

L'acétazolamide dans l'insuffisance cardiaque aiguë: une redécouverte prometteuse

| Dr Hade SCHEIVING, journaliste médicale

Dans la forme aiguë de l'insuffisance cardiaque, une accumulation rapide de liquide se produit dans l'organisme. Depuis les années 1960, le traitement repose principalement sur une seule classe de médicaments : les diurétiques de l'anse. Les travaux du Dr Jeroen Dauw, récompensés par le Prix Jacqueline Bernheim 2025, suggèrent qu'il serait bénéfique d'y associer une autre molécule déjà bien connue : l'acétazolamide.

Lorsque la fonction cardiaque se dégrade et que le cœur n'arrive plus à pomper efficacement le sang, l'organisme réagit par un mécanisme réflexe de rétention hydrosodée afin d'améliorer la circulation. Ces réponses adaptatives entraînent une accumulation de liquide dans les membres inférieurs, les poumons et parfois la cavité abdominale. Les causes d'une telle décompensation cardiaque sont multiples, notamment l'infarctus du myocarde, l'hypertension artérielle et les troubles du rythme cardiaque. Dans un premier temps, la prise en charge vise à soulager le travail du cœur en favorisant l'élimination de l'excès de liquide par voie urinaire.

« Avant l'arrivée des diurétiques modernes comme le *furosémide* ou le *bumétanide*, les médecins utilisaient des composés mercuriels administrés par voie intraveineuse. Ces derniers stimulaient l'élimination rénale de sodium et d'eau, à l'instar des

médicaments actuels, mais leur toxicité était extrêmement élevée. Bien avant cela, dans les années 1920, on pratiquait même de petites ponctions dans les jambes pour drainer le liquide », raconte le Dr Dauw. Depuis le milieu du XX^{ème} siècle, nous disposons heureusement de méthodes moins douloureuses et de traitements beaucoup plus sûrs. Il suffit aujourd'hui d'un comprimé ou en cas de symptômes aigus, d'une administration intraveineuse. Et pourtant, la prise en charge de l'insuffisance cardiaque demeure, à ce jour, un défi complexe.

Symptômes non spécifiques

« La prise en charge et le diagnostic de la surcharge liquidienne ne sont pas toujours évidents. Lorsqu'elle est clairement manifeste et accompagnée de symptômes importants, elle est bien sûr facile à reconnaître. En revanche, dans les formes plus subtiles, les signes sont peu spécifiques et peuvent évoquer d'autres pathologies. Des oedèmes des

P

Principaux concepts pour une compréhension optimale des recherches du Dr Jeroen Dauw :

Insuffisance cardiaque

Dans les médias, l'insuffisance cardiaque est parfois encore confondue avec un arrêt cardiaque ou une mort subite d'origine cardiaque. Dans ce dernier cas, le cœur cesse de pomper, entraînant un risque vital immédiat. L'insuffisance cardiaque, en revanche, est une affection chronique qui se caractérise par un dysfonctionnement du muscle cardiaque qui pompe donc moins efficacement le sang dans l'organisme.

Congestion et symptômes de surcharge

Un phénomène typique de l'insuffisance cardiaque est la rétention hydrosodée responsable d'une surcharge volémique. Comme le cœur pompe moins efficacement, l'organisme réagit par un mécanisme réflexe en retenant l'eau afin de tenter de maintenir une circulation sanguine adéquate. Cette compensation entraîne toutefois une accumulation de liquide dans les membres inférieurs et les poumons. Les signes et symptômes classiques de surcharge sont des chevilles et membres inférieurs gonflés (œdèmes), un essoufflement (dyspnée) et de la fatigue. L'abdomen peut également se distendre (ascite).

Insuffisance cardiaque aiguë décompensée

L'insuffisance cardiaque aiguë décompensée correspond à une aggravation brutale des symptômes d'insuffisance cardiaque, entraînant une accumulation rapide et importante de liquide dans l'organisme. Il peut également s'agir du premier épisode d'insuffisance cardiaque. Un facteur déclenchant est presque toujours présent : un événement qui sollicite davantage le cœur. Les causes possibles incluent : l'infarctus du myocarde (atteinte d'une partie du muscle cardiaque suite à une occlusion d'un vaisseau), l'hypertension artérielle, l'arythmie, les troubles thyroïdiens, l'anémie, ou encore les infections.

.....
30.000 €,
 c'est le montant du Prix para-académique *Jacqueline Bernheim* attribué par le Fonds à cette recherche améliorant la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

membres inférieurs, par exemple, peuvent aussi résulter d'une insuffisance veineuse, d'une thrombose veineuse profonde ou d'un lymphoedème (accumulation de liquide lymphatique). La dyspnée (essoufflement) est un autre symptôme peu spécifique, qui outre l'insuffisance cardiaque, peut également indiquer diverses pathologies pulmonaires. Les examens biologiques manquent, eux aussi, de spécificité et l'examen clinique, comme l'auscultation pulmonaire, ne permet pas toujours de distinguer l'insuffisance cardiaque d'un autre diagnostic », déclare Jeroen Dauw.

Pour établir un diagnostic fiable, des examens complémentaires sont souvent nécessaires. Dans le cadre de sa thèse de doctorat, le cardiologue s'est particulièrement intéressé aux techniques échocardiographiques capables de détecter des signes d'insuffisance cardiaque et de surcharge volémique. D'autres aspects de ses travaux portent sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée.

« Ces dernières années, la recherche scientifique s'est principalement concentrée sur l'amélioration du pronostic des patients atteints d'insuffisance cardiaque, c'est-à-dire sur l'optimisation du traitement de fond de l'insuffisance cardiaque chronique. De bons résultats ont déjà été obtenus dans ce domaine », explique le Dr Dauw. « Par contre, la prise en charge des patients souffrant d'insuffisance cardiaque aiguë décompensée n'a pas encore été étudiée de manière aussi approfondie. Au cours des dernières décennies, de nombreuses molécules ont été testées, mais elles ont rarement apporté une valeur ajoutée significative par rapport au traitement classique par diurétiques de l'anse. »

Actions complémentaires

L'efficacité des diurétiques actuellement utilisés est bonne mais elle reste parfois insuffisante. Le principal défi réside dans le fait que l'élimination complète de la surcharge liquidienne peut être longue, ou que la réponse au traitement reste parfois insuffisante. Dans le contexte d'un

Diurétiques

(diurétiques de l'anse ou thiazidiques)

L'objectif est d'éliminer la surcharge volémique le plus rapidement possible, en particulier en cas d'insuffisance cardiaque décompensée, afin d'éviter que le patient ne développe une instabilité hémodynamique. Les diurétiques de l'anse restent la pierre angulaire du traitement : ils agissent sur une région spécifique du rein (l'anse de Henle) et permettent ainsi à l'organisme d'éliminer la surcharge volémique par les urines. Cela réduit l'oedème et la dyspnée, tout en soulageant le cœur. ■

épisode aigu nécessitant une hospitalisation, il n'est pas rare que les patients sortent de l'hôpital avant que la surcharge volémique ne soit complètement corrigée. Et c'est quand même problématique », souligne le Dr Dauw. « Les données de la littérature indiquent que ces patients s'en sortent moins bien. Ils présentent une morbidité et une mortalité accrues. »

L'objectif est d'obtenir à une réduction plus complète de la surcharge volémique chez les patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë décompensée, afin qu'ils puissent regagner leur domicile sans rétention liquidienne résiduelle, ce qui contribue à prévenir les complications. Depuis plusieurs années, l'équipe de Genk (Ziekenhuis Oost-Limburg - U Hasselt) étudie le potentiel thérapeutique de l'*acétazolamide*. Il s'agit d'une molécule à effet natriurétique, qui agit au niveau rénal mais sur un site différent de celui des diurétiques de l'anse, là où le sodium est normalement réabsorbé par l'organisme. Quel est le lien entre l'élimination de sodium et celle de l'eau ? « Le sel et l'eau ont tendance à rester ensemble », explique le Dr Dauw. « L'eau suit le sodium, comme une éponge. Ainsi plus on excrète de sodium dans les urines, plus on élimine d'eau. »

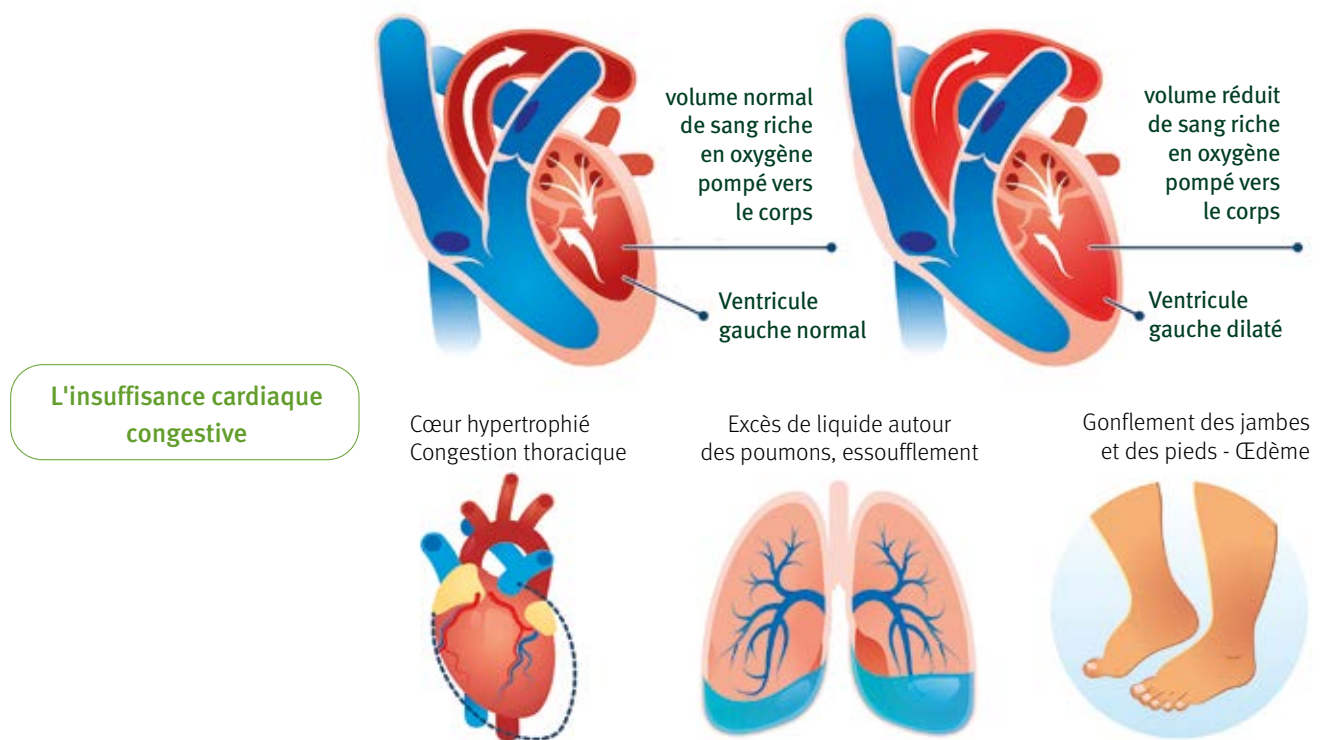
Ce médicament est à ce jour prescrit pour d'autres indications, notamment le glaucome et le mal des montagnes. L'*acétazolamide* fut le premier diurétique développé après les composés mercuriels. Cependant, en monothérapie, cette molécule n'est pas efficace pour traiter l'insuffisance cardiaque avec surcharge volémique car son effet diurétique s'estompe après quelques jours. Cependant, les chercheurs ont observé qu'en traitement complémentaire, c'est-à-dire en association avec les

diurétiques de l'anse classique, il peut se révéler particulièrement puissant. « Mon collègue, le Docteur Frederik Verbrugge, avait déjà mené, au cours de sa thèse de doctorat, une étude à petite échelle sur l'*acétazolamide*, et les résultats étaient étonnamment positifs. Avec mon promoteur, le Pr Wilfried Mullens, nous avons ensuite étendu ces travaux dans une étude plus vaste, randomisée et en double aveugle, menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque aiguë. »

Score de congestion

L'objectif principal était de déterminer si les patients atteints d'insuffisance cardiaque, traités par l'association d'*acétazolamide* et de diurétiques de l'anse, pouvaient quitter l'hôpital avec une réduction plus complète de la surcharge volémique que ceux traités uniquement avec des diurétiques de l'anse. « Une surcharge liquidienne mieux contrôlée a un impact direct sur les symptômes, la qualité de vie mais également le pronostic des patients. Mais notre objectif central était surtout de montrer que le score de congestion - calculé à partir de l'oedème des membres inférieurs et de la présence de liquide dans les poumons et l'abdomen - était plus bas lorsque l'*acétazolamide* était ajouté au traitement standard. »

L'étude a inclus 519 patients recrutés dans différents hôpitaux en Belgique. Une correction complète de la surcharge volémique a été observée chez 42,2 % des patients recevant l'*acétazolamide*, contre 30,5 % de ceux traités uniquement par diurétiques de l'anse. L'ajout d'*acétazolamide* était associé à un score de congestion plus faible et à un débit urinaire plus élevé, traduisant une élimination urinaire significativement plus importante de liquide et de sodium.



Ces résultats indiquent que l'effet diurétique est renforcé lorsque l'acétazolamide est intégré au traitement standard. Les effets indésirables potentiels, tels qu'une altération transitoire de la fonction rénale ou une hypotension artérielle, étaient comparables dans les deux groupes. Par ailleurs, la durée d'hospitalisation était en moyenne plus courte chez les patients ayant bénéficié de l'acétazolamide.

Pour le pronostic de ces patients, un contrôle efficace de la surcharge volémique est essentiel, mais la prise en charge au long cours de l'insuffisance cardiaque reste déterminante. « L'enjeu est double : il faut agir efficacement, à la fois dans la phase aiguë et dans le suivi chronique », souligne le cardiologue.

Recommandations

Une seule étude concluante ne suffit évidemment pas à modifier formellement les recommandations thérapeutiques. Davantage de preuves et de recherches complémentaires sont nécessaires. L'étude, publiée dans le prestigieux *New England Journal of Medicine*, est toutefois déjà citée dans les recommandations européennes et américaines. De nombreux cardiologues, en Belgique comme à l'étranger, qui suivent attentivement la

littérature scientifique, utilisent désormais l'acétazolamide dans leur pratique clinique.

.....
Le financement indépendant, public ou privé, est essentiel quand l'industrie pharmaceutique n'est pas encline à investir dans un domaine de recherche dont elle ne tirera aucun bénéfice.

« Il serait souhaitable que d'autres études de ce type soient menées, mais ce genre de recherche demeure extrêmement difficile à conduire. D'une part, il s'agit de patients hospitalisés en urgence, ce qui rend toute planification impossible. D'autre part, il est difficile d'obtenir un financement, car cette molécule ancienne et peu coûteuse n'est plus protégée par un brevet. L'industrie pharmaceutique n'en tire aucun bénéfice et n'est donc pas encline à investir dans ce domaine. C'est pourquoi le financement indépendant, qu'il soit public ou provenant de donateurs, reste essentiel », explique-t-il.

« Dans le cadre d'une recherche aussi complexe, nous avons pu inclure une population très large, grâce à des efforts

considérables de la part des différents centres hospitaliers belges. Reste à savoir si un projet similaire pourra être mené une seconde fois. »

Le Dr Dauw se consacre aujourd'hui à un autre volet de ses recherches, centré sur la réponse au traitement et son suivi. Plusieurs méthodes permettent d'évaluer la façon dont un patient réagit aux diurétiques, dont la posologie doit être adaptée au fil du temps. Le suivi du poids corporel reste utile, mais manque parfois de précision. La mesure quotidienne de la diurèse constitue une autre option, mais elle s'avère contraignante dans la pratique courante. « C'est beaucoup de travail pour le personnel infirmier, et il arrive que certains patients oublient que nous mesurons leur volume urinaire et urinent tout simplement dans les toilettes. Placer une sonde vésicale demeure, quant à lui, un geste assez invasif. Une approche plus pratique consiste à analyser la concentration en sodium urinaire à partir d'un simple échantillon. Ce paramètre reflète fidèlement la réponse du patient aux diurétiques et aide à ajuster la médication. C'est la piste que nous explorons actuellement », précise le Dr Dauw. ■

PORTRAIT

Retentissement mondial pour une étude belge



Les Professeurs Peter Cools et Dirk Van Raemdonck, respectivement Secrétaire perpétuel et Président de la KAGB, Jeroen Dauw, lauréat du Prix Jacqueline Bernheim, Martine Antoine, Secrétaire du Prix et Jean-Louis Leclerc, Président du Fonds pour la Chirurgie Cardiaque

Le Dr Jeroen Dauw exerce en tant que cardiologue au Centre cardiologique AZORG à Alost. En pratique clinique, il se concentre notamment sur l'insuffisance cardiaque, domaine dans lequel il a également soutenu sa thèse de doctorat. Ses travaux de recherche lui ont valu le Prix Jacqueline Bernheim 2025.

Jeroen Dauw n'a jamais douté de sa vocation. Dès ses études secondaires, il savait qu'il voulait devenir médecin, attiré par les dimensions scientifique et humaine. Très tôt au cours de ses études de médecine, la cardiologie a suscité son intérêt. « J'ai suivi un cours optionnel, tout simplement fascinant, sur les troubles du rythme cardiaque, donné par le professeur Hein Heidbuche. Après avoir obtenu mon diplôme de médecin généraliste, je me suis orienté vers la médecine interne, avec un seul objectif : devenir cardiologue. Je n'avais pas de plan B ! » nous dit-il en souriant.

Faire un doctorat en revanche n'allait pas de soi. « Pour moi, le doctorat n'était pas nécessaire. Je voulais simplement exercer une activité clinique. Mais à la fin de ma formation, une offre de doctorat a attiré mon attention.

Il s'agissait d'une recherche clinique sur l'interaction entre le cœur et les reins dans l'insuffisance cardiaque. Durant mes années en tant qu'assistant, j'ai lu de nombreux articles sur la surcharge volémique, les diurétiques et le rôle des reins dans l'insuffisance cardiaque. Un sujet passionnant ! J'ai donc postulé auprès du Pr Wilfried Mullens, et j'ai eu la chance de travailler à Genk durant les quatre années suivantes. »

Selon le Dr Dauw, trois facteurs sont essentiels pour réussir un doctorat : le sujet doit avant tout vous passionner, mais il faut également bénéficier d'un financement adéquat et d'un promoteur compétent. « Ce dernier point est souvent sous-estimé », dit-il. « Idéalement, votre promoteur maîtrise parfaitement le sujet choisi — cela va de soi. Mais si, en plus, il dispose d'un vaste réseau, notamment international, votre recherche peut prendre une toute autre dimension. Cela facilite considérablement le travail : d'autres chercheurs et centres s'impliquent plus volontiers dans l'étude et tout progresse plus rapidement. »

Un tel parcours doctoral reste exigeant : « Je travaillais de longues journées à l'hôpital tout en suivant un programme

de formation postgraduée et en donnant des présentations à l'étranger. Deux de nos trois enfants sont nés pendant mon doctorat. Il n'était pas toujours facile de tout concilier d'autant que ma femme était elle-même très prise par son activité de pneumologue. Heureusement, nos parents et beaux-parents nous ont souvent apporté leur aide. Sans eux, cela n'aurait pas été possible ! »

Son meilleur souvenir de ces années de recherche ? « Sur le plan professionnel, je suis particulièrement fier de notre étude ADVOR, qui a eu un retentissement international et a été publiée dans le *New England Journal of Medicine*. Notre travail a été récompensé par le Prix Jacqueline Bernheim et distingué comme l'une des meilleures études lors du Congrès européen de cardiologie (ESC). Une véritable réussite pour notre groupe de recherche belge.

Sur le plan personnel, je garde surtout en mémoire les moments où nous échangeons longuement sur les mécanismes sous-jacents de l'insuffisance cardiaque. Il est assez rare de pouvoir approfondir autant la physiopathologie. C'est extrêmement enrichissant », confie Jeroen Dauw. ■