-38.
6. Tang AS, Wells GA, Talajic M et coll. Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363 (25): 2385-95.
7. Canadian Cardiovascular Society Guidelines: The 2011 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: Focus on Sleep Apnea, Renal Dysfunction, Mechanical Circulatory Support, and Palliative Care. *Can J Cardiol* 2011; 27 (3): 319-38.
8. Costanzo MR. Ultrafiltration in the management of heart failure. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14 (5): 524-30.
9. Krämer BK, Schweda F, Riegger GA. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *Am J Med* 1999; 106 (1): 90-6.

## Summary

**Novel Treatments in Heart Failure.** Apart from a few cases where specific causal therapy is possible, there is currently no treatment to cure heart failure. Only one of the newly developed drug agents has shown a real survival benefit (eplerenone). Improvements in palliative care are due to the development of mechanical ventricular assist devices and to cardiac resynchronization. The current trend is to implant these devices earlier in the onset of the disease. In spite of that, the cardiorenal syndrome and resistance to diuretics remain daily problems in advanced heart failure, and ultrafiltration is a good means for controlling blood volume in these patients. Lastly, reducing severe symptomatic mitral regurgitation in inoperable patients seems a promising option, and the results of a randomized trial are eagerly awaited to confirm the positive contribution of this technique and to define its role in the current therapeutic arsenal.

10. Bart BA, Boyle A, Bank AJ et coll. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (11) : 2043-6.
11. Costanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M et coll. Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure (UNLOAD) Investigators. Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalizations than continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *J Card Fail* 2010; 16 (4) : 277-84.
12. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL et coll. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367 (24) : 2296-304.
13. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW et coll. INTERMACS Database for Durable Devices for Circulatory Support: First Annual Report. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27 (10) : 1065-72.
14. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ et coll. The Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345 (20) : 1435-43.
15. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA et coll. HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009; 361 (23) : 2241-51.
16. Miller LW, Nelson KE, Bostic RR et coll. Hospital costs for left ventricular assist devices for destination therapy: lower costs for implantation in the post-REMATCH era. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25 (7) : 778-84.
17. Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR et coll. EVEREST II Investigators. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (2) : 130-9.

"ADVAIR" et "ADVAIR" DISKUS" (association fixe de xinafoate de salmétérol et de propionate de fluticasone) sont indiqués pour le traitement d'entretien de l'asthme chez les patients atteints d'une maladie obstructive réversible des voies respiratoires. ADVAIR" DISKUS" (poudre sèche pour inhalation) est indiqué chez les patients asthmatiques de 4 ans et plus et ADVAIR" (aérosol pour inhalation), chez les patients asthmatiques de 12 ans et plus. La dose d'ADVAIR" ou d'ADVAIR" DISKUS" doit être ajustée de telle sorte que l'on ait recours à la plus faible dose de propionate de fluticasone permettant de conserver une maîtrise efficace des symptômes. Veuillez consulter la monographie du produit pour obtenir les renseignements thérapeutiques complets.

ADVAIR" et ADVAIR" DISKUS" ne sont pas indiqués chez les patients dont l'asthme peut être maîtrisé par l'administration occasionnelle d'un bêta<sub>2</sub>-agoniste en inhalation à action rapide et à courte durée d'action, ni chez les patients dont l'asthme peut être maîtrisé par une corticothérapie en inhalation et l'administration occasionnelle d'un bêta<sub>2</sub>-agoniste en inhalation à action rapide et à courte durée d'action.

ADVAIR" et ADVAIR" DISKUS" sont contre-indiqués dans le traitement principal de l'état de mal asthmatique ou d'autres crises d'asthme aiguës, ou les cas de bronchectasie modérée ou sévère. Ils renferment un bêta<sub>2</sub>-agoniste à longue durée d'action et ne doivent pas être utilisés comme médicament de secours. Pour le soulagement des symptômes aigus, on doit recourir à un bronchodilatateur en inhalation à action rapide et à courte durée d'action (comme le salbutamol). ADVAIR" et ADVAIR" DISKUS" sont également contre-indiqués chez les patients qui présentent une hypersensibilité au salmétérol ou à l'un des composants du produit ou du contenant, ainsi que chez les patients qui souffrent de tachyarythmie ou d'une infection des voies respiratoires non traitée de nature fongique, bactérienne ou tuberculeuse. ADVAIR" DISKUS" contient du lactose (qui renferme des protéines du lait) et est donc contre-indiqué chez les patients allergiques au lactose ou au lait.

### Décès liés à l'asthme

Les bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue durée d'action (BALA), comme le salmétérol, un des ingrédients actifs d'ADVAIR" et d'ADVAIR" DISKUS", accroissent le risque de décès liés à l'asthme. Les données d'une vaste étude contrôlée par placebo menée aux États-Unis comparant l'innocuité du salmétérol (SEREVENT" en aérosol pour inhalation) à celle d'un placebo, pris en plus du traitement antiasthmatique habituel, révèlent une augmentation des décès liés à l'asthme dans le groupe salmétérol (13 décès chez 13 176 patients sous salmétérol versus 3 décès chez 13 179 patients sous placebo sur une période de 28 semaines). Les analyses *a posteriori* des données de l'étude SMART donnent à penser que le risque pouvait être moindre chez les patients qui prenaient des corticostéroïdes en inhalation (CSI) lors de leur admission à l'étude. Toutefois, ces résultats d'analyses ne sont pas concluants. Les données cliniques actuellement disponibles ne permettent pas de déterminer si l'usage concomitant d'un CSI atténue l'accroissement du risque de décès lié à l'asthme associé aux BALA. Les données d'essais cliniques contrôlés dont on dispose donnent à penser que les BALA accroissent le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, on ne doit prescrire ADVAIR" ou ADVAIR" DISKUS" à des patients asthmatiques que si l'emploi d'un médicament de prévention au long cours, comme un CSI, ne permet pas de maîtriser l'asthme de manière satisfaisante ou si la gravité de la maladie justifie clairement l'instauration d'un traitement par un CSI et un BALA.

Une fois l'asthme maîtrisé de façon durable, on doit évaluer l'état du patient à intervalles réguliers. Il ne convient pas d'utiliser ADVAIR" ni ADVAIR" DISKUS" chez les patients dont l'asthme peut être maîtrisé de manière satisfaisante à l'aide d'un CSI à dose faible ou modérée.

On doit évaluer périodiquement la fonction de l'axe HHS et les paramètres hématologiques chez les patients asthmatiques. On doit aussi surveiller régulièrement la taille des enfants et des adolescents qui suivent un traitement prolongé par des corticostéroïdes en inhalation. Des études ont montré que l'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir, un inhibiteur de la protéase du VIH, entraîne des effets indésirables systémiques cliniquement significatifs et qu'elle doit être évitée, à moins que les bienfaits escomptés pour le patient ne l'emportent sur le risque. Les résultats d'une étude ont révélé que l'emploi concomitant de kétoconazole systémique (un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub>) augmente l'exposition au salmétérol, ce qui peut mener à la prolongation de l'intervalle QTc. En raison du risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires, il n'est pas recommandé d'employer concurrentement le salmétérol et le kétoconazole.

Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les adolescents et les adultes asthmatiques ont été l'irritation de la gorge (2%), l'enrouement ou la dysphonie (2-3%), les céphalées (2%), la candidose (2%), qui peut être atténuée par le rinçage de la bouche et le gargarisme avec de l'eau après l'inhalation, de même que les palpitations (1%). Chez les enfants asthmatiques de 4 à 11 ans, le seul effet indésirable signalé à une fréquence supérieure à 2% a été la candidose.

Référence : 1. Brogan Inc., GPM<sup>®</sup>, de juillet 2011 à juin 2012.

 **GlaxoSmithKline** 93558 08/12  

ADVAIR<sup>®</sup>, DISKUS<sup>®</sup> et SEREVENT<sup>®</sup> sont des marques déposées, utilisées sous licence par GlaxoSmithKline Inc.  
\*L'apparence, à savoir la couleur, la forme et la taille, du dispositif d'inhalation DISKUS<sup>®</sup> est une marque de commerce, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.  
© 2012 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.



Pour renseignements thérapeutiques, voir pages 121-126.