

# Impact des bêtabloquants sur les paramètres fonctionnels de l'insuffisance cardiaque stable

## Role of beta-blockers on functional parameters in the steady heart failure

Yemen Maazoun, Leila Abid, Salma Krichène, Dorra Abid, Malek Akrouf, S Mallek, M Hentati, S Kammoun

Service de cardiologie de Sfax (Tunisie), Hôpital universitaire Hédi Chaker

### Résumé

Introduction : Peu d'études ont analysé l'effet des bêtabloquants sur les paramètres intermédiaires comme les paramètres fonctionnels et la capacité d'exercice en cas d'insuffisance cardiaque systolique.

Le but du travail est d'analyser l'impact des bêtabloquants sur les paramètres fonctionnels et sur la qualité de vie.

Matériel et Méthodes : C'est une étude prospective s'étalant entre Aout 2009 et Juin 2010 incluant des patients suivis au service de cardiologie du CHU Hédi Chaker SFAX pour insuffisance cardiaque (IC) stable en rapport avec une dysfonction ventriculaire gauche systolique sur cardiopathie ischémique ou non ischémique. Les patients ont bénéficié d'une évaluation clinique, fonctionnelle : classe NYHA, test de marche 6 minutes (TM6M), score Minnesota avant la mise sous Bisoprolol et 3 mois après la dose maximale tolérée.

Résultats : Quarante patients ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen était de 61,15±9,86 ans, le sexe ratio était de 9. L'insuffisance cardiaque était ischémique dans 70% des cas. La dose moyenne de Bisoprolol était de 5,375±0,75mg. La tolérance au bêtabloquant était bonne chez 70 % des patients. Une asthénie et une aggravation transitoire de la dyspnée d'effort ont été notées chez respectivement 25% et 10% des patients. Un seul décès est survenu et ce en dehors de la phase de titration. Une diminution de la FC a été notée (p=0,08). La classe NYHA (p<0,001) et le TM6M (p<0,001) se sont améliorés de façon significative. Le score Minnesota de l'insuffisance cardiaque s'est amélioré de façon qui tend à être significative.

Conclusion : Le Bisoprolol a permis d'améliorer les paramètres fonctionnels de façon significative.

### Summary

Background: Few studies have analyzed the effect of beta blockers on intermediate endpoints such as functional parameters and exercise capacity. The aim of the study is to analyze the impact of beta blockers on the functional parameters and the quality of life.

Methods: This prospective study spanning between August 2009 and June 2010 involving patients followed, in the cardiology department of the Hédi Chaker hospital of Sfax, for stable heart failure (HF) due to left ventricle (LV) systolic dysfunction caused by ischemic or non ischemic heart disease. The patients underwent clinical evaluation, functional: NYHA class, 6 minutes walk test (6MWT) and Minnesota score before taking Bisoprolol and 3 months after the maximum tolerated dose.

Results: This study enrolled forty patients. The mean age was 61.15 +/- 9.86 years, sex ratio was 9. The heart failure was ischemic in 70% of cases. The mean dose of Bisoprolol was 5.375 ± 0.75 mg. The Tolerance to beta-blocker was good in 70% of patients. An asthenia and a transient worsening of dyspnea was noted in 25% and 10% of patients. Only one death occurred after the titration phase. A decrease in the heart rate was observed (p = 0.08). The NYHA class (p <0.001) and the 6MWT (p <0.001) were improved significantly. The Minnesota heart failure score was also bettered. But, this improvement wasn't significant.

Conclusion: Bisoprolol has significantly improved the functional parameters.

### Mots-clés

Insuffisance cardiaque, dyspnée, bêtabloquants

### Keywords

Heart failure, dyspnea, beta-blockers

### Correspondance

Dr Leila Abid

Assistante hospitalo-universitaire

Service de cardiologie de Sfax (Tunisie), Hôpital universitaire Hédi Chaker

Faculté de médecine de Sfax (Tunisie)

Adresse e-mail : leilaabid@yahoo.fr

Tel : 21698230250

## INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque (IC) voit sa fréquence augmenter de manière considérable d'une part en raison de l'accroissement de l'espérance de vie, et d'autre part en raison de l'amélioration de la prise en charge des maladies cardiaques. Il s'agit en outre d'une pathologie très onéreuse en terme de coût de la santé publique et très sévère en terme de pronostic [1, 2] en dépit des nombreux progrès thérapeutiques réalisés au cours de la dernière décennie [3, 4, 5].

Autrefois contre-indiqués, les bêtabloquants spécifiques (le Carvedilol, le Bisoprolol, le Metoprolol XR et le Nebivolol) ont tous démontré un effet très positif avec une réduction de la morbidité et de la mortalité [6], et dans certains cas une amélioration de la qualité de vie des patients et ce à travers les différentes études randomisées et les métaanalyses [7,8].

Ces différentes études ont conduit à la mise en œuvre de ce traitement dans les lignes directrices de toutes les sociétés cardiologiques savantes [9,10].

Le but de ce travail est d'analyser l'impact des bêtabloquants et spécifiquement le Bisoprolol dans l'amélioration de plusieurs paramètres fonctionnels et de la qualité de vie dans un sous-groupe des patients insuffisants cardiaques stables par une évaluation prospective avant et après une dose maximale tolérée de Bisoprolol.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

L'étude est prospective s'étalant sur la période entre Aout 2009 et Juin 2010 incluant des patients suivis au service de cardiologie du CHU Hédi Chaker, de Sfax Tunisie, pour insuffisance cardiaque stable en rapport avec une dysfonction ventriculaire gauche systolique sur cardiopathie ischémique ou non ischémique qui ne sont pas sous bêtabloquants et qui ont une FEVG < 40%.

Les patients ont été exclus s'ils ont eu un épisode de décompensation cardiaque gauche ou une poussée ischémique datant de moins de 1 mois ou s'ils sont porteurs d'une stimulation cardiaque ou s'ils ont bénéficié d'une revascularisation dans les 3 mois précédant l'inclusion ou s'ils ont une contre indication au traitement bêtabloquant.

Le bêtabloquant choisi dans notre étude est le Bisoprolol et le protocole d'introduction de ce médicament a suivi les recommandations de la Haute Autorité de Santé Française.

Une surveillance des constantes vitales et des symptômes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque a été réalisée pendant la période de titration. Le protocole d'évaluation au début du traitement et à trois mois de l'obtention de la dose maximale tolérée de Bisoprolol a comporté une évaluation clinique,

fonctionnelle avec une classification NYHA (New York Heart Association), un Test de Marche 6 Minutes (TM6M) et d'une détermination du score MINNESOTA, et une évaluation échocardiographique.

## ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel statistique **SPSS 18.0**. La description des variables quantitatives a été représentée sous forme de moyennes et d'écart types. La comparaison des moyennes a été réalisée par le test (t) de Student pour les séries appariées. La comparaison des variables qualitatives avant et après traitement a été réalisée par le test de Mc Nemar.

Les tests statistiques ont été considérés comme statistiquement significatifs si  $p \leq 0,05$ .

## RÉSULTATS

Entre Aout 2009 et Juin 2010, 40 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen des patients était de 61,15 +/- 9,86 ans. La prédominance masculine était très nette avec 4 Femmes et 36 Hommes. 35% des patients étaient diabétiques, 75 % tabagiques, 37,5% hypertendus et 27,5% dyslipidémiques. L'insuffisance cardiaque était ischémique dans 70% des cas (Tableau I).

**Tableau n° 1 :** Répartition de l'insuffisance cardiaque selon l'étiologie

Type	Etiologie	N	(%)
insuffisance cardiaque ischémique		28	(70)
	Antécédents d'IDM	21	(52,5)
	Ischémie silencieuse	7	(17,5)
Insuffisance cardiaque non ischémique		12	(30)
	CMD* primitive	8	(20)
	CMD* valvulaire	3	(7,5)
	CMD* éthylique	1	(2,5)

L'analyse des différentes données cliniques, a porté sur 39 patients vu qu'un patient est décédé avant le deuxième contrôle. La tolérance au bêtabloquant était bonne chez 70 % des patients (28 patients). Une asthénie transitoire durant la première quinzaine après l'introduction du bêtabloquant a été notée chez 25% des patients (10 patients), la tolérance ultérieure était bonne après cette phase. Une aggravation transitoire de la dyspnée d'effort a été notée chez 10% des patients (4 patients), l'évolution ultérieure était favorable chez tous ces patients. Une syncope et une Hypotension

sévère ayant nécessité un arrêt transitoire du bêtabloquant ont été notées chez deux patients. Un seul décès a été rapporté chez un patient de 62 ans ayant une FE VG altérée à 25 % et ceci au bout de 4 mois du début du traitement par un œdème aigu des poumons. L'effet du bisoprolol sur les différents paramètres cliniques, électrocardiographiques et échocardiographiques sont représentés dans le tableau II. Une amélioration de la fonction VG systolique a été observée chez 74% des patients. La FE VG évaluée par Simpson biplan a augmenté de façon significative. La FE VG moyenne est passée de 29,44±6,51% à 34,49±6,9% ( $p<0,001$ ). Dans notre série, 13 patients sont passés du stade II au stade I de la NYHA. Aucune aggravation du stade NYHA n'a été notée. L'amélioration du stade NYHA a été significative ( $p=0,002$ ) (Tableau III).

**Tableau n° 2 :** variation des paramètres cliniques et électrocardiographiques et échocardiographiques:

Paramètre	Avant traitement	Après traitement	p
Pression artérielle systolique moyenne (mm Hg)	115,87±12,44	114±12,99	0,64
Pression artérielle diastolique moyenne (mm Hg)	67,63±7,26	67,36 ±7,76	0,49
Fréquence cardiaque moyenne (bpm)	79,26±13,2	77,05±12,16	0,09
Durée du PR (ms)	159,12±21,93	163,79±29,5	0,31
Durée du QRS (ms)	104,79±31,21	107,31±23,89	0,6
Durée du QTc (ms)	412,77±35,03	413,95±26,55	0,83
FE VG (%)	29,4±6,51	34,49±6,9	<0,001

La distance de marche moyenne parcourue en 6 minutes par les patients s'est améliorée de façon significative passant d'une moyenne de 293,28±83,99 mètres avant la mise sous bêtabloquant à 353,69 ± 88,04 mètres au contrôle de 3 mois après la dose maximale tolérée de Bisoprolol ( $p< 0,001$ ). La moyenne des scores du questionnaire Minnesota de l'insuffisance cardiaque est passée de 33,15±14,03 à 30,51±15,82 au deuxième contrôle sans que cette variation ne soit statistiquement significative ( $p=0,08$ ).

**Tableau n° 3 :** Evolution des stades NYHA

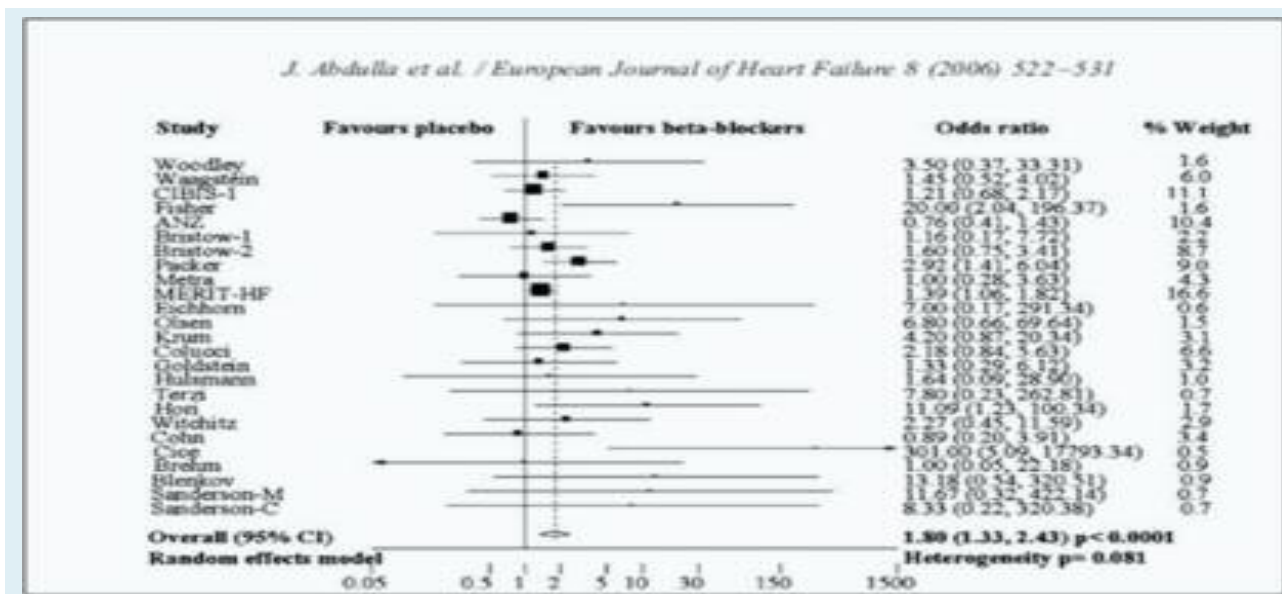
STADE NYHA	Nombre de patients		P
	Avant traitement	Après traitement	
STADE I	4	17	0,002
STADE II	35	22	

## DISCUSSION

L'utilisation des bêtabloquants confère une amélioration significative de la survie des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique (ICC). Cependant, il convient de se demander si les bêtabloquants permettent ou pas d'améliorer la qualité de vie de ces patients [11,12]. On essaiera de répondre à ces questions en examinant les données de l'essai des trois bêtabloquants, le Carvédilol, le Métoprolol et le Bisoprolol [2,5] qui ont permis d'accorder un avantage sur la qualité de survie chez les patients en insuffisance cardiaque. Les résultats des études qui ont examiné l'effet de ces traitements sur l'état fonctionnel sont variables, et la tolérance à l'exercice a été moins claire et même contradictoire [11, 13, 14]. Plusieurs méthodes ont été utilisées dans l'évaluation fonctionnelle de ces patients. Dans notre série, nous avons choisi d'évaluer le Stade NYHA, le score MINNESOTA et de réaliser le test de marche 6 minutes. La classification NYHA est une classification facile à utiliser et sert d'évaluation de routine en cardiologie clinique [13]. Ce test fonctionnel a été utilisé dans la quasi-totalité des études. Différentes séries ont utilisé cette classification dans l'évaluation fonctionnelle des patients mis sous bêtabloquants malgré la difficulté de la mesure de la dyspnée selon la classification NYHA. Une méta-analyse suggère un réel effet sur la dyspnée et en particulier chez les NYHA classe II-III [15] et selon toute vraisemblance, pourrait aussi impliquer un certain effet sur la tolérance à l'exercice. Selon Rector et al, plus que 60% de toutes les études ont également démontré une amélioration de la classe NYHA [11,16]. Dans l'étude CIBIS, 21% des patients du groupe Bisoprolol ont amélioré leur classe NYHA contre 15% du groupe placebo ( $P<0,03$ ) [17]. Le pourcentage de patients présentant une détérioration dans leur classe NYHA était similaire dans les deux groupes. Dans CIBIS II, le bénéfice du Bisoprolol sur la mortalité paraît le même quelque soit la cardiopathie sous jacente et la classe NYHA [18]. Dans la Méta analyse de Jawdat Abdulla et al [13,9] regroupant 28 études randomisées (figure 1) étudiant l'effet des

bêta-bloquants sur la classe NYHA, 4092 patients ont été mis sous 7 bêta-bloquants différents et 3622 patients sous placebo, 98% des patients étaient en classe I - II de la NYHA. Tous les patients avaient une FE VG < 40% à l'exception de deux études (FEVG<45%) [17,19]. Les résultats de l'analyse primaire de tous les patients comparant le nombre de patients améliorés (1128 sous bêta-bloquant et 845 sous placebo) par rapport au nombre de ceux non améliorés (stade NYHA inchangé ou détérioré, 2850 sous bêta-bloquants et 2668 sous placebo) ont montré une amélioration significative sous bêta-bloquants ( $p=0,003$ ). L'analyse du nombre de patients qui se sont aggravés (336 Versus 370) par rapport au nombre de ceux non aggravés, (3652 Versus 3516) était en faveur du bras bêta-bloquant (OR = 0,69 (de 0,54 à 0,87)  $p=0,002$ ).

hospitalisations et la FE VG et disparaît avec l'ajout ou le retrait d'une étude de taille modérée. Dans notre série, une amélioration significative de la classe NYHA a été notée chez nos patients avec un passage de 37% des patients du stade II au stade I de la NYHA ( $p=0,02$ ). Aucune aggravation de la classe NYHA n'a été notée. Le test de marche de 6 minutes (TM6M) a été largement utilisé pour évaluer les patients insuffisants respiratoires chroniques. Il est simple et non invasif et reflète l'activité quotidienne mieux que l'épreuve d'effort maximal. Plusieurs études ont démontré la reproductibilité de ce test chez les patients ICC tels que l'étude de Guimarães et al. qui a porté sur 23 patients avec une FE VG moyenne de  $23\pm 7\%$  ( $p<0,0001$ ) [23] et l'étude d'Opasich et al. [24] qui a porté sur 233 patients ICC avec une FE VG < 40%. Mais, la capacité de ce test à



**Figure 1** : Effet des bêta-bloquants sur la classe NYHA, selon les différentes études [13]

Par contre, d'autres études n'ont pas démontré d'amélioration de la classe NYHA. Bolger et al [20] ont évalué la qualité de vie et les paramètres liés à la capacité d'exercice dans plus de 20 essais contrôlés avec le Carvédilol, le Métoprolol et le Bisoprolol administrés à des patients insuffisants cardiaques chroniques. L'effet des bêta-bloquants était souvent comparable au placebo. Dans l'étude SENIORS [21] avec le Nebivolol, le stade NYHA n'a pas régressé de façon significative ( $p=0,47$ ). Les différentes études de Cohn et al, Colucci et al, Krum et al, Metra et al, Jay et al [11,22], réalisées avec le Carvidolol n'ont pas démontré d'effet significatif sur la classe NYHA. Dans la méta-analyse de Lechat [20, 13], les bêta-bloquants n'ont entraîné qu'un petit effet statistiquement significatif sur la classe NYHA. Cet effet est moins significatif que celui sur la mortalité, les

prédire les résultats chez les patients ICC avancée n'a pas été évaluée dans une large cohorte. L'effet des bêta-bloquants sur la tolérance à un effort sous maximal évalué par le TM6M est variable, pouvant être inchangé ou augmenté. Quand il est inchangé, on évoque l'effet chronotrope négatif des bêta-bloquants qui réduit la fréquence cardiaque maximale et la consommation maximale en oxygène. D'ailleurs, les effets délétères des bêta-bloquants sur le muscle périphérique peuvent également expliquer cette non amélioration. Enfin, il est possible que tous les bêta-bloquants ne soient pas identiques à ce sujet : le Carvédilol semble augmenter la « VO2 max » alors que le Métoprolol ne la modifie pas [7]. Dans la méta-analyse de Bolger et al. [13] qui a inclus 2625 patients, aucun effet significatif des bêta-bloquants sur le test de marche 6 minutes n'a été retrouvé.

**Tableau n° 4 :** Effets des bêtabloquants sur TM6M dans les différentes séries

Série	N		Bêtabloquant		Placébo		P
	Bêta bloquant	Placebo	Début du traitement	Fin du traitement	Début du traitement	Fin du traitement	
Bristow [28]	32	34	448+/-82	449+/-82	458+/-81	468+/-81	NS
Bristow [29]	35	34	356+/-72	356+/-72	354+/-74	356+/-74	NS
Genth-Zotz [30]	26	16	412+/-60	452+/-70	462+/-102	512+/-120	0,006
Krum [31]	33	16	391+/-109	444+/-103	406+/-92	355+/-204	0,006
Packer [32]	145	133	351+/-64	368+/-64	352+/-70	358+/-70	0,048
Sanderson [33]	17	8	377+/-16	395+/-21	425+/-16	423+/-22	< 0,001
Cohn [34]	70	35	281+/-81	300+/-81	250+/-81	278+/-81	< 0,001
ANZ [35]	207	208	390+/-78	396+/-82	394+/-69	406+/-91	0,1
Belenkov [36]	27	20	372+/-44	398+/-64	377+/-54	398+/-62	<0,001

Cependant, les variations de mesures associées avec le même médicament dans les différentes études semblent jeter le doute sur sa pertinence en tant que test dans les grands essais multicentriques [25]. Dans notre série, la distance moyenne parcourue est passée de 293,28±83,99 m avant traitement à 353,69±88,04 m au deuxième contrôle. Cette variation a été significative ( $p < 0,001$ ). Ces résultats confirment l'efficacité du traitement et sa contribution dans l'amélioration de la capacité d'exercice sous maximal. Ces résultats suggèrent que notre méthodologie peut être utile pour évaluer la capacité fonctionnelle chez les insuffisants cardiaques. Toutefois, d'autres études sont nécessaires pour une meilleure compréhension.

Certaines études obligent le patient à se familiariser avec le TM6M [26,27]. Un effet d'apprentissage de 6% a été rapporté dans une population de réadaptation cardiaque qui a procédé à l'essai [26].

Les différentes études ayant évalué l'effet des bêtabloquants sur le TM6M [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36] figurent dans le tableau IV.

L'étude de la qualité de vie est un paramètre de plus en plus pris en considération dans les nouvelles études. Cette variable est également prédictive de mortalité et d'hospitalisations [37,38].

Les instruments utilisés pour évaluer la qualité de vie

sont soit des enquêtes sur la santé générale soit des questionnaires conçus pour des pathologies [39]. Le score Minnesota de l'insuffisance cardiaque «MINNESOTA LIVING WITH HEART FAILURE, QUESTIONNAIRE» est un questionnaire spécifique qui a été développé par Rector en 1987 pour évaluer la qualité de vie des patients souffrant d'IC. Plusieurs études [40,41] l'ont validé comme un moyen de mesure de la réponse au traitement médical, et son utilité a été testée dans plusieurs contextes géographiques et dans différentes langues [42,43]. Plusieurs auteurs comme Rector et al [44], Gorkin et al [45], Bennett et al [46], Reigel et al [47] ont utilisé ce score dans des essais cliniques en tant que critère primaire ou secondaire et ont prouvé sa fiabilité. Le coefficient de fiabilité a été évalué à 0,86 par des équations structurelles de mesures répétées dans l'étude VAL-HEFT [44]. Dans MERIT HF [48], le QMIC des patients sous Metoprolol n'a pas évolué de façon significative (-0,7 Versus + 0,2,  $p = NS$ ). Dans la série d'Agostoni et al. qui a porté sur 53 patients ICC et dans laquelle le Bisoprolol était comparé au Carvedilol, aucun effet significatif des bêtabloquants sur le score de Minnesota n'a été retrouvé [49]. Dans RESOLVD [50], aucune différence significative n'a été notée avant et après traitement. Ces résultats ont aussi été retrouvés dans la série de Marques et al. [51] ayant portée sur 14



patients ICC mis sous Carvedilol et dans laquelle le score de Minnesota est passé de  $20.5 \pm 16$  à  $20.36 \pm 22$  ( $p=0,54$ ). Dans la série de Wilson et al [52], aucune variation significative du score de Minnesota n'a été notée chez 232 patients ICC mis sous Carvedilol. D'autres parts, certaines séries ont retrouvé une amélioration significative du score sous bêtabloquants. Ces résultats ont été retrouvés dans la série de Sizova et al. [53] qui a porté sur 52 patients ICC, où le Nebivolol a permis une réduction du score Minnesota de 18 % ( $p=0,045$ ). Dans la série de Lainscak et al.[54] qui a porté sur 40 patients ICC avec une FE VG moyenne à 37% ayant été mis sous bêtabloquant, le score de Minnesota est passé au bout de 12 mois de traitement de  $48 \pm 15$  à  $32 \pm 16$  avec ( $p<0.001$ ). Dans la série de Jay et al [22] qui a porté sur 131 patients ICC avec une FE VG altérée, 6 mois de Carvedilol étaient associés à une amélioration non significative de 11,6 points du score Minnesota (de 56,9 à 48,1), comparativement à une amélioration de 8,8 points (de 49,2 à 37,6) dans le groupe placebo. De même, Bristow et al [28] ont retrouvé les mêmes résultats dans une série portant sur 139 patients.

## REFERENCES

- [1]: Neil R, Harvey D. Epidemiology of Heart Failure. British Library Cataloguing in Publication Data. Springer-Verlag London Limited 2008; 1:1-9.
- [2]: Smiseth OA and Tønder M. Diastolic Heart Failure. British Library Cataloguing in Publication Data. Springer-Verlag London Limited 2008;1:149-161.
- [3]: Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, Kotlyar E, Mellemkjaer S, Coleman CF et al. Multi-Centre Entre Crossover Comparison Of Carvedilol, Metoprolol Succinate And Bisoprolol In Patients With Chronic Heart Failure. Heart, Lung and Circulation S181 2009;18S:S1-S286.
- [4]: Murdoch DR, Love MP, Robb SD et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. Eur Heart J 1998;19:1929-35.
- [5]: Cleland JG, Gemmell I, Khand A et Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? Eur J Heart Fail 1999;1:229-41.
- [6]: Hery E, Jourdain P, Funck F, Bellorini M, Loiret J, Thebault B et al. Prédiction du risque d'intolérance du traitement bêtabloquant chez l'insuffisant cardiaque chronique par le dosage du BNP Annales de Cardiologie et d'Angéiologie 2004 ;53 : 298-304.
- [7]: Cohen-Solal A, Bouvier E et Bourgoin P. Bêtabloquants et insuffisance cardiaque. Réanimation 2002 ; 11 : 117-24.
- [8]: Dobre D, van Veldhuisen D, Mordenti G, Vintila M, Haaijer-Ruskamp M, Coats A et al. Tolerability and dose-related effects of nebivolol in elderly patients with heart failure: Data from the Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS) trial. American Heart Journal July 2007; 154: 109-115.
- [9]: Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, Mc Murray J, Ponikowski P, Poole-Wilson A et al. ESC Guidelines and chronic heart failure 2008. European Heart Journal 2008; 29: 2388-2442.
- [10]: Remme WJ. Filling the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment Still a far cry from reality. European Journal of Heart Failure 2007; 9: 1143-1145.
- [11]: Bolger AP et Al-Nasser F. Beta-blockers for chronic heart failure: surviving longer but feeling better? International Journal of Cardiology 2003;92 : 1-8.
- [12]: Stanek EJ, Oates MB, McGhan WF, Denofrio D et Loh E. Preferences for treatment outcomes in patients with heart failure: symptoms versus survival. J Card Fail 2000;6:225-32.
- [13]: Abdulla J, Kober L, Christensen E et Torp-Pedersen C. Effect of beta-blocker therapy on functional status in patients with heart failure - A meta-analysis. European Journal of Heart Failure 2006 ;8: 522-531.
- [14]: Doughty RN et Sharpe N. Effects of beta-blockers on symptoms and exercise tolerance in patients with heart failure. J Cardiovasc Risk 1999;6(3):151-6.
- [15]: CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. The Lancet 1999; 353: 9-13.
- [16]: Go AS, Yang J, Gurwitz JH, Hsu J, Lane K et Platt R. Comparative Effectiveness of Beta-Adrenergic Antagonists (Atenolol, Metoprolol Tartrate, Carvedilol) on the Risk of Rehospitalization in Adults With Heart Failure. The American Journal of Cardiology 2007;100:690-696.
- [17]: Li N, Li Y, Wang F, Jiang W, Huang J, Xu Z et al. Does NT-

## CONCLUSION

L'IC est une pathologie très sévère en termes de pronostic en dépit des nombreux progrès thérapeutiques réalisés au cours de la dernière décennie [24]. La mise en évidence de l'utilité d'un traitement bêtabloquant dans le traitement de l'IC a été un progrès majeur dans la prise en charge de ces patients. Cette évolution thérapeutique est basée sur une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'IC. L'effet des bêtabloquants sur les paramètres intermédiaires tels que les paramètres cliniques et fonctionnels a été peu décrit dans la littérature. Pour conclure, notre travail a permis, non seulement de confirmer l'effet bénéfique des bêtabloquants sur les paramètres cliniques mais aussi sur les paramètres fonctionnels et sur la qualité de vie des patients. Si des progrès ont incontestablement été rapportés dans le traitement pharmacologique de l'insuffisance cardiaque comme le démontre l'important apport des bêtabloquants pour ces patients, il reste beaucoup de progrès à faire à fin d'optimiser le traitement préventif surtout que l'étiologie ischémique est prédominante.

**Les auteurs déclarent de ne pas avoir de conflits d'intérêts**

- proBNP remain a sensitive biomarker for chronic heart failure after administration of a beta-blocker? *Clin Cardiol* 2007; 30(9):469-74.
- [18]: Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M et Bugnard F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: A meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies-CIBIS and CIBIS II. *American Heart Journal* 2002; 143: 301-307.
- [19]: Eichhorn EJ, Heesch CM, Barnett JH et al. Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(5):1310-20.
- [20]: Metra M, Nodari S, Bordonali T, Milani P, Lombardi C, Bugatti S et al. Bisoprolol in the treatment of chronic heart failure: from pathophysiology to clinical pharmacology and trial results. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007;3(4) 569-578.
- [21]: Singh RB, Demeester F, Juneja L, Michirova Y et Pella D. New risk factors of heart failure. *Eur Heart J* 2007;28:1038-9.
- [22]: Jay N, Cohn JN, Fowler MB, Bristow MR, Colucci WS, Gilbert EM et Kinhal V. Safety and Efficacy of Carvedilol in Severe Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* 1997 ;3 :173-179.
- [23]: Veiga Guimarães G, Oliveira Carvalho V et Alcides Bocchi E. Reproducibility of the self-controlled six-minute walking test in heart failure patients. *Clinical Science* 2008;63(2):201-6.
- [24]: Opasich C, Domenico Pinna G, Mazza A, Febo O, Riccardi G, Capomolla S, Cobelli F et Tavazzi L. Reproducibility of the Six-Minute Walking Test in Patients With Chronic Congestive Heart Failure: Practical Implications. *The American Journal Of Cardiology* 1998 ;18 :1497-1500.
- [25]: Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A et Babuty D. Comparison of the beneficial effect of beta-blockers on mortality in patients with ischaemic or non-ischaemic systolic heart failure: A meta-analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Heart Failure* 2007;9: 1136-1139.
- [26]: Stevens D, Elpern E, Sharma K, Szidon P, Ankin M et Kesten S. Comparison of Hall and Treadmill Six-minute Walk Tests. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1540-3.
- [27]: Lee IM, Sesso HD, Oguma Y et Paffenbarger RS. Relative intensity of physical activity and risk of coronary heart disease. *Circulation* 2003;107:1110-6.
- [28]: Bristow MR, O'Connell JB, Gilbert EM, French WJ, Leatherman G, Kantrowitz NE et al. Dose-response of chronic beta-blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Bucindolol Investigators. Circulation* 1994; 89: 1632-1642.
- [29]: Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *MOCHA Investigators. Circulation* 1996;94(11):2807-16.
- [30]: Genth-Zotz S, Zotz RJ, Sigmund M, et al. MIC trial: Metoprolol in patients with mild to moderate heart failure: effects on ventricular function and cardiopulmonary exercise testing. *Eur J Heart Fail* 2000;2(2):175-81.
- [31]: Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995;92(6):1499-506.
- [32]: Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(21):1349-55.
- [33]: Sanderson JE, Chan SK, Yu CM, et al. Beta blockers in heart failure: a comparison of a vasodilating beta blocker with metoprolol. *Heart* 1998;79(1):86-92.
- [34]: Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(3):569-82.
- [35]: Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol, a vasodilator-beta-blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92(2):212-8.
- [36]: Belenkov Iu N, Skvortsov AA, Mareev V, et al. Clinical, hemodynamic and neurohumoral effects of long-term therapy of patients with severe chronic heart failure with beta adrenoblocker bisoprolol. *Kardiologiya* 2003;43(10):10-21.
- [37]: Konstam V, Salem D, Pouleur H, Kostis J, Gorkin L, Shumaker S et al. Baseline quality of life as a predictor of mortality and hospitalization in 5,025 patients with congestive heart failure. SOLVD Investigations. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. Am J Cardiol* 1996 ;78(8):890-5.
- [38]: Alta F, Briançon S, Guillemin F, Jullière Y, Mertès PM, Villemot JP et al. for the EPICAL investigators. Self-rating of quality of life provides additional prognostic information in heart failure. Insights into the EPICAL study. *Eur J Heart Failure* 2002;4:337-43.
- [39]: Dobre D, Van Veldhuisen DJ, Goulden M, Krum H et Willenheimer R. Clinical effects of initial 6 months monotherapy with bisoprolol versus enalapril in the treatment of patients with mild to moderate Chronic Heart Failure: Data from the CIBIS III trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 10557: 6116-9.
- [40]: Rector TS, Kubo SH et Cohn JN. Validity of the Minnesota living with heart failure questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo. *Am J Cardiol* 1994;71:1106-7.
- [41]: Kubo S, Gollub S, Bourge R, Rahko P, Cobb F, Jessup M et al. Beneficial Effects of pimobendan on exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure. results of a multicenter trial. *Circulation* 1992;85:942-9.
- [42]: Briançon S, Alla F, Mejat E, Guillemin F, Villemot JP, Mertès PM et al. Measurement of functional inability and quality of life in cardiac failure. Transcultural adaptation and validation of the Goldman, Minnesota and Duke questionnaires. *Arch Mal C?ur Vaiss* 1997;90:1577-85.
- [43]: Quittan M, Wiesinger GF, Crevenna R, Nuhr MJ, Posch M, Hülsman M et al. Cross-cultural adaptation of the Minnesota Living with Heart failure Questionnaire for german-speaking patients. *J Rehabil Med* 2001;33:182-6.
- [44]: Rector TS, Johnson G, Dunkman WB, Daniels G, Farrell L, Henrick A et al. Evaluation by patients with heart failure of the effects of enalapril compared with hydralazine plus isosorbide dinitrate on quality of life, V-HeFT II. *Circulation* 1993;87:71-77.
- [45]: Gorkin L, Norvell NK, Rosen RC, Charles E, Schumaker SA, McIntyre KM et al. Assessment of quality of life as

- observed from the baseline data of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial quality-of-life substudy. *Am J Cardiol* 1993;71:1069-1073.
- [46]: Bennett SJ, Oldridge NB, Eckert GJ, Embree JL, Browning S, Hou N et al. Discriminant properties of commonly used quality of life measures in heart failure. *Quality of Life Res* 2002;11:349-359.
- [47]: Riegel B, Moser DK, Glaser D, Carlson B, Deaton C, Armola R et al. The Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: sensitivity to differences and responsiveness to intervention intensity in a clinical population. *Nursing Res* 2002;51:209-218.
- [48]: Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F et al. Effects of Controlled-Release Metoprolol on Total Mortality, Hospitalizations, and Well-being in Patients With Heart Failure The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Journal American Medical Association* 2000; 283:1295-1302
- [49]: Agostoni P, Contini M, Cattadori G, Apostolo A, Sciomer S, Bussotti M et al. Lung function with carvedilol and bisoprolol in chronic heart failure: Is , selectivity relevant? *European Journal of Heart Failure* 2007;9 :827-833.
- [50]: The RESOLVD investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation* 2000;101:378-84.
- [51]: Marques.F, Pereira.M, Simoes.V. Evaluation of the effect of replacing carvedilol with propranolol in patients with heart failure *Eur J Heart Fail Suppl* 2008;1: 166.
- [52]: Wilson S, Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gilbert M, Cohn JN, Fowler MB et al. Carvedilol Inhibits Clinical Progression in Patients With Mild Symptoms of Heart Failure. *American Heart Association* 1996; 94:2800-2806.
- [53]: Sizova.J, Naimann.J, Morozova.T. Increased activity of endothelin-1 in chronic heart failure: the potentials of therapy with beta-blocker nebivolol *Eur J Heart Fail Suppl* 2008; 1:165.
- [54]: Lainscaca M, Keberb I et Ankerc SD. Body composition changes in patients with systolic heart failure treated with beta blockers: A pilot study. *International Journal of Cardiology* 2006 ;106 :