

Bêtabloquants et insuffisance cardiaque

A. Cohen-Solal*, E. Bouvier, P. Bourgoin

Service de cardiologie, hôpital Beaujon, 100, boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy, France

(Reçu le 12 octobre 2001 ; accepté le 25 octobre 2001)

Résumé

Les bêtabloquants, longtemps contre-indiqués, se sont révélés ces dernières années comme le traitement le plus efficace de l'insuffisance cardiaque. Plusieurs essais font maintenant état d'une réduction de mortalité de l'ordre de 35 %, en sus du traitement classique. Néanmoins, la conduite de ce traitement reste complexe et nécessite des règles strictes. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

bêtabloquants / bisoprolol / carvedilol / insuffisance cardiaque

Summary – Beta-blockers and heart failure.

Betablockers have long been contra-indicated in patients with chronic heart failure. In the last years, they have emerged as the most effective treatment of the disease. Various trials have now shown a 35 % reduction in all-cause mortality with betablockers given in addition to standard treatment. However, administration of this treatment is complex and requires strict rules. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

betablockers / bisoprolol / carvedilol / heart failure

La deuxième partie des années 1990 a consacré la classe des bêtabloquants comme des médicaments essentiels dans le traitement des insuffisants cardiaques chroniques par dysfonction systolique ventriculaire gauche. L'histoire des bêtabloquants est caractéristique d'une véritable révolution culturelle comme il en existe quelquefois en médecine : classiquement formellement contre indiqués, ces médicaments sont devenus la pierre angulaire du traitement de ces patients. Néanmoins, il faudra probablement du temps avant qu'ils ne soient prescrits en toute confiance à la grande majorité des patients : des études récentes montraient qu'en France, les bêtabloquants n'étaient prescrits dans l'insuffisance cardiaque que chez 15 % des patients au maximum. Pourtant ces médicaments ont vu leur efficacité confortée par des essais réalisés sur près de 15 000 patients [1]

avec des effets supérieurs à ceux observés avec les digitaux ou les IEC.

JUSTIFICATION DU TRAITEMENT BÊTABLOQUANT

Dans l'insuffisance cardiaque aiguë, l'altération brutale de la fonction systolique et la baisse du débit systémique entraînent immédiatement une stimulation sympathique majeure bénéfique pour le cœur et l'ensemble du système circulatoire : la tachycardie, l'augmentation de la force de contraction, de la vitesse et de la relaxation qui augmentent le débit cardiaque ; la vasoconstriction artérielle systémique, qui augmente la pression de perfusion, et la vasoconstriction veineuse, qui augmente le retour veineux, sont essentielles à la survie. On a longtemps cru que la situation était identique dans l'insuf

*Correspondance et tirés à part.

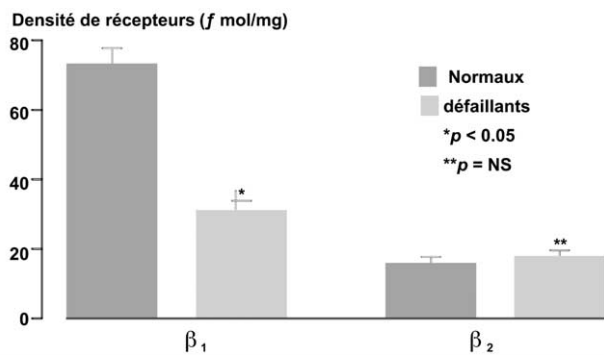


Figure 1. Densité des sous-types de bêta-récepteurs dans le cœur normal et insuffisant.

fisance cardiaque chronique ; c'était méconnaître le rôle progressivement croissant dans le temps, au point de devenir essentiels, d'autres phénomènes tels que le remodelage ventriculaire, la stimulation hormonale, les modifications inflammatoires et immunologiques et parallèlement la modification des effets du tonus sympathique qui devenait progressivement, non seulement moins efficace (diminution du nombre des bêtarécepteurs) (figure 1), mais également délétère. Cet effet délétère a été suspecté il y a maintenant plus de 20 ans lorsque l'on s'est aperçu qu'il existait une corrélation étroite entre les taux plasmatiques de noradrénaline et la mortalité des patients [2] (figure 2). Plus récemment, on a montré que des témoins d'altération du tonus sympathique au niveau myocardique (diminution de la fixation cardiaque de la MIBG, augmentation de la libération synaptique au niveau cardiaque de noradrénaline) étaient encore plus prédictifs de l'évolution que l'augmentation du tonus sympathique systémique, médiocrement reflétée par l'augmentation de la noradrénaline. On a longtemps relié l'effet délétère de l'hypertonie sympathique à la *down regulation* des bêta-récepteurs adrénergiques (diminution du nombre et de la sensibilité des bêta-récepteurs, essentiellement bêta-1 récepteurs adrénergiques) [3] (figure 1), en considérant qu'elle était néfaste parce qu'elle diminuait l'effet de la stimulation sympathique. Or, on sait aujourd'hui que ce phénomène d'adaptation est probablement bénéfique, mettant le myocarde à l'abri des conséquences toxiques de la stimulation noradrénergique, et qu'il n'est en rien responsable de la progression de la maladie puisque certains bêtabloquants, comme le carvedilol, améliorent la fonction cardiaque sans augmenter le nombre des bêta-1-récepteurs.

Les effets potentiellement délétères des catécholamines au niveau du myocarde sont multiples : augmentation du calcium intracellulaire augmentant les risques de troubles du rythme, augmentation des besoins en

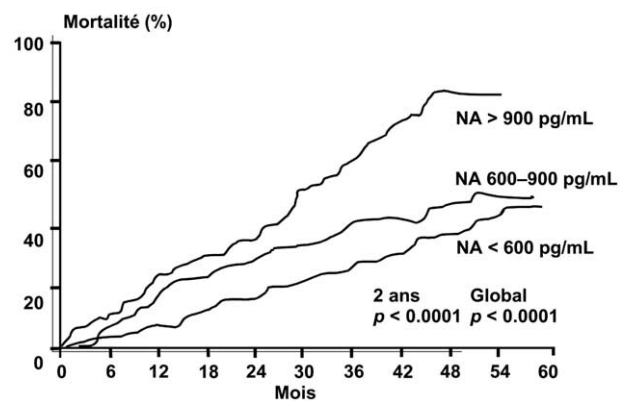


Figure 2. Valeur pronostique de la noradrénalinémie de l'insuffisance cardiaque chronique.

oxygène du myocarde du fait de l'action tachycardisante et inotrope positive « épuisant » progressivement le myocarde, et pouvant conduire à une nécrose cellulaire au niveau des couches sous-endocardiques ou à l'apoptose, augmentation de la postcharge du ventricule gauche, majorant le travail cardiaque, vasoconstriction veineuse, augmentant la précharge, augmentation de la stimulation de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire rénal.

Ainsi, la stimulation sympathique chronique combine tout à la fois des effets bénéfiques, notamment au début de la maladie, et néfastes.

RÉSULTATS DES GRANDS ESSAIS THÉRAPEUTIQUES AVEC LES BÊTABLOQUANTS

On peut séparer cette histoire en deux périodes.

Une première période d'essais thérapeutiques non randomisés ou à faible échelle qui ne permettaient pas de se faire une idée claire des effets des bêtabloquants. L'étude MDC, *Metoprolol Dilated Cardiomyopathy* [4], réalisée sur un petit nombre de patients, n'avait pas permis d'observer d'effet bénéfique du métoprolol, mais objectivait une réduction du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de transplantations. L'essai CIBIS I, *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study* [5], se révélait également négatif, ne montrant pas de supériorité du bisoprolol sur le placebo avec, a posteriori, un effet bénéfique trouvé dans le sous-groupe des cardiopathies non ischémiques. Néanmoins, dès cette époque, les méta-analyses combinant des petites études avec les précédentes suggéraient déjà un effet bénéfique des bêtabloquants.

C'est en 1996, que la démonstration de l'effet bénéfique des bêtabloquants est apparue indiscutable avec l'*US Carvedilol Heart Failure Trials Program* (US-CHFTP) [6] avec un bêtabloquant inconnu en France

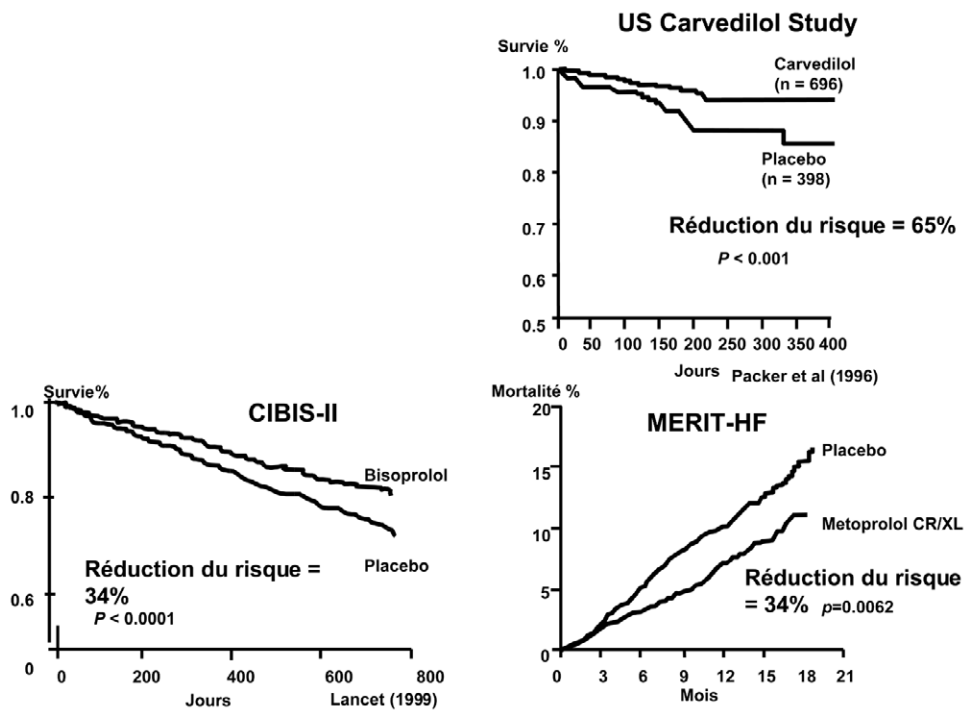


Figure 3. Courbes de survie dans les études US carvedilol, CIBIS II et MERIT-HF.

à cette époque, le carvedilol (figure 3). Dans ce programme comportant quatre études, chacun des essais (MILD-CHF, MOCHA, PRECISE, SEVERE-CHF) avait des critères d'évaluation propres (progression de la maladie, aptitude à l'effort, qualité de vie). Une analyse prospective des décès des quatre études ($n = 1\,094$ patients) avait été prévue a priori. 53 % des patients étaient en classe II, 44 % en classe III et 3 % en classe IV de la NYHA. Le carvedilol a réduit la mortalité totale de 65 % ($p < 0,001$) et les hospitalisations de 27 % ($p = 0,036$). Ces résultats ont été critiqués car un effet bénéfique d'une telle ampleur n'avait, à ce jour, jamais été observé ; la mortalité dans le groupe placebo était moindre que celle qui était attendue (7,8 % sur 6,5 mois), la durée de survie relativement courte, le nombre de décès relativement faible, enfin, et surtout, il existait une phase de traitement en ouvert et les patients qui ne toléraient pas les premières administrations de carvedilol, n'étaient pas inclus dans l'étude. Néanmoins, si l'on attribue tous les décès survenus dans la période de *run in* (du même ordre de ce qui avait été observé dans la phase de *run in* de l'étude SOLVD) au groupe carvedilol, la réduction de mortalité, de 48 %, reste hautement significative ($p = 0,01$). Le carvedilol a également augmenté la fraction d'éjection de façon dose-dépendante. Une étude australienne et néozélandaise [7] qui incluait des patients moins sévères, d'étiologies essentiellement ischémiques, a été réalisée à la même

époque avec le carvedilol : ce dernier entraînait également une réduction significative de la mortalité.

Les autres essais, CIBIS II et MERIT-HF (figure 3), dont le protocole était très proche et qui évaluaient principalement la mortalité, ont obtenu des résultats très semblables et ont confirmé totalement l'effet bénéfique des bêta-bloquants retrouvé dans le programme carvedilol.

CIBIS II [8] est une étude européenne qui comparait le bisoprolol à un placebo sur 2 647 patients. Ils étaient en classe III (83 %) et IV (17 %) de la NYHA et la fraction d'éjection moyenne était de 28 %. La mortalité sous placebo était plus importante dans CIBIS II (13,2 % sur un an) que dans le programme carvedilol et le nombre de décès bien plus élevé. La mortalité annuelle était de 13,2 % dans le groupe placebo. Le bisoprolol a réduit la mortalité totale de 34 % (11,8 versus 17,3 %, $p < 0,001$). La mortalité subite est réduite de 44 %. Il y a eu 36 % de moins d'admissions sous bisoprolol que sous placebo.

L'essai MERIT-HF [9] a été réalisé en Europe et en Amérique du Nord. Il incluait 3 991 insuffisants cardiaques d'âge moyen 64 ans, avec une fraction d'éjection moyenne à 28 % dont les 2/3 étaient d'origine ischémique. Quarante et un pour cent des patients était en classe II, 56 % en classe III et 3 % en classe IV de la NYHA. La mortalité à un an dans le groupe recevant le placebo était de 11 %. Le métoprolol (qui était une

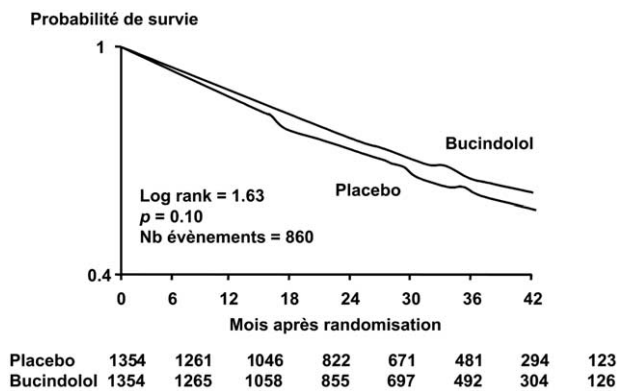


Figure 4. Courbe de survie dans BEST.

formulation à libération prolongée, différente de celle que nous disposons, en France, actuellement) a réduit la mortalité totale de 34 %. La mort subite était réduite de 45 %.

Trois autres études parues en 2001 ont permis de consolider les données précédentes :

- l'étude BEST (*Betablocker Evaluation of Survival Trial*) [10] a inclus des patients en insuffisance cardiaque modérée à sévère ; le bucindolol, bêtabloquant évalué dans cette étude, est un bêtabloquant non sélectif doté de propriétés vasodilatatrices et peut être agoniste partielles. Il a entraîné une réduction non significative de 10 % de la mortalité par rapport au placebo (figure 4). L'analyse en sous-groupes montre que chez les sujets blancs en classe III de la NYHA, le bucindolol a réduit significativement la mortalité de 22 %. Par contre, il existait une tendance à une augmentation de la morbi-mortalité chez les patients hispaniques ou de couleur noire et les patients en classe IV de la NYHA ;

- l'essai COPERNICUS (*Carvedilol Prospective Randomized CUMulative Survival*) [11] a inclus 2 500 patients en insuffisance cardiaque sévère en classe IIIb/IV de la NYHA, qui a été interrompu prématurément en raison d'un effet très bénéfique du carvedilol comparé au placebo : réduction de 35 % de la mortalité (figures 5 et 6). Pour être inclus, les patients devaient avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 25 % et des symptômes au repos ou au moindre effort. Ils pouvaient être hospitalisés mais ne devaient pas être en unité de soins intensifs au moment de l'inclusion. Ils pouvaient recevoir des diurétiques par voie intraveineuse, mais devaient avoir été sevrés d'inotropes positifs ou de vasodilatateurs par voie intraveineuse depuis au moins quatre jours. COPERNICUS a donc inclus des patients très sévères et aucun sous-groupe de patients n'a été identifié qui ne pouvait bénéficier du carvedilol. En traitant 1 000 patients

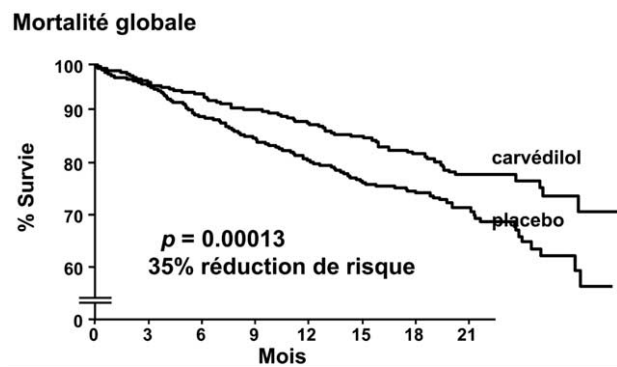


Figure 5. Courbe de survie dans COPERNICUS.

semblables à ceux de COPERNICUS pendant 3 ans, on sauverait 200 vies ;

- l'essai CAPRICORN [12] enfin a évalué les effets du carvedilol administré dans les suites d'un infarctus du myocarde compliqué d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction ventriculaire gauche chez 1 959 patients. La mortalité a été réduite de 23 % sous carvedilol (différence non significative) et les récurrences d'infarctus du myocarde de 30 %.

Les méta-analyses des essais réalisés avec les divers bêtabloquants (qui n'ont pas inclus BEST et COPERNICUS) [1, 13, 14] retrouvent toutes une réduction de la mortalité de l'ordre de 30 à 35 % sous bêtabloquants. Ce chiffre doit être rapproché de ceux observés dans les méta-analyses avec les IEC sur près de 7 000 patients, dans plus de 30 essais contrôlés versus placebo : la réduction de mortalité observée n'est que de 26 % (intervalle de confiance à 95 % : 16-34 %) sous IEC. Ainsi donc, il est permis de conclure qu'en l'an 2001, les bêtabloquants et notamment le carvedilol, le bisoprolol et le métoprolol, ont démontré une réduction de la mortalité supérieure à celle procurée par les IEC, de l'ordre de 35 % chez tous les patients présentant une

Effet du carvedilol sur la morbidité et la mortalité

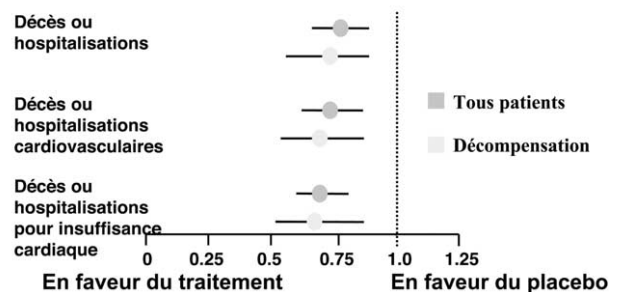


Figure 6. COPERNICUS : critères d'évaluation secondaires.

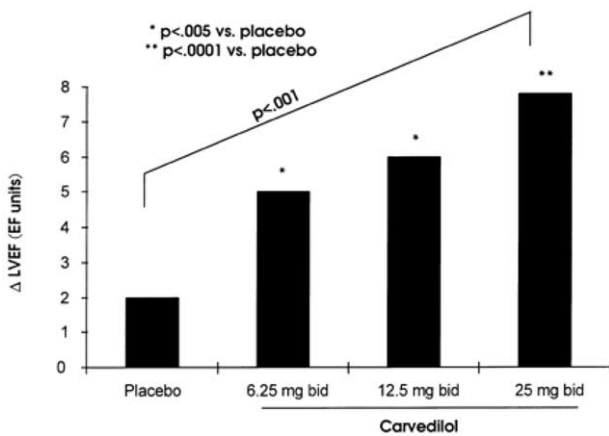


Figure 7. Relation dose / fraction d'éjection avec le carvedilol.

dysfonction systolique ventriculaire, traités par IEC, diurétiques et éventuellement digitaliques, et en classe II, III et peut être IV de la NYHA.

MÉCANISMES D'ACTION

Divers mécanismes peuvent expliquer cet effet remarquable des bêta-bloquants

Les bêta-bloquants améliorent la fonction ventriculaire gauche et freinent le remodelage

Dans l'ensemble de ces essais, on assiste de façon surprenante à une amélioration très nette de la fraction d'éjection qui augmente d'environ 25 à 30 % par rapport à sa valeur initiale (figure 7). Un effet d'une telle ampleur n'a jamais été montré à ce jour avec l'un des médicaments reconnus pour être efficaces dans l'insuffisance cardiaque (même pas les IEC). Il faut noter que cet effet bénéfique n'apparaît qu'après le deuxième mois. On peut observer au cours des premiers jours ou semaines, une diminution de la fraction d'éjection, en rapport avec l'action inotrope négative des produits, pouvant entraîner des épisodes d'insuffisance cardiaque. Le mécanisme de cette augmentation de la fraction d'éjection n'est pas très clair : il ne peut être attaché uniquement à la bradycardie. Il semble démontré que les bêta-bloquants améliorent la fonction contractile du muscle ventriculaire gauche comme peut le démontrer l'analyse de relations pression/volume télé-systoliques ou d'indices de contractilité en phase éjectionnelle comme dP/dT [15] après quelques mois de traitement. Cette action bénéfique sur l'inotropisme, en opposition avec l'action inotrope négative observée après blocage du bêta-récepteur est actuellement expliquée par

- une amélioration de l'énergétique myocardique [16] ;
- une modification de la répartition énergétique des substrats avec une utilisation préférentielle des lipides par rapport aux glucides ;
- une amélioration des conditions de charge et d'un meilleur couplage ventriculo-artériel. Par ailleurs, on sait que la relation force-fréquence est négative dans l'insuffisance cardiaque, c'est-à-dire qu'aux fréquences élevées, l'accélération du rythme cardiaque, non seulement n'augmente pas la contractilité du muscle ventriculaire, mais tend à la réduire. Les bêta-bloquants, en faisant fonctionner le cœur sur des fréquences ventriculaires basses, tendent à faire travailler celui-ci sur la partie ascendante de sa relation force-fréquence. Mais il est possible que d'autres mécanismes, encore mal connus, puissent intervenir. Les bêta-bloquants améliorent aussi le remplissage ventriculaire du fait d'une amélioration de la distensibilité et de la relaxation [17].

Les bêta-bloquants freinent le remodelage ventriculaire gauche [18, 19] : alors que sous IEC, on assiste comparativement au placebo à une moindre augmentation des volumes télé-diastolique et télé-systolique dans le temps, on observe, sous bêta-bloquants, une véritable inversion du phénomène puisque les dimensions ventriculaires en diastole et en systole tendent à diminuer. Il s'agit donc véritablement d'une « résurrection » cardiaque.

Ce sont très probablement tous ces mécanismes qui expliquent que les bêta-bloquants, non seulement, n'entraînent pas plus d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque que sous placebo mais surtout, freinent l'évolution de la maladie et réduisent le nombre de poussées d'insuffisance cardiaque.

Les bêta-bloquants réduisent la mort subite de 30 à 40 %

Le mécanisme de la réduction de la mort subite n'est pas encore très clair : l'ampleur de ce bénéfice est impressionnant et largement supérieur à celui attribuable aux IEC ou à l'amiodarone ; il peut être comparé à celui observé avec le défibrillateur implantable. Cet effet apparaît plus précocement que l'effet sur la mortalité globale. Il est probablement en rapport avec l'effet anti-arythmique et anti-ischémique des bêta-bloquants.

Les bêta-bloquants ont des effets variables sur la stimulation neuro-hormonale

Le taux de catécholamines plasmatiques tend à diminuer ; la fixation cardiaque de la MIBG est augmentée. La rénine active est diminuée et cette action sur le système rénine-angiotensine joue très certainement un

rôle dans l'effet bénéfique des bêtabloquants. Les effets sur l'ANP, le BNP et l'endothéline sont plus variables.

Les bêtabloquants améliorent très généralement la classe fonctionnelle de la NYHA

Ainsi que la qualité de vie et la tolérance à l'effort sous-maximal des patients, appréciée par un test de marche de 6 min, dans la majorité des études. Les effets sur la tolérance à un effort maximal sont variables : celle-ci est soit inchangée, soit augmentée. Quant elle est inchangée, on invoque l'effet chronotrope négatif des bêtabloquants qui réduit la fréquence cardiaque maximale et la VO_2 max. Par ailleurs, les effets délétères des bêtabloquants sur le muscle périphérique peuvent également expliquer cela. Enfin, il est possible que tous les bêtabloquants ne soient pas identiques à ce sujet : le carvedilol semble augmenter la VO_2 max alors que le métoprolol ne la modifie pas.

RÈGLES D'ADMINISTRATION D'UN BÊTABLOQUANT

Les contre-indications

Le traitement bêtabloquant reste contre-indiqué en cas d'asthme, de bloc auriculo-ventriculaire, de bradycardie sinusale ou de maladie sinusale. De ce fait, la plus grande prudence devra être observée chez les sujets très âgés, de plus de 75 ans, qui sont par ailleurs, rarement inclus dans les essais thérapeutiques et chez lesquels une dysfonction sinusale latente est fréquente. Il faudra également être prudent chez les patients qui reçoivent de façon concomitante de la digoxine, de l'amiodarone, du diltiazem voire du vérapamil, car il existe un risque de troubles conductifs.

Les indications

Les bêtabloquants sont indiqués chez les patients présentant une insuffisance cardiaque moyenne, modérée ou sévère (en classes II et III de la NYHA) par dysfonction systolique du ventricule gauche. Il n'existe pas, pour l'instant, d'autorisation de mise sur le marché pour les patients en classe IV ni pour les insuffisances cardiaques droites isolées. Chez les patients en classe I, les bêtabloquants ont fait la preuve de leur efficacité dans les suites d'un infarctus du myocarde. L'essai CAPRICORN a montré que le carvedilol, comme d'autres bêtabloquants, peut être indiqué dans les suites d'un infarctus du myocarde avec dysfonction ventriculaire (pas d'autorisation de mise sur le marché pour l'instant).

Modalités pratiques du traitement

Seuls, le carvedilol et le bisoprolol ont actuellement une autorisation de mise sur le marché dans l'insuffisance cardiaque chronique.

Le traitement doit être débuté à distance d'une poussée aiguë ; il n'est pas question d'instaurer un traitement bêtabloquant chez un patient qui vient de sortir d'une poussée d'insuffisance cardiaque aiguë congestive ou a fortiori, qui vient de faire un œdème pulmonaire ou un choc cardiogénique. La durée de cet intervalle libre de sécurité n'est pas encore établie : il est classiquement de quatre à six semaines ; il n'a été que de 7 j dans COPERNICUS. La stabilité du bilan sodé semble être un élément clé.

Le traitement doit être débuté à doses progressivement croissantes : pour le carvedilol, la posologie initiale est de 3,5 mg/j, doublé avec des intervalles d'au moins 15 jours, de façon à atteindre une dose de 50 mg/j. Pour le bisoprolol, la dose initiale est de 1,25 mg/j et la dose cible de 10 mg/j en une prise par jour.

Le patient devra recevoir des IEC et des diurétiques à doses optimales avant que le traitement ne soit initié. Lors de la première utilisation, le pouls et la tension devront être surveillés pendant trois ou quatre h. La surveillance du poids et de la diurèse est importante : la prise des quelques kilogrammes entre le huitième et le quinzième jour est souvent prémonitoire de l'apparition d'une oligurie puis d'une insuffisance cardiaque sous bêtabloquants.

Enfin, la prise en charge des effets secondaires est importante à connaître.

En cas de bradycardie, il faudra d'abord essayer d'arrêter les autres médicaments potentiellement bradycardisants : digoxine, amiodarone, diltiazem, avant de diminuer ou d'arrêter le bêtabloquant ; il en est de même en cas d'hypotension, en essayant de diminuer les doses de dérivés nitrés, de vasodilatateurs, voire d'IEC avant de réduire la dose de bêtabloquant. Il est possible, mais non démontré, que le bisoprolol soit moins hypotenseur que le carvedilol.

En cas d'insuffisance cardiaque, avant de réduire la posologie ou d'arrêter les bêtabloquants, il faudra essayer, selon le cas, d'augmenter les diurétiques si le syndrome congestif est au premier plan ou d'augmenter la dose d'IEC. Néanmoins, en cas de poussée d'insuffisance cardiaque sévère voire de choc cardiogénique, le bêtabloquant devra être arrêté, notamment si le recours à des inotropes positifs par voie intraveineuse est indispensable. Il est possible que les inhibiteurs des phosphodiesterases par voie intraveineuse soient plus efficaces que la dobutamine en cas d'insuffisance cardiaque sévère sous carvedilol. Le lévosimendan, inotrope positif sensibilisateur des protéines contractiles au cal

cium, non commercialisé en France, semble être une alternative intéressante à la dobutamine chez les patients sous bêtabloquants.

On ne peut affirmer ou infirmer qu'il existe un risque de mort subite en cas d'arrêt intempestif du traitement bêtabloquant. Après la poussée, il faudra réaliser une nouvelle titration en cas de reprise du traitement bêtabloquant. Dans COPERNICUS, quand le bêtabloquant était arrêté moins de huit jours, le traitement était repris d'emblée à la posologie antérieure ; quand il était arrêté entre 8 et 15 jours, il était repris à une dose moitié moindre que la dose précédente.

De façon générale ; il faut essayer de répartir les prises de médicaments bradycardisants et hypotenseurs, et il est essentiel de ne pas se presser d'atteindre la dose cible en se rappelant que l'effet bénéfique n'apparaît pas avant le deuxième ou le troisième mois.

Existe-t-il des différences entre les bêtabloquants ?

S'il n'y avait pas l'étude BEST, on aurait considéré que l'effet bénéfique des bêtabloquants était très vraisemblablement un effet de classe. C'est probablement le cas et les causes du relatif échec de l'essai BEST ne sont pas encore très claires. On ne peut que constater la similitude d'effets de trois bêtabloquants qui sont pourtant très différents : le carvedilol est un bêtabloquant non sélectif à la différence du métoprolol et du bisoprolol. Le carvedilol n'augmente pas le nombre des bêta-récepteurs à la différence des deux autres ; le carvedilol a également une action alpha-bloquante et anti-oxydante puissante, démontrée notamment chez l'animal. Pourtant, un effet bénéfique pratiquement identique est obtenu avec ces trois bêtabloquants. Il est donc probable que l'on pourra utiliser indifféremment l'un d'eux en sachant que des études hémodynamiques à l'effort avec le métoprolol et le carvedilol peuvent retrouver des différences : le carvedilol semble plus améliorer la fonction ventriculaire gauche, notamment à l'effort, que le métoprolol, mais respecterait plus la tolérance à l'effort. Il semble par contre, entraîner plus de d'hypotension. Le carvedilol semble améliorer plus l'hémodynamique rénale que le métoprolol.

QUESTIONS EN SUSPENS

Peut-on administrer des bêtabloquants chez les sujets très âgés ?

Dans la mesure où ces patients n'ont été que très rarement inclus dans les essais thérapeutiques, il convient d'être prudent chez les sujets de plus de 80 ans et ces patients ne sont pas une indication aussi formelle du traitement bêtabloquant que les autres patients.

L'étude SENIORS, qui va comparer les effets du nébivolol et d'un placebo chez les insuffisants cardiaques chroniques, âgés de plus de 70 ans, avec une altération des fonctions systoliques ou diastoliques du ventricule gauche, permettra peut être de répondre à cette question.

L'insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée est-elle une bonne indication aux bêtabloquants ?

Ce type de patients n'a jamais été inclus dans les essais thérapeutiques avec les bêtabloquants et nous n'avons donc pas la réponse à la question. Il serait abusif de traiter par bêtabloquants tous les insuffisants cardiaques quelle que soit leur fraction d'éjection. À l'inverse, une insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée, qui se révélerait à l'occasion d'une poussée hypertensive et/ou ischémique, semble a priori une bonne indication du traitement bêtabloquant.

CONCLUSION

Le traitement bêtabloquant constitue une avancée thérapeutique majeure pour les insuffisants cardiaques chroniques par dysfonction systolique ventriculaire gauche. Il importe donc de dépasser nos propres appréhensions de prescription et d'offrir à la majorité de nos patients la possibilité de bénéficier des remarquables effets bénéfiques de ces médicaments.

RÉFÉRENCES

- 1 Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat S, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998 ; 98 : 1184-91.
- 2 Cohn J, Levine T, Olivari M, Garberg V, Lura D, Francis G, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 819-23.
- 3 Bristow M, Ginsburg R, Umans V, Fowler M, Minobe W, Rasmussen R, et al. Beta 1-and beta 2-adrenergic receptor subpopulation in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res* 1986 ; 59 : 297-309.
- 4 Waagstein F, Bristow M, Swedberg K, Camerini F, Fowler M, Silver M, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in dilated cardiomyopathy Trial Study Group. *Lancet* 1993 ; 342 : 1441-6.
- 5 CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Circulation* 1994 ; 90 : 1765-73.
- 6 Packer M, Bristow M, Cohn J, Colucci W, Fowler M, Gilbert E, et al. , *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1349-55.
- 7 Australian-New Zealand Heart Research Collaborative Group. Effects of carvedilol, a vasodilator- β -blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Circulation* 1995 ; 92 : 212-9.

- 8 Anonymous. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 9-13.
- 9 Anonymous. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999 ; 353 : 2001-7.
- 10 Anonymous. A trial of the beta-blockers bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1659-67.
- 11 Packer M, Coats A, Fowler M, Katus H, Krum H, Mohasci P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1651-8.
- 12 Dargie H. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction : the Capricorn randomized trial. *Lancet* 2001 ; 357 : 1385-90.
- 13 Heidenreich P, Lee T, Massie B. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 30 : 27-34.
- 14 Doughty R, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systemic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1997 ; 18 : 560-5.
- 15 Eichhorn E, Bedotto J, Malloy C, Hatfield B, Deitchman D, Brown M, et al. Effect of beta-adrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure. Improvements in hemodynamic, contractile, and diastolic performance with bucindolol. *Circulation* 1990 ; 82 : 473-83.
- 16 Andersson B, Blomstrom-Lundqvist C, Hedner T, Waagstein F. Exercise hemodynamics and myocardial metabolism during long-term beta-adrenergic blockade in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 18 : 1059-66.
- 17 Andersson B, Caidahl K, di Lenarda A, Warren S, Goss F, Waldenstrom A, et al. Changes in early and late diastolic filling patterns induced by long-term adrenergic beta-blockade in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1996 ; 94 : 673-82.
- 18 Hall S, Cigarroa C, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 25 : 1154-61.
- 19 Doughty R, Whalley G, Gamble G, MacMahon S, Sharpe N. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 29 : 1060-6.