



revue: *me|sciences* 1986; 2 : 64-5

## TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE: QUEL AVENIR ?

### René Gourgon

Professeur de cardiologie à la faculté Xavier-Bichat, Université Paris-VII. Chef du service de cardiologie de l'hôpital Bichat.

### Marie-Claude Aumont

Professeur de cardiologie à la faculté Xavier-Bichat, Université Paris-VII.

**M**algré les progrès objectivement démontrés de la cardiologie depuis 30 ans, 35 à 40 % de la mortalité des occidentaux entre 25 et 64 ans restent d'origine cardiovasculaire. Or tout récemment, la recherche cardiovasculaire représentait seulement 7 % du budget de l'INSERM et 1 à 2 % de celui du CNRS, seules 8 % des unités INSERM consacrant la totalité de leur activité à la recherche cardiologique. Ces chiffres expriment la discordance — d'ailleurs non spécifique de notre pays — entre la recherche fondamentale, le plus souvent institutionnelle et la recherche clinique menée par les équipes hospitalo-universitaires. Ces dernières, financées pour l'essentiel par l'université et par l'industrie pharmaceutique ou biomédicale, galvanisées par les succès des recherches appliquées sur les méthodes d'investigation clinique et de traitement ont, sauf exception, considéré que le « fondamental » s'arrêterait à une mesure exacte, une modélisation correcte, la maîtrise d'une technologie nouvelle... Le traitement de l'insuffisance cardiaque permettra d'illustrer les arguments d'un éventuel tournant vers la recherche d'amont. Les surcharges mécaniques des cardiopathies congénitales et valvulaires acquises ont constitué jusqu'à ces dernières années, la cause d'insuffisance cardiaque la plus fréquente. L'heureuse régression du rhumatisme articulaire aigu et, à un degré moindre des malformations congénitales, augmente le nombre relatif d'insuffisances cardiaques sans recours possible à la chirurgie. L'on pressent les tentatives de remplacement de l'organe par greffe ou « cœur artificiel » limitées pour des raisons diverses. Peut-on espérer davantage de nos attitudes et/ou traitements médicaux? Trois hypothèses au moins peuvent être faites. Elles concernent l'apport de l'épidémiologie à la prévention de l'insuffisance cardiaque — dont l'origine ischémique est actuellement la plus fréquente — la diversification des agents inotropes positifs, l'hypothétique développement d'inducteurs de l'adaptation ventriculaire.

La plupart des maladies cardiaques et artérielles ont une origine polyfactorielle. Dans l'athérogenèse, la responsabilité de l'alimentation et du mode de vie est démontrée. La correction des « facteurs de risque » constitue certes une remarquable thérapeutique préventive. Cependant, lorsque cette prévention devient systématique, elle est toujours aveugle, parfois insuffisante, souvent abusive. Si

### RÉFÉRENCES

1. Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. A genetic regulatory defect in cholesterol metabolism. *Am J Med* 1975; 58: 147-50.
2. Farah AE, Alousi AA, Schwarz RP. Positive inotropic agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1984; 24: 275-328.
3. Bristow MR, Kantrowitz NE, Ginsburg R, Fowler MB. Beta-adrenergic function in heart muscle disease and heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1985; 17 (suppl 2): 41-52.
4. Fouad FM, Shimamatsu K, Hanna MM, Kairallah PA, Tarazi RC. Impaired inotropic responses to alpha adrenergic stimulation in experimental left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1985; 71: 1023-8.
5. Sagawa K. The ventricular pressure-volume diagram revisited. *Circ Res* 1978; 43: 677-87.
6. Brutsaert DL, Paulus WJ. Loading and performance of the heart as muscle and pump. *Cardiovasc Res* 1977; 11: 1-16.
7. Hirota Y, Furubayashi K, Kaku K, et al. Hypertrophic non obstructive cardiomyopathy: a precise assessment of hemodynamic characteristics and clinical implications. *Am J Cardiol* 1982; 50: 990-7.
8. Swynghedauw B, Schwartz K, Apstein C. Decreased contractility after myocardial hypertrophy: cardiac failure or successful adaptation? *Am J Cardiol* 1984; 54: 437-40.
9. Colan SD, Sanders SP, McPherson D, Borow KM. Left ventricular diastolic function in elite athletes with physiologic cardiac hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 545-9.
10. Lompre AM, Schwartz K, d'Albis A, Lacombe G, Thiem NV, Swynghedauw B. Myosine isoenzyme redistribution in chronic heart overload. *Nature* 1979; 282: 105-7.

### ADRESSE

R. Gourgon, M.-C. Aumont : Service de cardiologie, hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris.

l'on a récemment pu affirmer le rôle du défaut des récepteurs des lipoprotéines LDL dans les hypercholestérolémies familiales [1], le mécanisme des relations entre tel ou tel coupable de l'environnement et les lésions de la paroi artérielle reste généralement incertain.

Il convient de rappeler d'autre part qu'un effet inotrope positif peut être obtenu par toute une série d'agents [2]. La plupart agissent en augmentant la quantité de calcium intracellulaire disponible en systole pour la contraction, mais par des mécanismes très différents. Les glycosides digitaliques interviendraient en inhibant un récepteur, la Na-K ATPase. Il en résulterait une augmentation du sodium et donc du calcium intracellulaire (échange Na-Ca). La stimulation des bêtarécepteurs par les agonistes noradrénergiques augmente l'adénylate cyclase et la production d'AMP cyclique. Celui-ci facilite l'entrée cellulaire du calcium et également son échange avec le réticulum sarcoplasmique. La réduction du nombre de bêtarécepteurs au cours de l'insuffisance cardiaque évoluée expliquerait l'effet thérapeutique limité des bêta-stimulants dans ce cas [3]. Un agoniste partiel dispose d'une action bêta-stimulante inotrope positive prédominante, outre son action bloquante des bêtarécepteurs. Cette dernière suffirait à permettre la « régénération » des bêtarécepteurs avec réapparition de la sensibilité du myocarde à l'action de l'agoniste. Le rôle des alpharécepteurs dans la régulation de l'inotropie reste en cours d'étude [4]. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase interviennent aussi pour une grande part, par le biais de l'AMP cyclique dont ils retardent la disparition. Le BAY K 8644, « agoniste » du calcium, agit probablement en augmentant l'entrée du calcium à travers les canaux lents. Jusqu'à présent son utilisation est limitée par ses actions conjointes sur la tonicité musculaire en diastole et le muscle lisse artériel (vasoconstriction).

L'ARL 115 n'agirait pas en augmentant la concentration intracellulaire du calcium mais seulement en augmentant la sensibilité du sarcomère au calcium. Que de questions posées pour des médicaments dont la plupart sont au stade préliminaire d'étude et dont la liste n'est certainement pas close.

**U**ne autre approche thérapeutique de l'insuffisance cardiaque est conceptuellement possible. La performance efficace de la pompe ventriculaire exprimée en termes de relation pression-volume [5] représente la différence entre l'état contractile et l'état durant la relaxation et le relâchement diastolique passif. Une bonne pompe se remplit et éjecte facilement. L'insuffisance de la pompe ventriculaire peut être secondaire à une altération de la contraction systolique, à un trouble de la distensibilité diastolique ou aux deux. Le cœur est aussi un muscle dont l'état inotrope se caractérise sur le muscle papillaire isolé par une triple relation force — vitesse — longueur [6]. L'application de principes dérivés de la loi de Laplace à des modèles géométriques plus ou moins complexes de la chambre ventriculaire relie la contrainte du muscle à la pression, au rayon et à l'épaisseur pariétale de la pompe ventriculaire. L'accroissement de la masse ventriculaire et son réarrangement sous forme d'hypertrophie ventriculaire concentrique constituent les dénominateurs communs des surcharges mécaniques de pression et des cardiomyopathies hypertrophiques. Dans le premier cas, la réduction du rayon de la chambre, l'augmentation de l'épaisseur pariétale contribuent à normaliser la contrainte imposée au muscle ventriculaire gauche par l'augmentation de pression. Dans les cardiomyopathies hypertrophiques, l'hypertrophie ventriculaire permet le maintien d'une pression normale d'éjection malgré la réduction de contrainte imposée par l'altération primitive de la contractilité du muscle

cardiaque [7]. Dans les deux cas, se développent chez l'homme des modifications quantitatives et géométriques de la masse myocardique [8], destinées à compenser l'insuffisance, relative ou non, de la contractilité musculaire. Le cœur du sujet sportif fournit un bon exemple des possibilités de l'adaptation cardiaque à une surcharge « physiologique » [9]. Quel est le « primum movens » de ces mécanismes d'adaptation quantitative, géométrique et également — au moins chez certains animaux — structurelle (isoenzymes de la myosine) [10]? Quels sont les médiateurs de ces mécanismes adaptatifs qui paraissent parfois étrangement absents ou rapidement dépassés, ailleurs excessifs, exposant alors aux inconvénients propres de l'hypertrophie et notamment à un défaut de distensibilité diastolique?

Personnaliser la médecine préventive, comprendre les mécanismes de l'inotropie et mettre au point des tonicardiaques capables d'agir spécifiquement sur la cible définie, trouver des agents inducteurs d'une masse myocardique quantitative-ment et géométriquement adaptée sont — la liste ne prétend pas être exhaustive — trois voies de recherche thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque. C'est, sauf hasard miraculeux, la biologie cellulaire et/ou moléculaire qui expliquera l'interaction entre l'environnement et la paroi artérielle ou la fibre myocardique, éclairera les mécanismes de l'insuffisance myocardique et permettra une classification réellement « fonctionnelle » des tonicardiaques, identifiera, enfin, les agents inducteurs d'une masse myocardique adaptée. L'importance de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires actuelles justifient l'attribution à la recherche fondamentale des moyens nécessaires à la réalisation de ces ambitions.

Que le clinicien toujours soucieux de la finalité de la recherche et de l'évaluation concrète de ses résultats sur le terrain reste à cet égard patient et attentif ■