

RésuméMED

L'essentiel
pour la pratique médicale

Récurrences de décompensations aiguës d'insuffisance cardiaque chronique : *place des inotropes ?*

Dr. Clément DELMAS

Soins Intensifs de Cardiologie
Fédération Médico-Chirurgicale de Cardiologie
CHU Toulouse Rangueil

Avec le soutien
institutionnel de



Récurrences de décompensations aiguës d'insuffisance cardiaque chronique : place des inotropes ?

Contexte

L'insuffisance cardiaque chronique (ICC) est une pathologie fréquente touchant 1 à 2 % de la population avec une incidence comprise entre 330 et 350 pour 100 000 personne/année dans les pays industrialisés équivalente à la somme des 4 cancers les plus fréquents (poumon, sein, colon et prostate).⁽¹⁾

Malgré l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse et du parcours de soins de ces patients, l'évolution d'une partie des patients ICC se fait vers une aggravation progressive de la pathologie pouvant aboutir au décès.

Les formes avancées d'IC se caractérisent par l'absence de contrôle des symptômes (NYHA III et IV), l'augmentation des besoins en diurétiques et l'apparition d'une intolérance aux traitements neuro-hormonaux, de dysfonctions d'organes, d'une cachexie et d'arythmies malgré le traitement médical et électrique optimal.^(2,3)

Certains différencient l'IC avancée, lorsque les symptômes et la défaillance cardiaque sont encore potentiellement réversibles, de l'IC terminale, lorsqu'ils ne le sont plus. Ce stade d'IC terminale justifie alors des thérapeutiques avancées (transplantation ou assistance cardiaque) ou palliatives (dialyse péritonéale, cures d'inotropes itératives,...).⁽⁴⁾

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque avancée et terminale représentent 0,5 à 5 % de la population globale des ICC, et la prévalence augmente en raison de l'augmentation et du vieillissement de la population générale, de l'amélioration du traitement et de la survie des ICC.^(3,5)

Quels sont les enjeux des récurrences de décompensations aiguës d'ICC ?

L'ICC est un problème de santé publique car c'est une maladie fréquente, grave et coûteuse, en particulier du fait des décompensations aiguës nécessitant une hospitalisation. On dénombre en France environ 500 000 personnes prises en charge pour insuffisance cardiaque chronique, et ce chiffre est en croissance régulière.⁽⁶⁾

L'ICC est caractérisée par une lourde mortalité, et est source de handicap majeur dans la vie quotidienne. C'est aussi un enjeu économique important du fait de l'augmentation constante des **hospitalisations** pour décompensation cardiaque, **qui pèsent à elles seules plus d'un milliard d'euros versé par le Régime général et représentent 63 % des dépenses de santé des patients insuffisants cardiaques** (Tableau 1).^(7,8)

Tableau 1 : Chiffres clés de l'ICC et des décompensations aiguës en France (données Assurance Maladie 2016)

Personnes prises en charge pour insuffisance cardiaque chronique	493 300
Hommes / Femmes	49 % / 51 %
Âge moyen / Âge médian	77 ans / 81 ans
Évolution des effectifs : Taux de croissance annuel moyen	3,62 %
Taux de mortalité annuel	14,05 %
Montant des remboursements effectués par les caisses d'assurance maladie pour les patients en ALD pour IC	1,6 milliard €
Poids des hospitalisations dans le coût de l'IC	63,4 %
Augmentation du nombre d'hospitalisations pour IC (entre 2002 et 2008)	+22 %

Malgré l'avancée des thérapeutiques qui ont nettement diminué la morbi-mortalité de l'IC au cours des dix dernières années, l'ICC évolue typiquement sous forme de poussées qui vont laisser au fur et à mesure des séquelles sur la fonction cardiaque elle-même par destruction myocytaire, et sur les organes périphériques (rein, foie,...) par malperfusion secondaire à la chute du débit cardiaque et à la congestion, jusqu'à aboutir à l'IC avancée ou au décès (Figure 1).

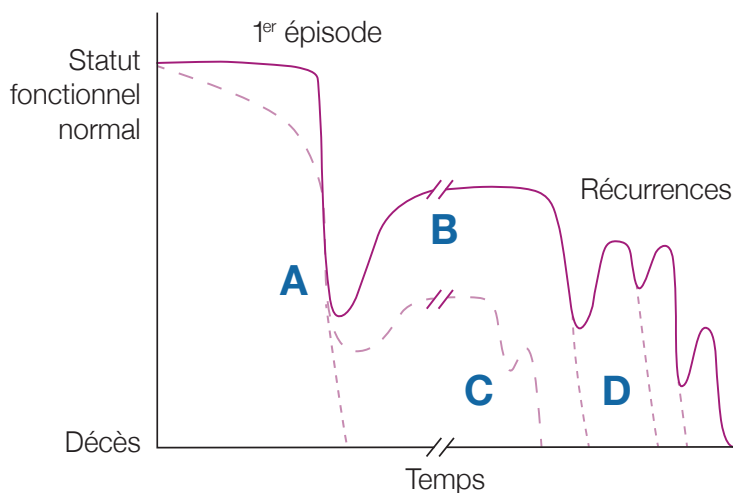
Ces poussées sont à l'origine de ré-hospitalisations répétées de plus en plus fréquentes et prolongées qui sont associées à une nette détérioration de la qualité de vie et de la survie des patients ICC (Figure 2).⁽⁹⁾

Il existe deux périodes à haut risque d'hospitalisation pour IC aiguë, que sont la période après sortie d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë (de novo ou sur ICC) et lors de la phase d'IC terminale juste avant le décès. Ainsi, près d'un quart des patients hospitalisés pour décompensation aiguë d'IC seront ré-hospitalisés dans les 3 mois qui suivent, à l'origine d'une altération fonctionnelle marquée et d'un sur-risque de décès.^(9,10)

L'objectif des traitements de l'ICC est donc d'améliorer la survie, d'améliorer le statut fonctionnel des patients, mais également de prévenir ces ré-hospitalisations.

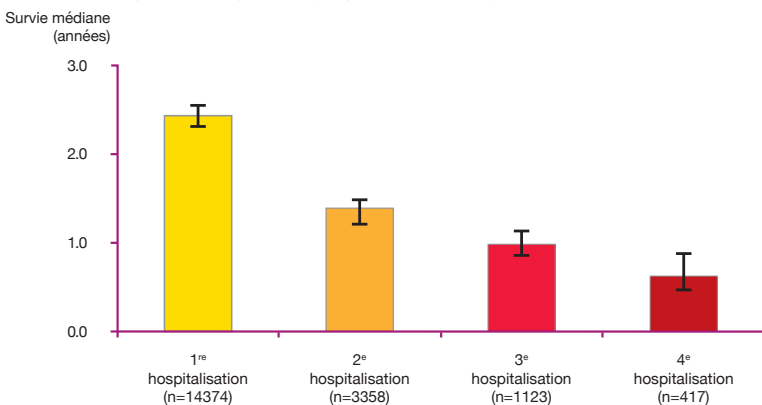
La ré-hospitalisation pour décompensation cardiaque aiguë à 30 jours a été proposée comme un objectif de performance acceptable de la prise en charge de l'ICC par les sociétés savantes américaines (ACC/AHA)⁽¹¹⁾ avec pour objectif de stimuler les hôpitaux publics et privés, les compagnies d'assurance et les sociétés savantes à s'impliquer dans la prévention de ces ré-hospitalisations. Ainsi actuellement, des critères de ré-hospitalisation à 1 et 3 mois sont utilisés pour calculer le taux de remboursement des hôpitaux aux USA.⁽¹²⁾

Figure 1 : Progression typique de l'IC (adapté d'après Cowie et al.)⁽¹³⁾



- A : décès lors du premier épisode
- B : bonne récupération après le 1er épisode suivi d'une période stable de durée variable
- C : récupération médiocre après le premier épisode suivie d'une détérioration
- D : détérioration continue avec des décompensations récurrentes et délai avant décès imprévisible.

Figure 2 : La survie médiane décroît progressivement après chaque hospitalisation pour IC (d'après Miller et al.)⁽⁹⁾



Quels critères permettent de définir l'IC avancée ?

L'IC avancée est une situation à risque de récurrences de décompensations aiguës d'ICC et de décès. Dès lors, il est important de disposer de critères permettant de dépister ces patients afin de décider de la mise en place de traitements spécifiques au bon moment.

La définition la plus récente, et sans doute la plus consensuelle, est celle de l'Heart Failure Association of the European Society of Cardiology datant de 2018 (Tableau 2)⁽³⁾. Les définitions précédentes étant multiples et variables selon leur sources (européennes, américaines, groupes spécialisés ou non dans l'IC, ...). Des épisodes récidivants d'IC aiguë (au moins 2 au cours des 12 derniers mois) font partie de la définition de l'IC avancée.

Tableau 2 : Critères HFA-ESC mis à jour pour définir l'IC avancée⁽³⁾

Tous les critères suivants doivent être présents malgré un traitement optimal suivant les recommandations :	
1	Symptômes graves et persistants d'insuffisance cardiaque [Classe NYHA III (avancé) ou IV].
2	Dysfonctionnement cardiaque sévère défini par : <ul style="list-style-type: none"> • Une FEVG \leq 30% • Une insuffisance VD isolée ou des anomalies valvulaires graves non opérables ou des anomalies congénitales ou des valeurs persistantes élevées (ou en augmentation) du BNP ou du NT-proBNP • Des données sur un dysfonctionnement diastolique sévère ou des anomalies structurales VG conformément à la définition ESC de HFpEF* et HFmrEF**
3	Épisodes de congestion pulmonaire ou systémique nécessitant de fortes doses de diurétiques intraveineux (ou combinaisons diurétiques) ou épisodes de bas débit nécessitant des inotropes ou des médicaments vasoactifs ou des arythmies malignes, provoquant > 1 visite ou hospitalisation non planifiée au cours des 12 derniers mois.
4	Déficiences graves de la capacité d'exercice avec incapacité à faire de l'exercice ou 6MWT*** < 300 m ou pVO ₂ < 12-14 mL / kg / min, estimés d'origine cardiaque.

*HFpEF : Heart failure with preserved ejection fraction

**HFmrEF : Heart failure with mid-range ejection fraction

***6MWT : Six minutes walk test distance.

On estime qu'entre 0,5 et 5% des patients insuffisants cardiaques ont une maladie avancée ce qui représente environ 500 000 patients en Europe.⁽¹⁴⁾ Ces patients ont une mortalité à 1 an très importante (25-30 % pour les patients NYHA III, et 50 % pour NYHA IV). Il est donc important de s'intéresser à ces situations pour diminuer la mortalité et les ré-hospitalisations.

Quelle est la place des inotropes ?

La place des inotropes varie selon les situations cliniques (décompensation aiguë d'IC ou IC avancée) et leur utilisation à court ou long terme.

Ils sont utilisés chez 39% des patients en IC aiguë, toutes étiologies confondues, ce taux étant très variable d'un pays à l'autre.⁽¹⁵⁾

Les inotropes sont classiquement différenciés en inotropes catécholergiques (adrénaline, noradrénaline, dobutamine et dopamine) et en inotropes sans action catécholaminergique (levosimendan, inhibiteurs des phosphodiésterases).

Ils ont des bénéfices hémodynamiques démontrés d'augmentation du débit cardiaque, mais leur utilisation est balancée par le risque accru d'arythmies et d'ischémie myocardique notamment pour les inotropes catécholergiques.

D'un point de vue physiopathologique, les inotropes non catécholergiques semblent d'autant plus intéressants que les patients sont sous bêtabloquants au long cours, du fait de leur mécanisme d'action ne passant pas par les récepteurs α et β catécholergiques même si aucune étude d'envergure ne permet de le démontrer à ce jour.

Lors de la prise en charge des décompensations cardiaques aiguës, les inotropes catécholergiques semblent associés à une augmentation de la mortalité intrahospitalière⁽¹⁶⁾ amenant à restreindre leur utilisation dans l'insuffisance cardiaque aiguë aux patients avec signes de malperfusion, à dose la plus faible possible pour la durée la plus courte possible. Ainsi, l'European Society of Cardiology recommande l'utilisation des inotropes (dobutamine essentiellement) dans la prise en charge de l'IC aiguë uniquement lorsqu'il existe des signes d'hypoperfusion et/ou un bas débit cardiaque afin d'augmenter le débit cardiaque et la pression artérielle pour maintenir les fonctions d'organes (Classe IIbC)⁽¹⁷⁾.

Dans la prise en charge de l'ICC avancée, les objectifs du traitement inotrope sont de diminuer la progression de la pathologie, d'améliorer la qualité de vie et de réduire les hospitalisations⁽¹⁸⁾. Une récente méta-analyse de 66 études (> 50% observationnelles) s'est intéressée aux perfusions ambulatoires d'inotropes (cures intermittentes ou continues) sur voies veineuses dédiées chez des patients en IC avancée. Elle confirme les bénéfices hémodynamiques (augmentation du débit cardiaque, baisse des pressions capillaires pulmonaires) et l'amélioration fonctionnelle (statut NYHA) sous traitement inotrope quel qu'il soit, sans mettre en évidence de sur-risque de décès pour la première fois. Ces effets bénéfiques se faisaient au prix d'une augmentation du risque de choc électrique interne et d'infection de voie veineuse.⁽¹⁹⁾

En fonction du projet du patient les objectifs seront différents : (i) dans le cas d'un pont vers un projet terminal d'IC, l'objectif sera d'améliorer la survie tout en préservant les fonctions des organes associés (rein, foie,...) pour permettre d'attendre l'assistance cardiaque chronique ou la transplantation ; (ii) en l'absence de projet curatif, l'objectif sera de diminuer les ré-hospitalisations tout en préservant le plus longtemps possible la qualité de vie.⁽⁴⁾

Il n'existe pas de recommandation européenne sur le sujet, même si un récent consensus d'experts européens propose l'utilisation des inotropes⁽³⁾ :

- En « bridge therapy » chez certains patients sélectionnés, en attente d'assistance circulatoire mécanique temporaire ou de longue durée, ou de transplantation ;
- Chez des patients en attente de transplantation qui refusent l'assistance circulatoire mécanique temporaire ;
- En situation palliative, chez des patients sans projet d'assistance ou de transplantation, qui restent symptomatiques malgré un traitement standard optimisé.

Pour les sociétés cardiologiques américaines, l'utilisation des inotropes dans l'IC avancée est associée à un niveau de recommandation IIaB en cas d'attente de transplantation et IIbB dans un contexte palliatif⁽²⁰⁾.

Messages clés

- Certains patients insuffisants cardiaques sont vulnérables, présentant des cycles répétés de décompensation et d'hospitalisation qui aggravent la maladie, dégradent la qualité de vie et ont un coût important.
- Prévenir les hospitalisations et les ré-hospitalisations précoces dans l'ICC, est un objectif en soi.
- Les inotropes ont leur place dans les décompensations aiguës d'ICC quand il existe des signes d'hypoperfusion ou un bas débit cardiaque, mais les catécholamines IV présentent un risque accru de mortalité intra-hospitalière.
- Des cures répétées d'inotropes en ambulatoire, chez certains patients sélectionnés avec IC avancée en bridge therapy ou en palliatif, permettent d'envisager une amélioration du statut fonctionnel NYHA et une diminution des hospitalisations sans augmenter la mortalité.

Références

1. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018;391(10120):572-80.
2. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, et al. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail*. 2015;21(6):519-34.
3. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1505-35.
4. Oliva F, Comin-Colet J, Fedele F, Fruhwald F, Gustafsson F, Kivikko M, et al. Repetitive levosimendan treatment in the management of advanced heart failure. *Eur Heart J Suppl*. 2018;20(Suppl 1):111-120.
5. Chaudhry SP, Stewart GC. Advanced Heart Failure: Prevalence, Natural History, and Prognosis. *Heart Fail Clin*. 2016;12(3):323-33.
6. Assurance Maladie. Cnam/DSES/DEPP. Fiche pathologie. Insuffisance cardiaque chronique. Mise à jour le 24/04/2018. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Insuffisance_cardiaque_chronique.pdf.
7. Assurance Maladie. Cnam/DSES/DEPP. Personnes prises en charge pour insuffisance cardiaque (IC) chronique en 2016. Fiche pathologie Mise à jour le 24/04/2018.
8. Assurance Maladie. Cnam/DSES/DEPP. Personnes prises en charge pour insuffisance cardiaque (IC) aiguë en 2016. Fiche pathologie Mise à jour le 24/04/2018.
9. Miller LW, Guglin M. Patient selection for ventricular assist devices: a moving target. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(12):1209-21.
10. Vaduganathan M, Bonow RO, Gheorghiu M. Thirty-day readmissions: the clock is ticking. *Jama*. 2013;309(4):345-6.
11. Bonow RO, Bennett S, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Hlatky MA, Konstam MA, et al. ACC/AHA Clinical Performance Measures for Adults with Chronic Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Performance Measures): endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2005;112(12):1853-87.
12. Palazzuoli A, Evangelista I, Ruocco G, Lombardi C, Giovannini V, Nuti R, et al. Early readmission for heart failure: An avoidable or ineluctable debacle? *Int J Cardiol*. 2019;277:186-95.
13. Cowie MR, Anker SD, Cleland JGF, Felker GM, Filippatos G, Jaarsma T, Jourdain P, Knight E, Massie B, Ponikowski P, López-Sendón J. Improving care for patients with acute heart failure, Before, During and After Hospitalization, Oxford PharmaGenesis™ Ltd. 2014, p. 20 (accessed latest 03/08/2019) on <http://www.oxfordhealthpolicyforum.org/AHFreport>.
14. Oliva F, Perna E, Marini M, Nassiaco D, Ciro A, Malfatto G, et al. Scheduled intermittent inotropes for Ambulatory Advanced Heart Failure. The RELEVANT-HF multicentre collaboration. *Int J Cardiol*. 2018;272:255-9.
15. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, Parisis JT, Porcher R, Gayat E, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med*. 2011;37(4):619-26.
16. Mebazaa A, Parisis J, Porcher R, Gayat E, Nikolaou M, Boas FV, et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med*. 2011;37(2):290-301.
17. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016.
18. Delgado JF, Oliva F, Reinecke A. The inodilator levosimendan in repetitive doses in the treatment of advanced heart failure. *Eur Heart J Suppl*. 2017;19(Suppl C):C8-c14.
19. Nizamic T, Murad MH, Allen LA, McIvennan CK, Wordingham SE, Matlock DD, et al. Ambulatory Inotrope Infusions in Advanced Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2018;6(9):757-67.
20. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52.

Imprimé par : D-MAINTENANT! 1 rue Ernest Renan
92130 Issy les Moulineaux - France – Dépôt légal 30/08/2019

© Les Éditions PM Santé - 94 Bvd R. Poincaré - 92380 Garches - France
Indicatif éditeur : 979-10-94626 – ISBN : 979-10-94626-02-3