

Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le 16 octobre 2017

par

Valérian Didot

né(e) le 31 Octobre 1986, à Pau

Introduction du LCZ 696 dans la thérapeutique de l'insuffisance cardiaque : L'expérience Limousine.

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Victor ABOYANS

Président

M. le Professeur Philippe LACROIX

Juge

M. le Professeur Patrice VIROT

Juge

M. le Docteur Alexandre LEGUYADER

Juge

M. le Docteur Najmeddine ECHAHIDI

Membre invité

M. le Docteur Julien MAGNE

Membre invité



**Université de Limoges
Faculté de Médecine**

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le 16 Octobre 2017
par

Valérian Didot

né(e) le 31 Octobre 1986, à Pau

**Introduction du LCZ 696 dans la thérapeutique
de l'insuffisance cardiaque :
L'expérience Limousine.**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Victor ABOYANS

M. le Professeur Philippe LACROIX

M. le Professeur Patrice VIROT

M. le Docteur Alexandre LEGUYADER

M. le Docteur Najmeddine ECHAHIDI

M. le Docteur Julien MAGNE

Président

Juge

Juge

Juge

Membre invité

Membre invité



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L.
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL



DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE



NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
-------------------------	----------------------------



BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MURAT Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TCHALLA Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel
DUMOITIER Nathalie

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique
PREVOST Martine

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2015 au 31.08.2017

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

MERLE Louis du 01.09.2015 au 31.08.2017

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2017

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2017

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Le 1^{er} septembre 2016



Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2015

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BLANC Philippe	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
CHUFFART Etienne	ANATOMIE
DONISANU Adriana	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE
KASPAR Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MANCIA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MATHIEU Pierre-Alain	ANATOMIE (Service d'Orthopédie-Traumatologie)
OLOMBEL Guillaume	IMMUNOLOGIE
SERENA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARDOUIN Elodie	RHUMATOLOGIE
ASSIKAR Safaë	DERMATO-VENEREOLOGIE
BIANCHI Laurent	GASTROENTEROLOGIE (A compter du 12 novembre 2015)
BORDES Jérémie	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
BOURMAULT Loïc	OPHTALMOLOGIE
BUISSON Géraldine	PEDOPSYCHIATRIE
CASSON-MASSELIN Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
CAZAVET Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
CHAPELLAS Catherine	REANIMATION
CHATAINIER Pauline	NEUROLOGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE



COSTE-MAZEAU Perrine	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (Surnombre du 1er novembre 2015 au 20 février 2016)
CYPIERRE Anne	MEDECINE INTERNE A
DAIX Thomas	REANIMATION
DIJOUX Pierrick	CHIRURGIE INFANTILE
DOST Laura	OPHTALMOLOGIE
EVENO Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
GANTOIS Clément	NEUROCHIRURGIE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GONZALEZ Céline	REANIMATION
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
HOUMAÏDA Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE (A compter du 02 novembre 2015)
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE
KENNEL Céline	HEMATOLOGIE
LACORRE Aymeline	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAVIGNE Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LE BIVIC Louis	CARDIOLOGIE
LE COUSTUMIER Eve	MALADIES INFECTIEUSES
LEGROS Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LERAT Justine	O.R.L.
MARTIN Sylvain	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
MATT Morgan	MALADIES INFECTIEUSES
MESNARD Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MONTCUQUET Alexis	NEUROLOGIE



PAPON Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
PETITALOT Vincent	CARDIOLOGIE
PONTHIER Laure	PEDIATRIE
ROGER Thomas	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE
SCOMPARIN Aurélie	O.R.L.
TAÏBI Abdelkader	CANCEROLOGIE
TRIGOLET Marine	PEDIATRIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen

CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE

(du 1er novembre 2015 au 31 octobre 2016)

LAUCHET Nadège

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin CHIRURGIE INFANTILE
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)



Remerciements

A notre Maître, Directeur de Thèse et Président du Jury,

Monsieur le Professeur Victor Aboyans

Professeur des Universités de Cardiologie

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse.

Votre bienveillance, votre disponibilité et votre patience en tout instant durant la réalisation de ce travail vous honorent.

Nous avons pu bénéficier tout au long de nos études et de nos différents stages de vos qualités humaines, de vos compétences.

Veillez trouver par ce travail le témoignage de notre plus grande reconnaissance et de notre plus profond respect.

A nos juges,

Monsieur le Professeur Philippe Lacroix

Professeur des Universités de Médecine Vasculaire

Médecin des Hôpitaux

Vous nous faites le grand honneur d'accepter de siéger parmi ce jury.

Nous avons pu apprécier les grandes qualités de votre enseignement et la passion avec lesquels vous les partagez. Soyez assurés de notre plus profond respect.



Monsieur le Professeur Patrice Viot

Professeur des Universités de Cardiologie

Médecin des Hôpitaux

Vous nous faites le grand honneur d'accepter de juger notre travail.

Nous avons pu apprécier vos grandes qualités tant humaines que professionnelles qui sont pour nous un exemple quotidien. Soyez assurés de de notre plus profond respect.

Monsieur le Docteur Alexandre Leguyader

Maître de Conférence des universités

Chirurgien des Hôpitaux

Tu me fais l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Je te remercie pour les 6 mois passés dans ton service qui ont été extrêmement riches en enseignements. Sois assuré de ma plus grande reconnaissance.

Monsieur le Docteur Najmeddine Echahidi

Médecin des Hôpitaux

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Nous avons pu apprécier la rigueur admirable de votre travail et les très grandes qualités de votre enseignement que vous partagez avec bienveillance. Soyez assurés de mon plus profond respect.

Monsieur le Docteur Julien Magne

Docteur en Sciences

Je te remercie pour ton accompagnement tout au long de ce travail.

Ta gentillesse, ta disponibilité, ta (très) grande patience, ainsi que tes qualités professionnelles sont hautement admirables. Sois assuré de mon plus profond respect. (Un jour tu convaincras quelqu'un qu'écrire une thèse en roman photo et en alexandrins est une idée innovante et qui doit être tentée).



Je dédie ce travail,

A ma famille et belle famille,

A Marie,

Rien de tout cela n'aurait été possible sans toi, sans ta présence à mes côtés, sans ton affection, ta gentillesse et surtout ta patience envers moi. Merci de savoir me faire vivre la vie avec bonheur, joie et simplicité. Tu es une merveilleuse personne, je suis fier de partager ta vie. Avec tout mon amour.

A ma mère,

Merci pour ton amour, pour les sacrifices que tu as dû faire pour toujours me soutenir sans aucune faille. Les valeurs que tu m'as transmises me resteront toujours précieuses.

A mon père,

Parti trop vite, je suis persuadé que tu m'aurais adressé toutes tes « ficelles de caleçon » à la lecture de ce travail. Tu restes dans mes pensées.

A mon frère,

Alex pour tout ces moments de franches rigolades et autres poilades qui ont toujours fait du bien. Promis un jour j'arriverai à être moins maladroit (oui mon PC est tombé en écrivant cette phrase).

A Olga et Philippe,

Merci pour votre gentillesse et l'accueil si chaleureux que vous avez su me faire dans vos vies. Después, aprenderé castellano, promis !

Avec toute mon affection,



Aux amis,

A René et Martine, pour les choses que vous m'avez apprises, merci pour l'affection que vous m'avez donné sans hésiter dans les moments difficiles.

A Arnaud, Elodie et Inès, pour votre amitié et votre gentillesse, merci pour tous les bons moments partagés, les moments de décompressions autour d'une bière (merci le V&B). Je vous souhaite plein de bonheur, et de bons moments à fêter tous ensembles.

A Pierre et Mélanie, pour ces moments de drôleries fines et toujours élégantes, et parce que les vidéos de mariage ne seront jamais plus les mêmes.

A Hélène et Simon, pour ces excellents moments passés avec vous, et ceux que l'on vivra au concert d'Indila en 2019 (je me charge de l'orga.).

A Vincent C., pour les excellentes soirées que tu nous a fait passer (enfin je crois, j'ai un trou, il se passe quoi après 21 heures ?).

A Laure et TomTom, parce que c'est la frontalité !

A Soizic, Mederic et Alban, je m'attendais à un Albanic partis comme ça, tous mes voeux de bonheur à vous 3.

Mais aussi Anthony & Marie-Céleste, Sophie G., Celine (et Nicolas), Hélène B, Gildas, Edouard, Etienne C...

A mes cointernes de promo, Marine (qui a enfin décidé d'une sous spécialité) **et Sylvain** (kerdiologue au village du vent), qui essaient certainement de lire entre les lignes voir si je n'ai pas mis une allusion graveleuse cachée (essayez avec les premières lettres des noms ...).

A mes cointernes de Cardiologie, Guillaume (ou coincoin, ou amalamabi..), Barthélémy (et son niveau au babyfoot), Elie (et son sex-appeal), Lucile (qui repeuple le Limousin), Vanessa (et l'affaire du mini-short), Adil (qui ne m'aura rien volé), Sarah (et les patients de zone du Uiken), Suzanne (et son classeur), Eline (et son rire, sérieusement), Thibaut (aussi ponctuel que moi), Nicolas (et sa voiture), Florence et Benjamin (que je connaîtrais mieux en revenant).

A tous les externes passés à mes côtés, vous avez tous été super !



A l'équipe de Cardiologie de Limoges,

Au Docteur Rousselle, merci pour toutes les choses que tu m'as enseignées toujours dans la bonne humeur pour les moments agréables passés aux soins et ceux à venir. Merci pour ta grande gentillesse, ta disponibilité et ta patience.

Au Docteur Petitalot, merci de m'avoir fait partager ta passion pour la cardiologie et tes connaissances en rythmologie, merci pour ta pédagogie, ta gentillesse et ta bonne humeur.

Aux Docteurs Guy-Moyat, Bonnaud, Pagès, Darodes et Cassat, pour tout vos enseignements, et vos conseils sur la pratique de la Cardiologie.

Aux chef et anciens chefs, les Docteurs Boulogne, Le Bivic et Salerno, pour votre support durant mon internat.

Au Professeur Mohty, pour avoir initié ce travail et pour vos enseignements précieux en échographie.

A l'équipe paramédicale de Cardiologie,

A toutes et tous les infirmier.e.s (c'était pour tester l'écriture inclusive), aide soignant.e.s, ASH et cadres, des services de cardiologie, vous m'avez vu et faits grandir dans ce métier, je vous dois beaucoup, j'ai appris énormément de choses à vos côtés. Merci pour la gentillesse et surtout la patience dont vous avez fait preuve à mon égard, merci de supporter mes blagues pas toujours (pas souvent ?) drôles, mon désordre et mon côté bruyant, qui rend votre travail quotidien encore plus difficile.



A l'équipe de l'aile C de CTCV,

Au Docteur Piccardo, pour ta gentillesse, ton humour, ta ponctualité sur les visites de 16h30, tes qualités de botanistes qui n'ont d'égaux que ton talent de chirurgien.

Au Docteur Blossier, pour ta gentillesse et tes blagues qui un jour seront aussi drôle que les miennes (je te le souhaite).

Aux Docteurs Tricard, Bertin et Eveno, pour leur gentillesse malgré mon hermetisme à la chirurgie thoracique.

A l'équipe paramédicale de CTCV,

Ou les PNM comme on dit, pour les 6 mois passés en votre compagnie qui auront été un bonheur. Pour les moments de rire (souvent), de boulot (aussi) et surtout les nombreuses tasses que je vous ai laissées à ramener sur le bureau. Merci pour tout ces bons moments. La prochaine fois je gagnerais au Quizz par contre.

A l'équipe de Cardiologie de Tulle,

Aux Docteurs Goburdhun et Guillon, merci pour les nombreux enseignements que vous m'avez apportés avec une infinie patience et ce dès le début de ma pratique de la Cardiologie. Merci pour la confiance dont vous me faite preuve au quotidien. Ainsi que l'aide que vous m'avez apporté dans la réalisation de ce travail.

Aux Docteur Susini et Dahdal,

A l'équipe paramédicale de Cardiologie de Tulle,

Merci pour tout ces moments passés, votre gentillesse et votre bienveillance pendant la rédaction de cette thèse. Et les moments de rire pendant les baisses de régime. Mon premier stage d'interne de Cardiologie ainsi que mon dernier resteront toujours dans ma mémoire.



Aux équipes de Saint-Yrieix,

Au(x) Docteur(s) Douzon, merci Annabel pour ton aide dans la réalisation de ce travail, merci pour ta bonne humeur et gentillesse légendaire que tu sais partager autour de toi, j'attends toujours les Flammenkueche ! Vincent je te souhaite le meilleur pour la suite.

Au Docteur Deltreuil, ~~pour ta ponctualité,~~ pour toutes tes qualités personnelles et professionnelles, ta gentillesse et ton goût en matière de prénom !

Aux Docteurs Fargeas, Sirven, Laumond et Benichou, pour l'esprit familial qui règne à Saint-Yrieix.

A l'équipe paramédicale de Cardiologie de Saint-Yrieix,

Merci pour l'accueil que vous avez su me faire avec une grande gentillesse et des bras grands ouverts, c'est toujours avec plaisir (et celui de la boulangerie) que je viens vous voir.

Aux personnes qui ont contribué à ce travail,

Aux Docteurs Cournede-Decembre et Poux, pour vos aides précieuses à la création de la base de donnée et vos contribution à la réalisation de ce travail.

Au Docteur Fleurant et à Mme Menot, pour l'accueil que vous m'avez fait et l'aide fournie.

Et pour copier le Docteur Deltreuil : « A moi, parce que j'ai quand même galéré pour écrire cette satanée thèse » !

*Et à tous ceux qui veulent car si vous étiez des temps
de la conjugaison vous seriez le plus que parfait.*



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Abréviations utilisées.....	24
Résumé.....	25
Abstract.....	26
Introduction	27
I. Rappels sur l'insuffisance cardiaque	29
I.1. Epidémiologie	30
I.2. Eléments de Physiologie et de Physiopathologie	32
I.2.1. Préalable	32
I.2.2. Physiopathologie	33
I.2.2.1 Définitions	33
I.2.2.2 Mécanismes d'adaptation.....	35
I.2.2.3 Peptides natriurétiques	37
I.3. Diagnostic de l'insuffisance cardiaque	40
I.3.1. Recommandations de l'ESC 2016 et de l'AHA/ACC 2013 (Maj. 2017)	40
I.3.2. Echocardiographie.....	42
I.3.2.1 Evaluation échographique du ventricule gauche	42
I.3.2.2 Fonction diastolique du ventricule gauche.....	43
I.3.2.3 Evaluation échographique du ventricule droit et des pressions pulmonaires ...	45
II. Eléments de thérapeutique.....	46
II.1. Généralités	46
II.2. Inhibiteurs de la néprilysine.....	47
II.2.1. Thérapeutiques existantes.....	48
II.2.2. Etude PARADIGM-HF	50
II.2.3. Recommandations	51
III. Rationnel de l'étude.....	52
Notre Etude.....	53
Objectifs de l'étude.....	54
I. Etude de la population LCZ 696.....	54
II. Etude cas-témoins	55



Matériel et Méthodes	56
I. Schéma de l'étude	56
II. Base de données	56
II.1. Critères d'inclusion	56
II.2. Critères d'exclusion	56
III. Cas-témoin	56
IV. Données recueillies	57
IV.1. Démographiques et cliniques	58
IV.2. Données pharmacologiques.....	58
IV.3. Données biologiques.....	59
IV.4. Données électrocardiographiques.....	59
IV.5. Données échocardiographiques.....	59
IV.6. Données de pharmacovigilance	60
V. Analyse statistique.....	60
Résultats	61
I. Population entière	61
I.1. Données démographiques et cliniques	61
I.2. Comparaison à l'étude Paradigm-HF.....	63
I.3 Evolution sous LCZ 696	65
I.3.1 Données cliniques	65
I.3.2. Thérapeutique et complications	67
III.1.1. Données échographiques.....	69
I.3.4. Composantes de la modification de la FEVG	71
II. Cas-témoins.....	73
II.1. Données démographiques et cliniques	73
II.2 Thérapeutique et complications	74
II.3. Données échographiques.....	75
Discussion.....	77
I. Paramètres échographiques et implication physiopathologique	78
II. Implications cliniques	81
III. Perspectives	82
IV. Limites et forces	83
Conclusion	85
Références bibliographiques	86
Serment d'Hippocrate.....	97



Table des illustrations

Figure 1: Facteurs déterminants du débit cardiaque.....	32
Figure 2: Hypertrophie ventriculaire et Insuffisance cardiaque.....	34
Figure 3: Système Rénine Angiotensine Aldostérone.....	36
Figure 4 : Peptides natriurétique et bradykinine.....	38
Figure 5 : Algorithme diagnostique de l'insuffisance cardiaque.....	41
Figure 6 : Détermination de la fonction diastolique dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.	43
Figure 7 : Evaluation des pressions de remplissages et de la fonction diastolique dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite	44
Figure 8 : Schéma thérapeutique	46
Figure 9 : Thérapeutiques inhibant la néprilysine.....	48
Figure 10 : Mécanisme d'action du LCZ 696	49
Figure 11 : A/ Recommandations ESC 2016 B/ Recommandations ACC/AHA 2017	51
Figure 12 : Design temporel de l'étude	57
Figure 13 : Logigramme descriptif de l'étude	61
Figure 14 : Evolution des classes NYHA sous LCZ 696	66
Figure 15 : Répartition des principaux effets indésirables sous LCZ 696.....	67
Figure 16 : Evolution des volumes ventriculaires gauches.....	69
Figure 17 : Evolution de la pression artérielle pulmonaire systolique.....	70
Figure 18: Evolution de la Fraction d'éjection ventriculaire gauche.....	71
Figure 19 : Comparaison de l'évolution des FEVG	75



Table des tableaux

Tableau 1: Définition des différents types d'insuffisance cardiaque	30
Tableau 2 : Comparaison des données démographiques, cliniques et thérapeutiques initiales aux données de l'étude PARADIGM-HF.....	64
Tableau 3 : Comparaison des données cliniques, échographiques et thérapeutiques.	72
Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques initiales entre les 3 groupes.	73
Tableau 5 : Comparaison des effets indésirables et complications entre les groupes.....	74



Abréviations

ANP : Peptide natriurétique atrial
ARA2 : Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2
ARM : Antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes
BNP : Peptide natriurétique cérébral
BPCO : Bronchopneumopathie obstructive chronique
CNP : Peptide natriurétique type C
CRT : Thérapie de resynchronisation cardiaque
DAI : Défibrillateur automatique implantable
DTD : Diamètre télédiastolique
DTS : Diamètre télésystolique
ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine
ECG : Electrocardiogramme
ETT : Echographie transthoracique
FA : Fibrillation auriculaire
FC : Fréquence cardiaque
FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche
IC : Insuffisance cardiaque
ICFEmR : Insuffisance Cardiaque à fraction d'éjection modérément réduite
ICFEP : Insuffisance Cardiaque à fraction d'éjection préservée
ICFER : Insuffisance Cardiaque à fraction d'éjection réduite
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC : Indice de masse corporelle
IRAN : Inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine
NT-pro BNP : Fragment N-Terminal du peptide natriurétique cérébral
NYHA : New York Heart Association
OG : Oreillette gauche
PAPs : Pression artérielle pulmonaire systolique
PN : Peptide natriurétique
PRVG : Pression de remplissage ventriculaire gauche
SCA : Syndrome coronarien aigu
SRAA : Système rénine angiotensine aldostérone
TAPSE : Excursion systolique de l'anneau tricuspide
VD : Ventricule droit
VG : Ventricule gauche
VTD : Volume télédiastolique
VTS : Volume télésystolique



Résumé

Introduction du LCZ 696 dans la thérapeutique de l'insuffisance cardiaque : L'expérience Limousine.

Introduction : l'introduction récente du LCZ 696, inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (IRAN) dans le schéma thérapeutique de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER) a démontré dans une précédente étude, une réduction du risque de décès cardiovasculaire et de ré-hospitalisation. L'impact de cette thérapeutique sur les paramètres échographiques est à ce jour peu exploré.

Objectifs : cette étude rétrospective avait pour but d'étudier la réponse fonctionnelle cardiaque tant clinique, qu'échographique, et étudier la tolérance d'un traitement par LCZ 696 dans une population d'insuffisants cardiaques (IC) du Limousin. Ainsi qu'évaluer l'apport de l'association entre le LCZ 696 et la resynchronisation cardiaque (CRT) au cours d'une étude cas-témoins en termes d'amélioration fonctionnelle et de tolérance.

Méthode et résultats : entre novembre 2015 et avril 2017, 165 patients (70,9±11,6 ans, 80% d'hommes) recevant le LCZ 696 dans les pharmacies des centres hospitaliers de Limoges, Brive, Tulle et Saint-Yrieix, et pour lesquels des données cliniques, démographiques et/ou échographiques étaient disponibles, ont été inclus. Après 8,6±5,2 mois de traitement, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) s'améliorait significativement (+5,4±8,9% p<0,0001), le volume télédiastolique ventriculaire gauche diminuait significativement (188,9±86,2 mL contre 175,6±177 mL, p<0,0001), de même que la pression artérielle pulmonaire systolique (40,8±14,9 mmHg contre 34,7±11,1 mmHg, p=0,006). Chez 53,7% des patients il existait une amélioration du stade de la NYHA. Durant les 9,7±4,7 mois de suivi moyen, 75,3% des patients ont présenté au moins 1 effet indésirable, 30% ont présenté une hypotension (orthostatique ou non), 16,2% une insuffisance rénale aigue.

L'association d'un CRT au LCZ 696 ne permettait pas d'amélioration supplémentaire en termes de fonction systolique cardiaque, ni d'amélioration du profil de tolérance en comparaison d'une thérapie par LCZ 696 ou CRT seul.

Conclusion : chez les patients atteints d'une ICFER, le LCZ 696 permet une amélioration des paramètres fonctionnels cardiaque échographique et clinique, au détriment d'un nombre important d'hypotensions. L'association LCZ 696 - CRT n'apportait pas d'effets supplémentaires en termes de morbi-mortalité.

Mots-clés : insuffisance cardiaque, LCZ 696, échocardiographie, pharmacovigilance.

Abstract

Introduction of LCZ696 in the heart failure's therapeutic scheme: Limousin's experiment

Background: the recent introduction of LCZ 696, an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) in the management of patients with heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF), showed marked improvement in reducing the risk of death from cardio-vascular causes and rehospitalization for heart failure (HF). The impact of LCZ 696 on echocardiographic outcomes remains unknown.

Objectives: to determine the impact of LCZ 696 on clinical and echocardiographic outcomes and assess its safety in a French population of patients living in the Limousin, who had HFrEF. Furthermore, to determine the impact of LCZ 696 and cardiac resynchronization's therapy (CRT) association in cardiac functional outcomes and its safety in a case-control study.

Methods and results: from November 2015 to April 2017, 165 patients (70.9±11.6 years, 80% men) receiving LCZ 696 from hospitals in Limoges, Brive, Tulle and Saint-Yrieix and with demographic, clinical and/or echographic data available were included. The left ventricle ejection fraction (LVEF) was significantly improved (+5.4±8.9%, $p<0.0001$) after 8.6±5.2 months of treatment, the left end-diastolic volume and systolic pulmonary arterial pressure significantly decreased (188.9±86.2 mL vs 175.6±177 mL, $p=0.006$; 40.8±14.9 mmHg vs 34.7±11.1 mmHg, $p=0.006$). An improvement in NYHA functional class was obtained in 53.7% of patients. The mean follow-up was 9.7±4.7 months, during this period 75.3% of patients had at least 1 adverse effect, 30% had hypotension and 16.2% developed acute renal failure. The LCZ 696 and CRT association showed no additional benefits in term of systolic cardiac function and safety profile as compared to LCZ 696 or CRT alone.

Conclusion: LCZ 696 improves echocardiographic and clinical outcomes in a population of patients with HFrEF but remains associated with substantial rate of hypotension. The CRT and LCZ 696 association did not brings additional benefits.

Keywords: Heart-failure, LCZ 696, echocardiography, safety



Introduction

L'insuffisance cardiaque (IC) est une pathologie fréquente, touchant 1 à 3 % de la population mondiale[1,2] et principalement les patients âgés de plus de 65 ans[3]. Cette pathologie s'accompagne d'une lourde morbidité avec une symptomatologie invalidante et des ré-hospitalisations fréquentes selon les épisodes d'accusation.

L'évolution des thérapeutiques ces 20 dernières années tant d'un point de vue médicamenteux avec l'introduction des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), des bêtabloquants et des anti-aldostérones, que d'un point de vue électrique par l'implantation d'une thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT) et/ou d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) a permis une amélioration importante en termes de mortalité et de diminution des ré-hospitalisations[4–9]. L'IC reste toutefois une pathologie sévère accompagnée d'une mortalité de plus de 50% à 5 ans[10].

D'un point de vue physiopathologique si initialement l'activation du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) et du système nerveux sympathique va agir comme mécanisme compensateur de l'IC afin de maintenir le débit cardiaque et donc la perfusion des organes, la persistance de l'activation de ces mécanismes va entraîner des effets délétères sur la fonction cardiaque systolique et diastolique.

En parallèle, et afin de contrebalancer ces mécanismes, l'organisme va produire des peptides natriurétiques qui vont avoir des actions à la fois diurétiques, vasodilatatrice et anti-fibrotique[11,12]. Cet effet est toutefois limité à cause de la dégradation de ces peptides par une enzyme : la néprilysine, la compréhension de ce mécanisme a permis de développer de nouvelles voies thérapeutiques par l'inhibition de la néprilysine.

Ainsi des molécules agissant par l'intermédiaire de ces 2 voies : les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (IRAN) ont récemment vu le jour[13–15].



Le LCZ 696 fait partie de cette nouvelle classe thérapeutique, il a été montré dans l'étude de phase III *Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure* (PARADIGM-HF[16]) une amélioration supplémentaire de la morbi-mortalité par rapport à l'enalapril dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER).

Des études précliniques ont montré une amélioration des paramètres fonctionnels cardiaque, notamment la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), chez des souris présentant une altération de la fonction ventriculaire gauche et traités par un IRAN[17,18]. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude clinique publiée évaluant la réponse des paramètres échographiques des patients insuffisants cardiaques et traités par un IRAN.

Le but de ce travail est d'étudier l'impact thérapeutique du LCZ 696 sur une population d'insuffisants cardiaques du Limousin, d'un point de vue échographique et clinique, et évaluer la tolérance des patients à ce traitement.

Nous avons également pour objectif d'évaluer l'apport de l'association de la resynchronisation cardiaque et du LCZ 696 sur le plan de l'échographie, la clinique et la survenue d'évènements indésirables comparativement à ces mêmes thérapeutiques isolément.



I. Rappels sur l'insuffisance cardiaque

L'IC chronique est un syndrome d'apparition progressive et constitue l'évolution de la majorité des pathologies cardiaques, ainsi plusieurs définitions, plus ou moins précises ont pu être proposées[19–22].

Actuellement, les principales sociétés savantes[1,2] s'accordent à définir l'IC comme un ensemble de symptômes cliniques typiques dominés par la dyspnée et l'asthénie, pouvant être inconstamment accompagnés de signes congestifs tels que les œdèmes périphériques. Ces symptômes rendent comptes de l'altération structurelle et/ou fonctionnelle cardiaque entraînant une diminution des fonctions systolique et/ou diastolique cardiaque.

Il est aujourd'hui classique de différencier trois principaux types d'IC selon la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)[19,1,2]. L'IC à fraction d'éjection réduite (ICFER) est ainsi actuellement défini par la présence de symptômes et d'une FEVG < 40%.

Deux autres entités sont décrites : l'IC à fraction d'éjection préservée (ICFEP) et l'IC à fraction d'éjection modérément réduite (ICFEmR), pour les patients présentant une FEVG respectivement $\geq 50\%$ ou entre 40 et 49%, en association à la présence de taux de marqueurs biologiques élevés (Tableau 1) et d'anomalies cardiaques structurelles ou fonctionnelles.



Tableau 1: Définition des différents types d'insuffisance cardiaque, d'après les recommandations de l'ESC 2016 [1]

Type d'IC	ICFER	ICFEmR	ICFP	
Critères	1	Symptômes ± signes	Symptômes ± signes	Symptômes ± signes
	2	FEVG < 40%	FEVG 40-49%	FEVG > 50%
	3		1. Taux de BNP > 35pg/m, ou NT-pro BNP > 125 pg/ml, 2. Au moins un critère additionnel : <ul style="list-style-type: none"> a. Anomalie structurelle cardiaque, b. Dysfonction diastolique. 	

Légende : BNP (Brain natriurétique peptide), FEVG (fraction d'éjection ventriculaire gauche), IC (Insuffisance cardiaque), ICFER (Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite), ICFEmR (Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément réduite), ICPEP (Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée), FEVG (fraction d'éjection ventriculaire gauche), NT-pro BNP (N-Terminal pro-Brain natriuretic peptide).

I.1. Epidémiologie

L'IC est une pathologie fréquente dans les pays occidentaux, sa prévalence est ainsi estimée aux Etats-Unis entre 2 et 3 % de la population[23] et entre 1 et 3% en Europe de l'Ouest. En France des données récentes font état d'une prévalence de 2% [24].

La prévalence de l'IC est fortement liée à la tranche d'âge et augmente parallèlement avec les années. Si la prévalence est inférieure à 1% chez les patients ayant moins de 50 ans, elle augmente significativement à partir de 65 ans pour atteindre plus de 15% après 80 ans[3]. Toutes classes d'âges confondues la prévalence de l'IC est la même quel que soit le sexe, l'analyse par tranche d'âge retrouve cependant une nette prédominance masculine, les femmes étant plus représentées dans les tranches d'âges supérieures de par leur plus longue espérance de vie[25].

Selon certaines projections une augmentation de 50% de la prévalence de l'IC est prévue dans les 20 prochaines années, liée aux changements démographique (vieillesse de la population), à l'amélioration de la survie des pathologies cardiovasculaires en général et notamment post syndromes coronariens aigus, mais aussi à l'amélioration de la survie dans l'IC[26,27].

Dans la cohorte de Framingham[28], on constatait un taux de survie à 1 et 5 ans respectivement de 57% et 25% chez les hommes et de 64% et 38% chez les femmes, rendant compte du pronostic sombre de l'IC (« Plus maligne que le cancer »[10]). Bien qu'ayant depuis plus de 25 ans connu une diminution significative de la mortalité grâce aux avancées concernant les thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses [1], le taux de mortalité des patients présentant une IC reste élevé.

Dans une étude récente (ESC-HF pilot [29]) le taux de mortalité toutes causes à 1 an était de 7 % pour les patients ambulatoires et 17% pour les patients hospitalisés, la majorité des décès étant imputables à des morts subites.

L'IC est de plus responsable de près de 2% des dépenses de santé dans les pays occidentaux[3,30]. La majeure partie de ces dépenses est imputable aux ré-hospitalisations nombreuses et aux séjours hospitaliers prolongés. En 2008 en France le nombre d'hospitalisations pour IC était de 146 900 personnes, si le taux standardisé est resté stable entre 1998 et 2008, le nombre de ré-hospitalisation a présenté une augmentation de près de 20 % entre 2002 et 2008[31].

Néanmoins l'ensemble de ces données sont toutefois relativement anciennes, l'étude *FRENch Survey on Heart failure* (FRESH[32]) en cours de réalisation, a pour ambition d'apporter des données épidémiologiques plus précises au niveau de la population française.



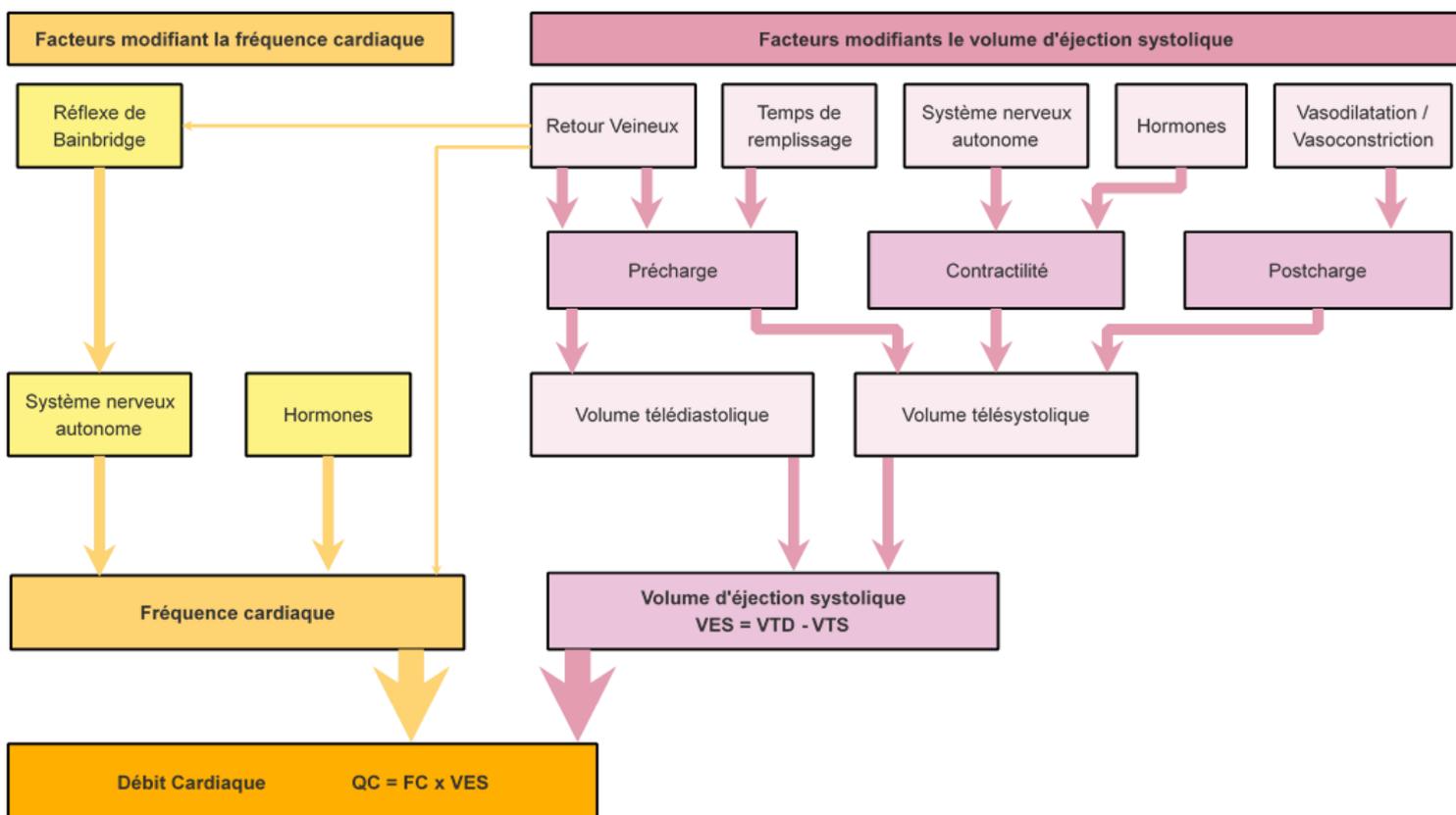
I.2. Eléments de Physiologie et de Physiopathologie

L'IC est un symptôme traduisant une pathologie aux étiologies multiples que ce soit des pathologies vasculaires, valvulaires, rythmiques ou encore congénitales (Annexe 1). Dans les sociétés occidentales l'ischémie myocardique et l'hypertension artérielle apparaissent comme les causes les plus fréquentes d'IC[26,33] quelle que soit la fraction d'éjection ventriculaire gauche[34].

I.2.1. Préalable

On pourrait résumer la physiologie cardiaque normale comme un ensemble de structure et de mécanismes dont l'action permet la création d'un débit sanguin adapté aux besoins de l'organisme (Figure 1).

Figure 1: Facteurs déterminants du débit cardiaque, d'après OpenStax[35]



Légende : QC (Débit cardiaque), FC (Fréquence cardiaque), VES (Volume d'éjection systolique), VTD (Volume télédiaastolique), VT (Volume télésystolique).

I.2.2. Physiopathologie

I.2.2.1 Définitions

Il était historique de différencier 2 types d'insuffisance cardiaque selon le mécanisme physiopathologique : l'IC systolique et diastolique, cette distinction était imprécise, en effet la plupart des patients présentant une altération de la fonction présentaient également une dysfonction diastolique, les nouvelles techniques d'imagerie permettent également de mettre en évidence des anomalies fines de la fonction chez les patients ayant une dysfonction diastolique. Il est ainsi proposé dans les recommandations ESC 2016[36] une stratification en 3 classes selon la FEVG (cf. Supra).

La principale cause d'altération de la FEVG est la perte de cardiomyocytes, que le processus soit localisé ou plus global, la surcharge volémique et la surcharge de pression intra cavitaire contribue également à ce mécanisme. L'augmentation des volumes télédiastolique et télésystolique va conduire à une augmentation de la pression télédiastolique du VG.

Dans l'ICFEP le phénomène physiopathologique est moins consensuel, un nouveau paradigme physiopathologique est aujourd'hui discuté[37], proposant que les anomalies observées dans l'ICFEP résulterait d'une séquence faisant intervenir des comorbidités et facteurs de risque cardiovasculaires (principalement l'âge, l'obésité et l'hypertension artérielle) qui induirait un état pro-inflammatoire systémique, ce dernier causant la formation de radicaux libres au niveau des cellules endothéliales des vaisseaux coronariens de petit calibre.

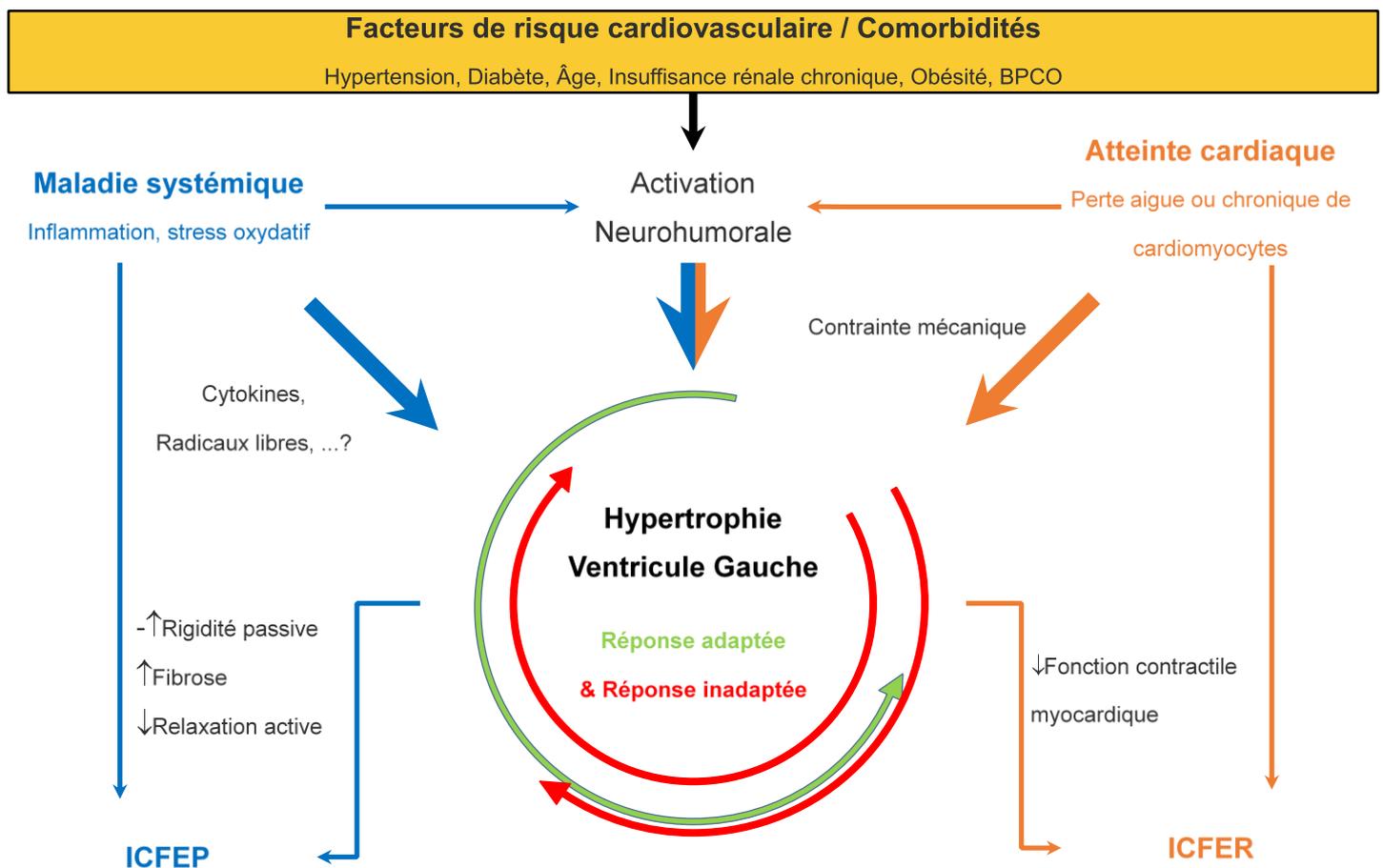
La conséquence va être une diminution de monoxyde d'azote pour les cardiomyocytes avoisinants entraînant une baisse de l'activation de la protéine kinase G qui est le principal frein à l'hypertrophie ventriculaire.

En conséquence il va se créer un remodelage ventriculaire conduisant à l'hypertrophie ventriculaire gauche, ainsi que la formation de fibrose myocardique, participant à l'augmentation de la rigidité myocardique et donc à la dysfonction diastolique (*figure 2*).



Que l'on parle d'ICFER ou ICFEP la résultante de ces mécanismes est une diminution du débit cardiaque (ou un défaut d'adaptation à l'exercice), ainsi qu'une augmentation de la pression à l'intérieure de l'oreillette gauche et par voie de fait la pression capillaire pulmonaire entraînant une congestion pulmonaire. Cela explique une partie des signes et des symptômes retrouvés dans l'IC.

Figure 2: Hypertrophie ventriculaire et Insuffisance cardiaque, d'après Heinzel et al. [38]



Légende : BPCO (Bronchopneumopathie obstructive chronique), ICFER (Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite), ICFEP (Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée)

I.2.2.2 Mécanismes d'adaptation

L'IC va entraîner une chute de la pression artérielle moyenne qui va aboutir à une hypoperfusion tissulaire.

Afin de contrebalancer la chute de pression et donc éviter les lésions d'organes nobles l'organisme va mettre en place des mécanismes adaptatifs qui vont permettre l'augmentation du débit cardiaque, par modulation de ses déterminants et l'augmentation des résistances périphériques.

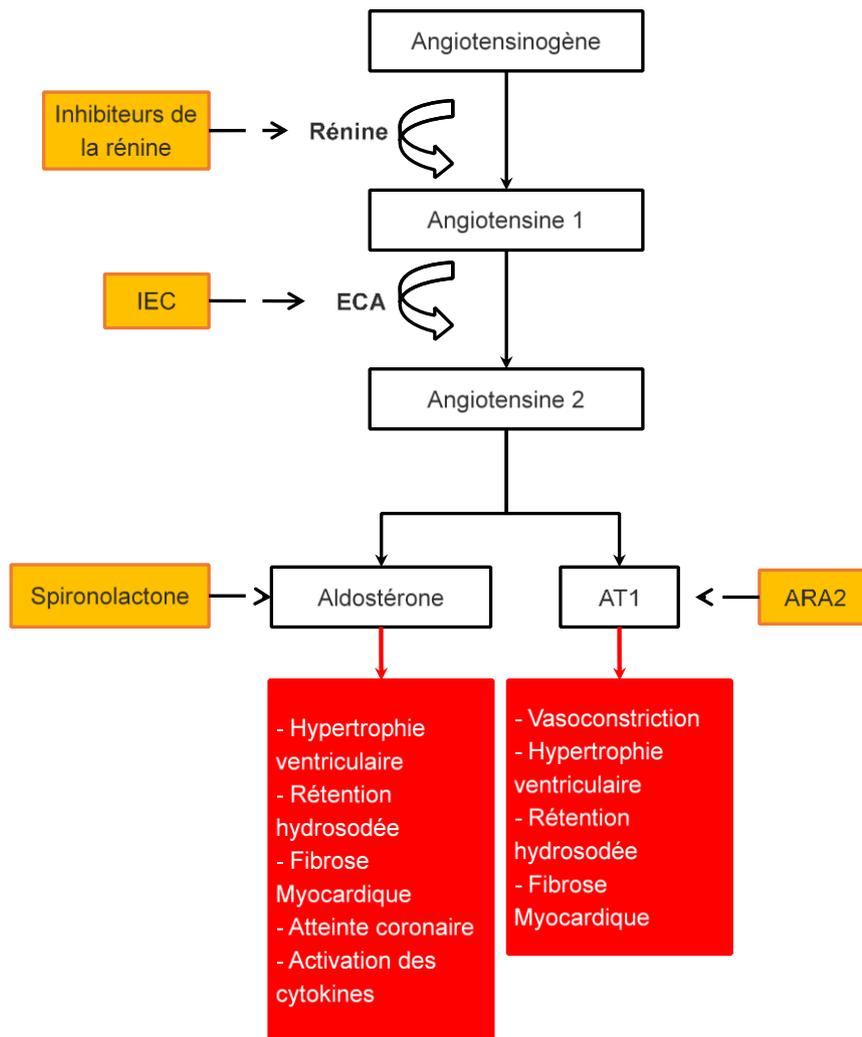
La baisse de pression artérielle qui va être constatée au niveau des barorécepteurs carotidiens et aortiques, va conduire à :

- Une stimulation du système nerveux sympathique (et une diminution de l'activité parasympathique),
- La sécrétion de catécholamines (Adrénaline, Noradrénaline).

L'hypoperfusion de l'appareil juxta-glomérulaire rénal va entraîner la sécrétion d'une hormone : la Rénine. Cette dernière permet par le clivage de l'Angiotensinogène en Angiotensine 1 (*Figure 3*) d'activer la voie du « système Rénine-Angiotensine-Aldostérone » (SRAA).



Figure 3: Système Rénine Angiotensine Aldostérone, d'après Konstantinou et al.[39]



Légende : ARA2 (Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine), ECA (Enzyme de conversion de l'angiotensine), IEC (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion).

Ces principaux mécanismes vont ainsi par l'augmentation de la précharge, de la postcharge et de la fréquence cardiaque augmenter le débit cardiaque au détriment de l'augmentation du travail cardiaque.

S'ils sont efficaces pour contrer une situation aiguë et transitoire, la persistance d'altérations hémodynamiques chroniques, et donc d'une activation prolongée de ces systèmes, seront responsables d'effets délétères tels que l'hypertrophie ventriculaire qu'elle soit excentrique ou concentrique, ou encore la fibrose myocardique.

I.2.2.3 Peptides natriurétiques

En réponse à l'IC l'organisme va également être capable sécréter un groupe d'agent natriurétiques dont l'effet va notamment s'opposer aux conséquences de l'hyperactivation du SRAA.

On décrit chez l'Homme 3 principaux types de peptides natriurétiques (PN) :

- Le peptide natriurétique atrial (atrial natriuretic peptide ou ANP),
 - Exprimé principalement dans le myocarde et sécrété par les cardiomyocytes en réponse à leur étirement,
 - Action natriurétique, diurétique anti-fibrotique et vasodilatatrice,

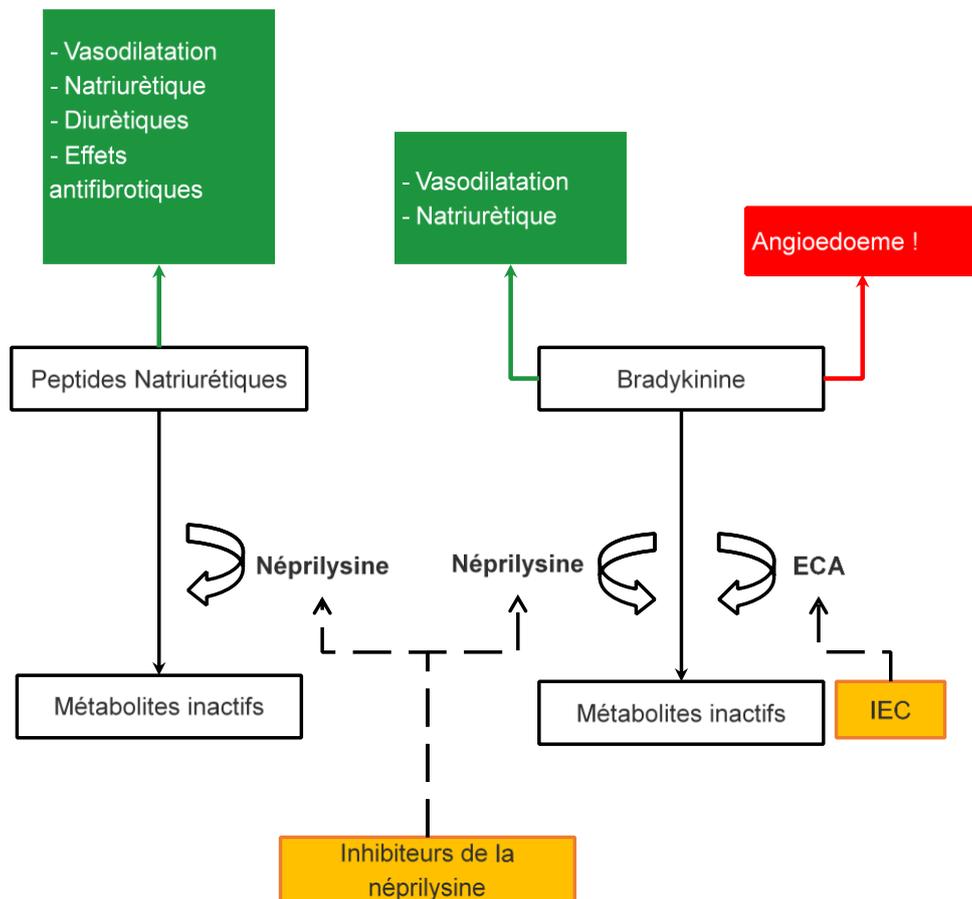
- Le peptide natriurétique cérébral (Brain natriuretic peptide ou BNP)
 - Excrétion et action similaire à l'ANP,
 - Issu du clivage du pré pro-BNP en NT-pro BNP et BNP
 - Demi-vie longue.

- Le peptide natriurétique de type C (CNP),
 - Sécrété dans les cellules de l'endothélium rénal,
 - Rôle moins clair dans l'IC (anti-fibrotique ?).

Cette réponse physiologique (*figure 4*) permet donc principalement de maintenir une action diurétique et vasodilatatrice permettant une diminution de la précharge et de la postcharge.



Figure 4 : Peptides natriurétique et bradykinine, adapté d'après Konstantinou et al.[39]



Légende : ECA (Enzyme de conversion de l'angiotensine), IEC (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion).

Cependant parallèlement à l'évolution de l'IC va se créer une résistance à l'action des PN, pouvant expliquer, en partie, les forts taux de PN observés en cas d'IC

Cette résistance est multifactorielle et dépend notamment de l'activation du SRAA et de la diminution des récepteurs aux PN.

S'ajoute à ce mécanisme la dégradation des PN d'une part par liaison au récepteur GMP-C, mais surtout par action d'une enzyme : la néprilysine [40].

La néprilysine est une enzyme membranaire, dont l'expression, bien que large dans l'organisme, est prédominante dans le rein. Elle possède un rôle complexe et paradoxal dans l'insuffisance cardiaque, ainsi :

- Elle dégrade l'Angiotensine 1 en Angiotensine (1-7),
 - o Produit un effet vasodilatateur et natriurétique
 - o Diminue la production d'Angiotensine 2.
- Elle dégrade la Bradykinine en métabolites inactifs,
 - o S'opposant à son effet vasodilatateur.
- Elle dégrade les peptides natriurétiques en métabolites inactifs.
 - o S'opposant à leur effet bénéfique dans l'IC

La néprilysine est ainsi apparue comme une cible thérapeutique supplémentaire dans l'IC. Il est à noter que la néprilysine intervenant dans la dégradation du BNP son inhibition entraîne logiquement une augmentation du taux circulant de BNP.

Le NT-pro BNP issu conjointement avec le BNP de la dégradation du pro-BNP est lui en revanche indépendant de la néprilysine, il apparaît une cible biologique à privilégier comme biomarqueur de l'IC lorsque la néprilysine est inhibée. [9].

La néprilysine présente également une forme libre et circulante qui semblerait avoir un intérêt comme marqueur de sévérité de l'IC [41,42], dont l'utilisation en pratique courante n'est à ce jour pas recommandée.



I.3. Diagnostic de l'insuffisance cardiaque

I.3.1. Recommandations de l'ESC 2016 et de l'AHA/ACC 2013 (Maj. 2017)

Comme vu précédemment le diagnostic d'IC est initialement clinique, aussi le récent acronyme EPOF résume-t-il les principaux signes cliniques orientant vers une IC :

- Essoufflement,
- Prise de poids,
- Œdèmes,
- Fatigue.

D'autres signes comme l'intolérance à l'effort peuvent également être présents. Cependant dans une population vieillissante et pouvant être polyopathologique (Bronchite chronique, obésité) les symptômes peuvent être confondus avec ceux de ces autres pathologies.

L'examen clinique permet en outre d'obtenir les données afin de classer la sévérité de l'IC, les classifications les plus connues étant : la séparation en 4 stades fonctionnels de la New York Heart Association (NYHA), ainsi que la classification de l'American College of Cardiology/American Heart Association

L'intérêt de la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) dans le diagnostic positif et étiologique de l'IC reste soumis à controverses[43] de par la grande fréquence de facteurs confondants, l'utilité clinique apparaît cependant indispensable pour guider la thérapeutique (largeur des QRS pour la resynchronisation par exemple), ainsi que pour surveiller l'apparition de complications majeures (Fibrillation auriculaire).

En association aux données cliniques le dosage des taux sanguins des PN peut être réalisé, les seuils de positivités proposés sont :

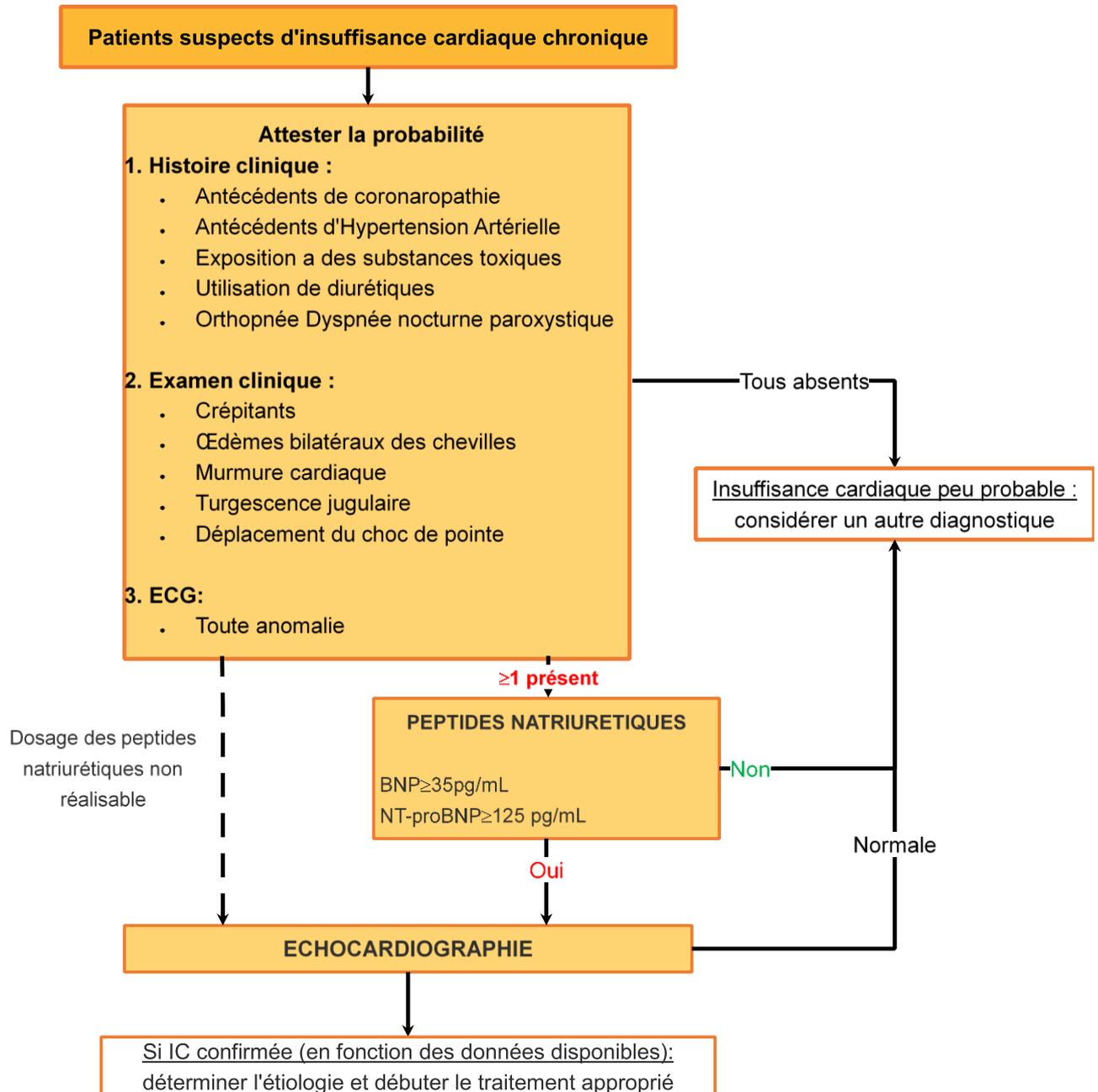
- BNP \geq 35pg/mL,
- NT-pro BNP \geq 125 pg/mL

Si la valeur prédictive positive de ces dosages est faible, aux alentours de 50-60%, l'excellente valeur prédictive négative permet d'exclure le diagnostic avec précision. Certaines études[44] ont également montré l'intérêt que pourrait avoir des dosages itératifs de PN afin de guider la stratégie thérapeutique dans l'IC afin de diminuer le nombre de ré-hospitalisation pour IC.



Cette approche multifactorielle, qui est résumée dans l'algorithme diagnostique proposé par l'ESC (figure 5), permet d'orienter les patients vers la réalisation d'une échocardiographie transthoracique.

Figure 5 : Algorithme diagnostique de l'insuffisance cardiaque, d'après les recommandations ESC 2016[1]



Légende : BNP (Brain natriurétique peptide), ECG (Electrocardiogramme), NT-pro BNP (N-Terminal pro-Brain natriuretic peptide).



I.3.2. Echocardiographie

Les recommandations actuelles amènent à considérer l'imagerie et particulièrement l'échographie transthoracique (ETT) comme un élément clé du diagnostic. Malgré des limites certaines (échogénicité, reproductibilité...), l'ETT apporte une aide au diagnostic positif ainsi qu'étiologique et permet de guider la thérapeutique.

L'examen devra comprendre à minima une évaluation des fonctions systoliques droites et gauches, de la fonction diastolique ainsi que la présence d'anomalies structurelles.

I.3.2.1 Evaluation échographique du ventricule gauche

Le compte rendu échographique doit renseigner la mesure de l'épaisseur septale et de la paroi postérieure, ainsi que la mesure des diamètres télésystoliques et télédiastoliques. Les recommandations de l'ASE/EACVI[45] préconisent la mesure en mode bidimensionnel, permettant d'assurer une orientation perpendiculaire au septum.

L'estimation de la masse ventriculaire gauche (MVG) est réalisée à partir des mesures précédentes, une mesure de la MVG ≥ 115 g/m² chez l'homme et ≥ 95 g/m² chez la femme caractérise l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).

L'épaisseur relative à la dimension intra-cavitaire de la paroi apporte une précision sur le caractère excentrique (si $\leq 0,42$) ou concentrique (si $> 0,42$).

Seront mesurés également les volumes télésystoliques et télédiastoliques du ventricule gauche (VG). La FEVG est estimée par la méthode de Simpson [45].

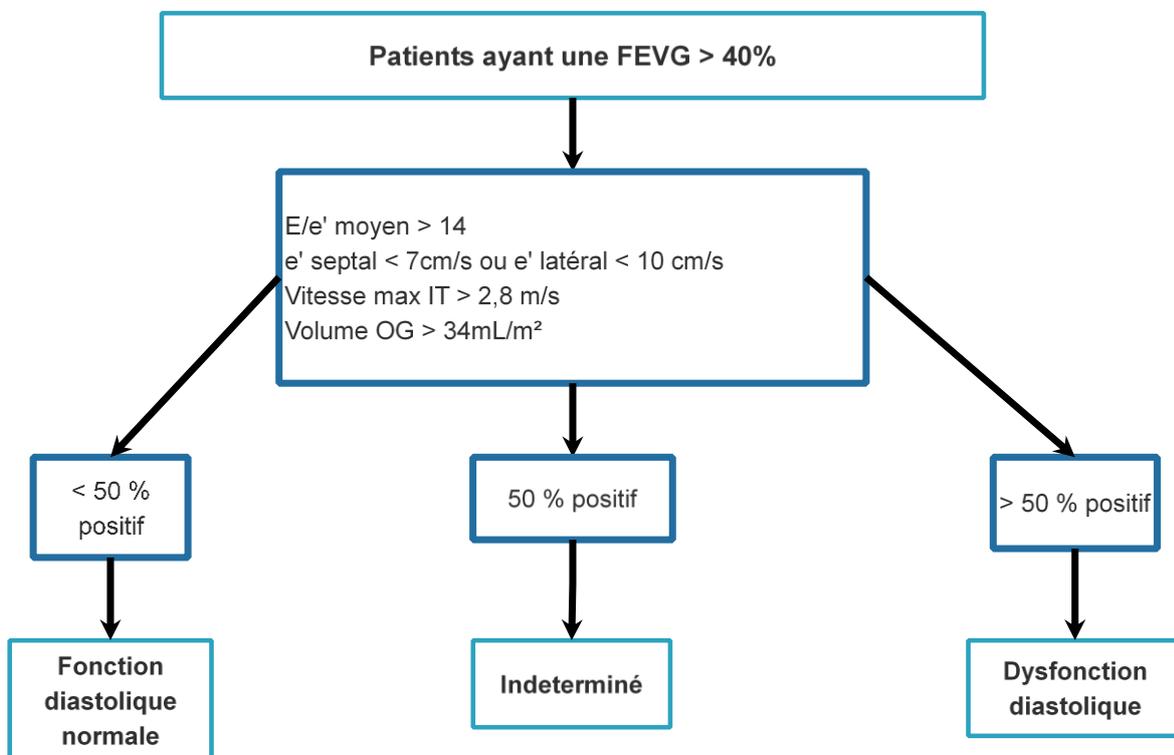
La pratique d'une échocardiographie tridimensionnelle pourrait permettre de sensibiliser ces mesures et de les rapprocher de celles obtenues par l'imagerie par résonance magnétique (IRM)[45,46].



I.3.2.2 Fonction diastolique du ventricule gauche

Affirmer le caractère anormal de la fonction diastolique est complexe, de par le chevauchement entre les valeurs mesurées, au Doppler, chez les patients sains et chez ceux présentant une dysfonction diastolique. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments développés dans la figures 6 et 7 [47].

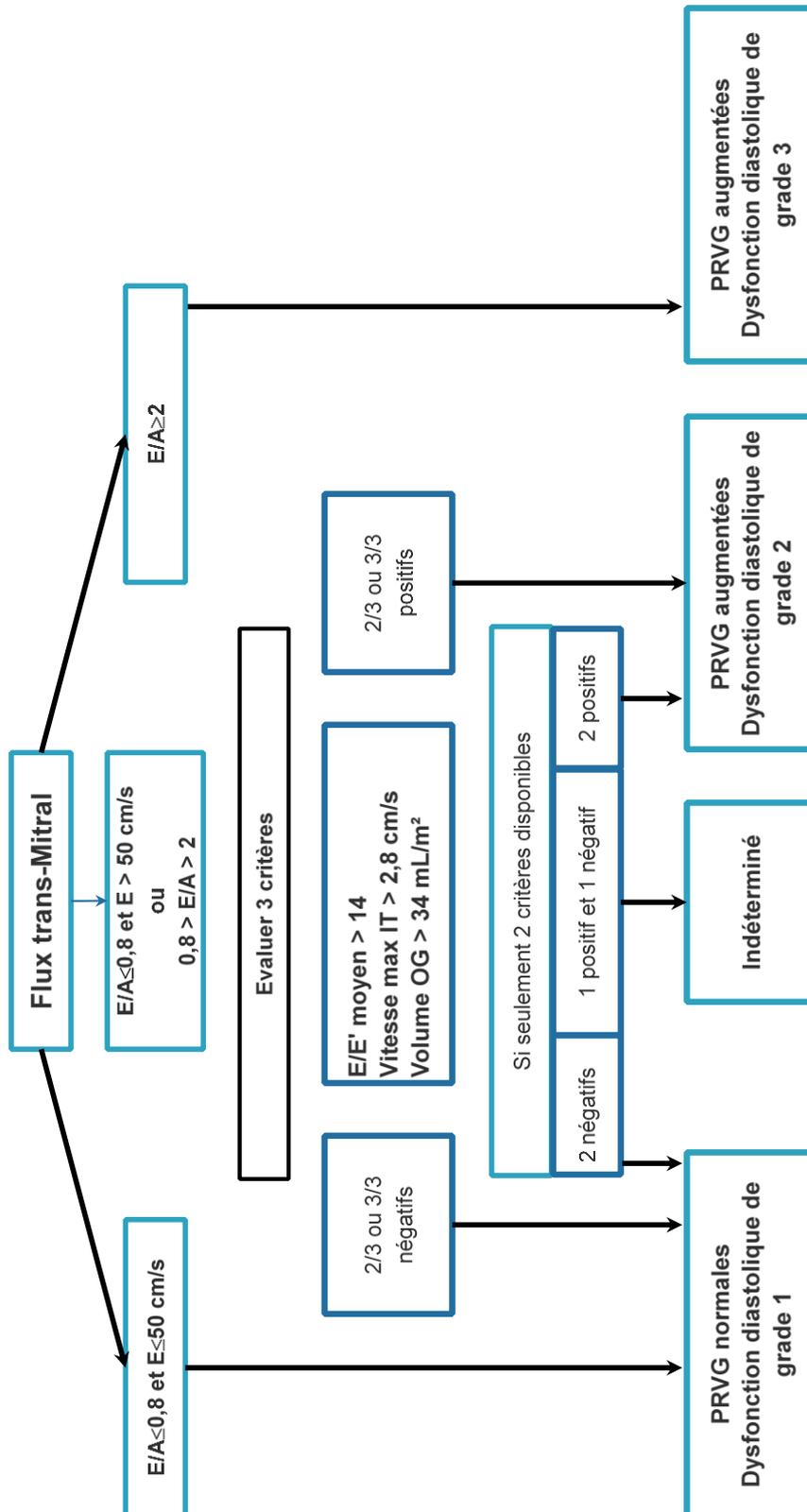
Figure 6 : Détermination de la fonction diastolique dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée d'après Nagueh et al. [47].



Légende : FEVG (Fraction d'éjection ventriculaire gauche), IT (Insuffisance Tricuspidale), PRVG (Pression de remplissage ventriculaire gauche), OG (Oreillette gauche).



Figure 7 : Evaluation des pressions de remplissages et de la fonction diastolique dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, d'après Nagueh et al. [47].



Légende : FEVG (Fraction d'éjection ventriculaire gauche), IT (Insuffisance Tricuspidale), PRVG (Pression de remplissage ventriculaire gauche), OG (Oreillette gauche).



I.3.2.3 Evaluation échographique du ventricule droit et des pressions pulmonaires

Le ventricule droit (VD) possède une forme complexe, et son évaluation morphologique et fonctionnelle reste difficile[45]. Il est conseillé en pratique clinique la mesure des diamètres basal et médio-ventriculaire, ainsi que la longueur du VD.

La fonction systolique est estimée par :

- L'excursion systolique de l'anneau tricuspide (TAPSE), pathologique si < 15 mm,
- La mesure par doppler tissulaire de l'onde S à l'anneau tricuspide, pathologique si < 9,5 cm/s.

L'élévation des pressions dans la circulation pulmonaire caractérise l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) se définit par une pression artérielle > 40 mmHg (au repos)[48].

La PAPs est dérivée du flux d'insuffisance tricuspide, selon la formule de Bernoulli :

$PAPs = 4V_{max}IT^2 + \text{pression dans l'oreillette droite}$

La caractérisation de l'HTAP est un temps important de l'examen, l'HTAP étant souvent retrouvée dans les cardiomyopathies évoluées. Il s'agit fréquemment d'un marqueur de mauvais pronostic.

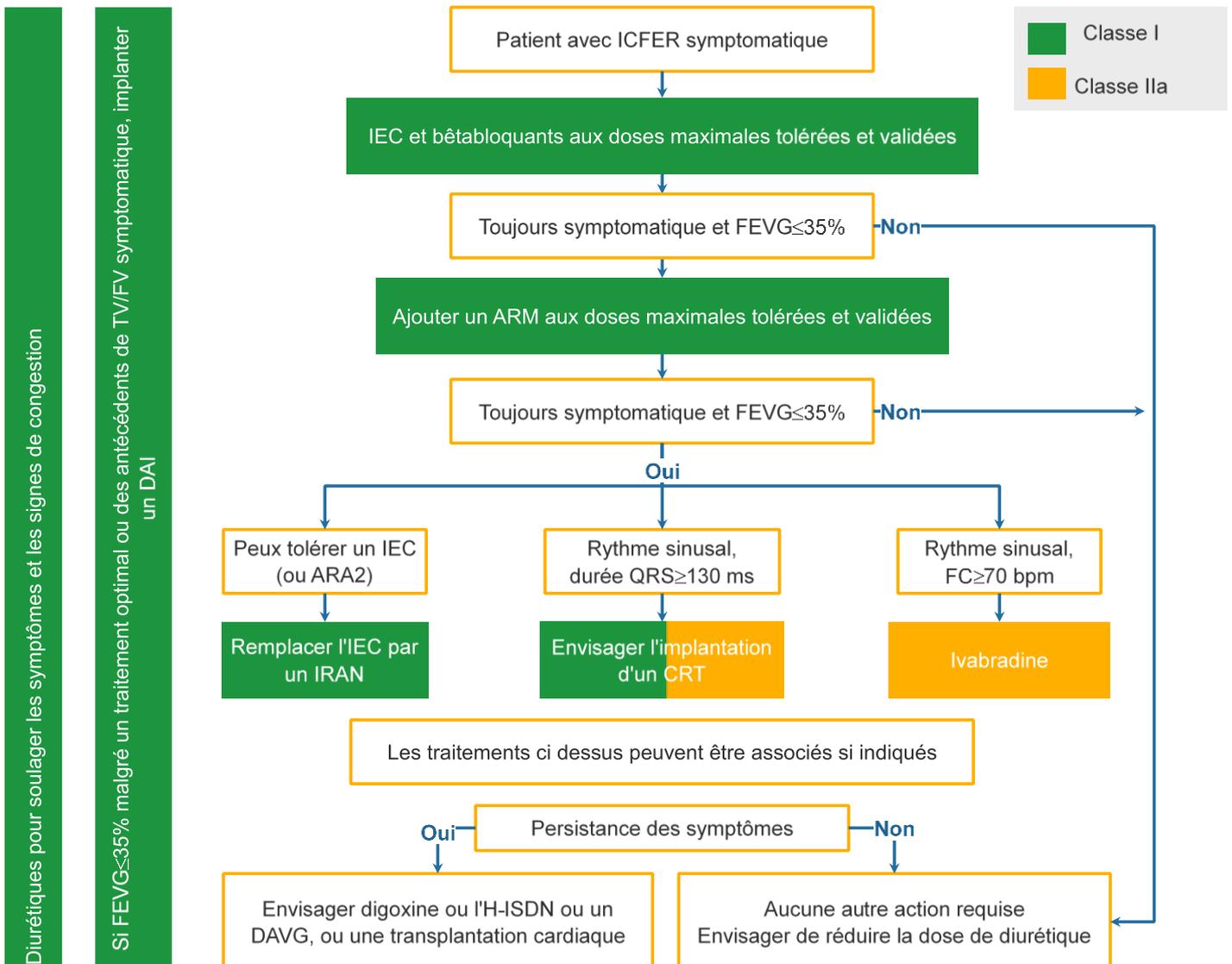


II. Eléments de thérapeutique

II.1. Généralités

Il n'est pas à l'heure actuelle proposé de schéma thérapeutique consensuel dans l'ICFER, le traitement de l'ICFER est lui bien codifié (*Figure 8*) dans les recommandations européennes.

Figure 8 : Schéma thérapeutique, d'après les recommandations ESC 2016[1]



Légende : ARA2 (Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine) ,ARM (Antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes),CRT (Cardiac resynchronisation therapy), DAI (Défibrillateur automatique implantable), DAVG (Dispositif d'assistance ventriculaire gauche), FC (Fréquence cardiaque), FEVg (Fraction d'éjection ventriculaire gauche), ICFER (Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite), H-ISDN (hydralazine–isosorbide dinitrate), IEC (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion) , IRAN (Inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine).

Le blocage du SRAA est réalisé en première intention par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC)[49,50], cependant près de 10% des patients sont intolérant aux IEC. Sous cette condition seule, un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2) peut se substituer aux IEC[51].

Thérapeutique électrique :

En association aux thérapeutiques médicamenteuses un défibrillateur automatique implantable est indiqué[1,52] :

- En prévention secondaire chez les patients ayant présentés des épisodes de tachycardie ventriculaire (TV) symptomatique et/ou de fibrillation ventriculaire (FV),
- En prévention primaire chez les patients présentant une FEVG $\leq 35\%$ en dépit d'un traitement médical optimal[8,53].

La resynchronisation cardiaque occupe également une place de plus en plus importante dans la stratégie thérapeutique de l'ICFER chez des patients ayant une durée de QRS ≥ 130 ms. L'efficacité de ces dispositifs est appuyée par des études de forte importance telles que COMPANION[54] ou encore MADIT-CRT[9]. La réponse à la resynchronisation diffère selon les patients et semblerait plus efficace chez les femmes, dans les cardiopathies non ischémiques, ou en cas de bloc de branche gauche.

II.2. Inhibiteurs de la néprilysine

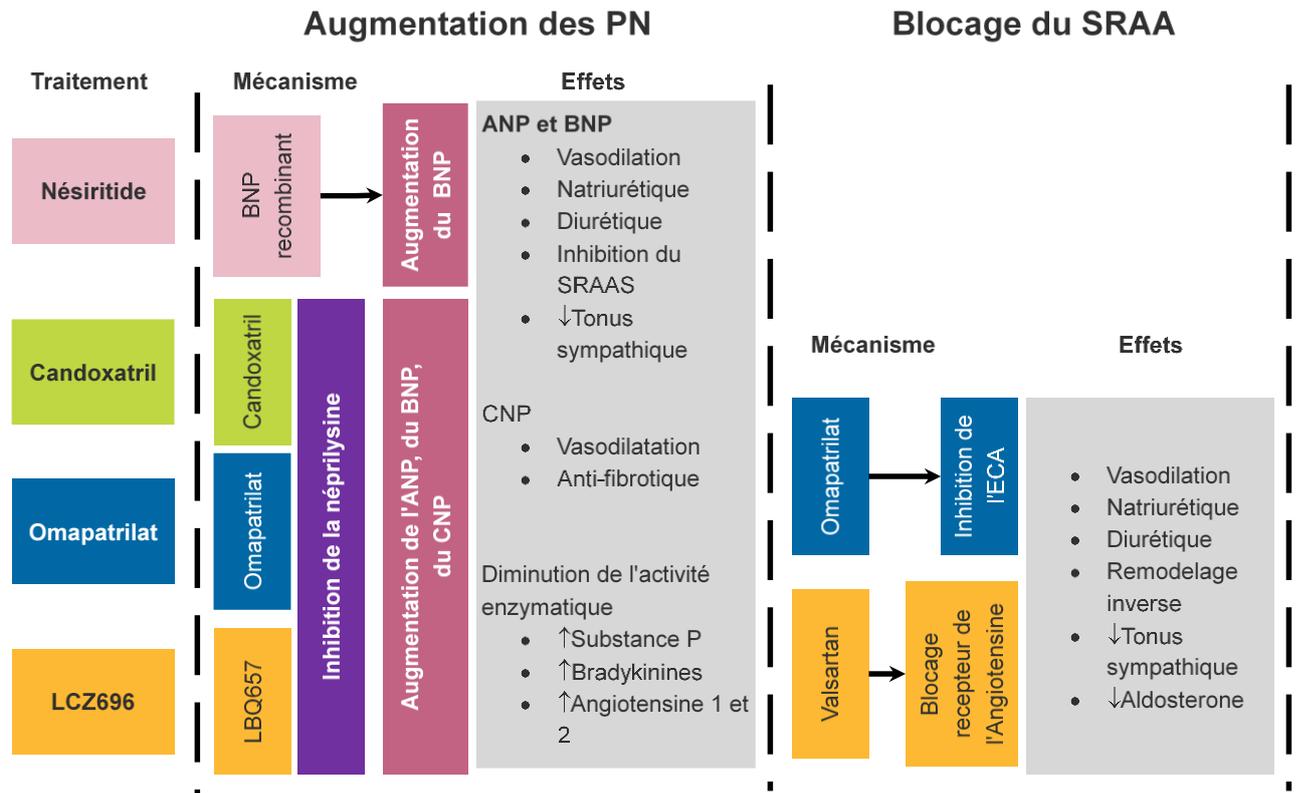
La découverte relativement récente de l'effet des PN dans l'insuffisance cardiaque et à leur mode de clairance a donné lieu à la création de thérapeutiques potentialisant l'effet physiologique des peptides natriurétiques.



II.2.1. Thérapeutiques existantes

La figure 9 résume les principales molécules qui agissent par l'intermédiaire du blocage de la néprilysine et leur mode d'action.

Figure 9 : Thérapeutiques inhibant la néprilysine, d'après Singh et al.[55]



Légende : ANP (Atrial natriurétique peptide), BNP (Brain natriurétique peptide), CNP (C-type natriurétique peptide), ECA (Enzyme de conversion de l'angiotensine), PN (Peptides natriurétiques), SRAA (système rénine angiotensine aldostérone).

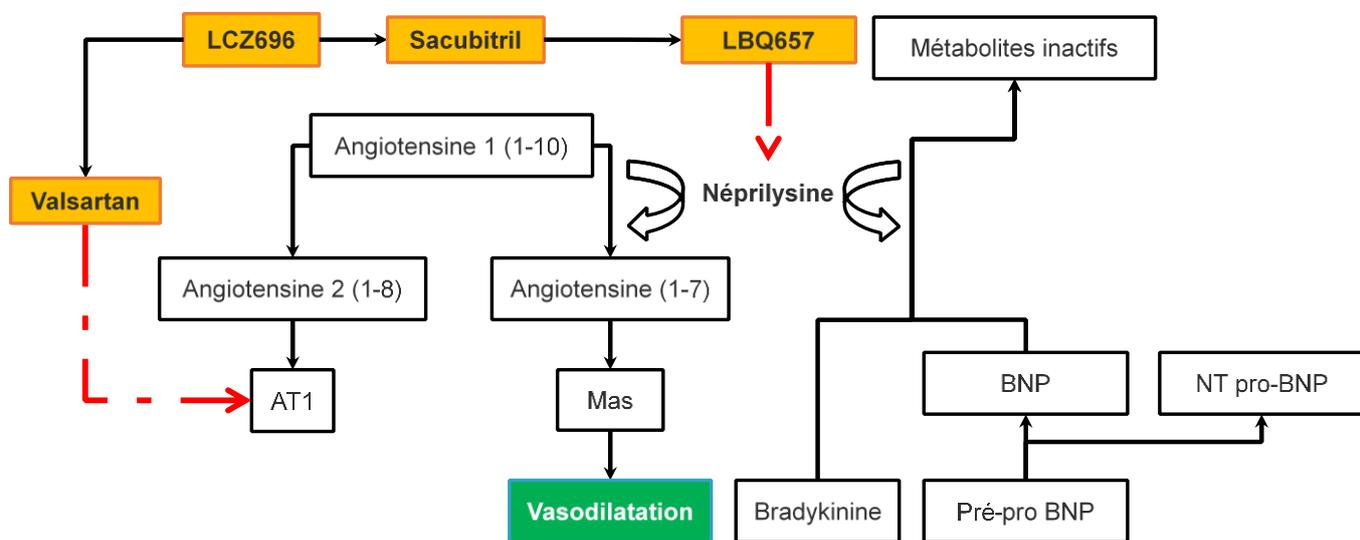
Seules deux molécules qui possèdent à la fois une l'activité d'inhibition de la néprilysine et une activité de blocage du SRAA ont dépassé le stade d'études précliniques, il s'agit de l'Omapatrilat et du LCZ 696.

L'Omapatrilat associait une IEC à un inhibiteur de la néprilysine, cette double association entraînait un risque accru d'angioœdème dont les conséquences gravissimes ont fait stopper le développement de la molécule, malgré des effets bénéfiques certains dans l'insuffisance cardiaque[56,57].

Le LCZ 696 a ainsi été développé afin de diminuer le risque d'angioœdème lié au double blocage de la dégradation de la bradykinine par les IEC et les inhibiteurs de la néprilysine.

Le LCZ 696 est une double molécule qui se compose d'une part d'un ARA2, le valsartan qui possède l'effet de blocage du SRAA attendu sans action sur la bradykinine. Et d'autre part le sacubitril (ou AHU-377) prodrogue du LBQ657, qui est l'inhibiteur de la néprilysine (figure 10).

Figure 10 : Mécanisme d'action du LCZ 696, d'après Menendez et al.[55]



Légende : BNP (Brain natriurétique peptide), NT-pro BNP (N-Terminal pro-Brain natriuretic peptide).

II.2.2. Etude PARADIGM-HF

L'étude PARADIGM-HF[16], était une étude phase III s'étant déroulée entre décembre 2009 et novembre 2012, et ayant comparé le LCZ 696 à l'enalapril chez les patients présentant une IC FER.

Les patients bénéficiaient d'un traitement optimal de l'IC associant un bloqueur du SRAA, un bêtabloquant et un antagoniste de l'aldostérone et devaient être symptomatiques malgré cette thérapeutique, c'est-à-dire présenter une classe NYHA \geq II et avoir une FEVG \leq 40% (modifié à \leq 35 % par amendement au protocole en Décembre 2010).

La phase de « Run-in » durant laquelle les patients recevaient une dose d'enalapril de 10 mg 2 fois par jour durant 2 semaines. Si le traitement était bien toléré, l'enalapril était remplacé par le LCZ 696 pendant 4 à 6 semaines à la dose initiale de 200 mg par jour jusqu'à la dose cible de 400 mg par jour. Durant la phase de « Run-in » plus de 10% des patients auront présentés un effet indésirable nécessitant leur exclusion de l'étude, au totale près de 20% des patients n'auront pas atteints la phase de randomisation. Au cours de cette dernière phase les patients étaient randomisés soit dans le groupe LCZ 696 soit dans le groupe enalapril.

Cette étude montrait une réduction du risque de survenue du critère principal (mortalité cardiovasculaire et ré-hospitalisation pour IC) de 20% dans le groupe LCZ 696 par rapport au groupe Enalapril. Le risque de mortalité toutes causes était réduit de près de 20% en faveur du LCZ 696.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés[16] chez les patients traités par LCZ 696 pendant le suivi ont été l'hypotension artérielle symptomatique (14% des patients), l'apparition d'une toux (11,3%), l'hyperkaliémie (4,3%) et l'altération de la fonction rénale (3,3). Ces effets indésirables conduisaient à un nombre d'arrêt du traitement significativement moins important dans le groupe LCZ 696 que dans le groupe enalapril. Les effets bénéfiques apportés par le LCZ 696 ne s'accompagnaient pas d'un plus grand nombre d'effets indésirables comparativement au traitement par enalapril.



Une étude dérivée de PARADIGM-HF établissait une supériorité du LCZ 696 par rapport aux IEC et aux ARA 2[58]. Ces résultats ont conduit à l'intégration du LCZ 696 dans la stratégie thérapeutique dans l'insuffisance à fraction d'éjection réduite.

II.2.3. Recommandations

A partir du mois d'avril 2015, le LCZ 696 a bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation avec pour indications : le traitement chez l'adulte de l'IC avec FEVG \leq 40 % symptomatique :

- De classe fonctionnelle NYHA II ayant présenté au moins 2 hospitalisations pour décompensation cardiaque dans l'année documentée par :
 - o Un NT-pro BNP \geq 300 pg/ml (ou BNP \geq 100 pg/ml)
 - o L'utilisation de diurétiques intraveineux.
- Ou de classe fonctionnelle NYHA III-IV.

Depuis 2016, le LCZ 696 (ou sacubitril/valsartan) a fait son entrée dans les recommandations Européennes et Américaines (figure 11) comme traitement de deuxième ligne. Et depuis Mai 2016 il bénéficie d'une AMM en France

Figure 11 : A/ Recommandations ESC 2016[1] B/ Recommandations ACC/AHA 2017[59]

A/

Inhibiteur de l'angiotensine et de la néprilysine		
Sacubitril/valsartan est recommandé en remplacement d'un IEC afin de réduire le risque d'hospitalisation pour IC et de décès chez les patients présentant une IC avec FEVG \leq 35% symptomatique malgré un traitement optimal comprenant un IEC, un bêtabloquant et un ARM	I	B

B/

Inhibiteurs de l'angiotensine et de la néprilysine		
Chez les patients présentant une IC à fraction d'éjection réduite, en classe II ou III de la NYHA qui tolèrent un IEC ou un ARA2, leur remplacement par un IRAN est recommandé afin de réduire la morbidité et la mortalité.	I	B

Légende : ARA2 (Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine), ARM (Antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes), FEVG (Fraction d'éjection ventriculaire gauche), IC (Insuffisance cardiaque), IEC (Inhibiteur de l'enzyme de conversion), IRAN (inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine), NYHA (New York Heart Association).



III. Rationnel de l'étude

L'ajout de l'inhibition de la néprilysine au blocage du SRAA analysée dans l'étude PARADIGM-HF, entraîne une amélioration de la morbi-mortalité dans ICFER, sans augmentation du taux d'effets indésirables. Cependant le schéma de l'étude excluait les patients ayant présentés des effets secondaires sérieux lors de la phase de run-in.

Le but de notre étude était d'étudier dans une population d'insuffisants cardiaque du Limousin (en « vie réelle »), l'impact du LCZ 696 sur les paramètres fonctionnels cliniques cardiaques, ainsi que sur la survenue d'effets indésirables.

De plus, l'étude PARADIGM-HF se concentrait uniquement que sur des données cliniques et biologiques. Il existe peu d'études s'étant intéressées aux modifications échographiques et morphologiques des cavités cardiaques chez patients traités par LCZ 696

Nous avons voulu savoir si l'amélioration de la morbi-mortalité constatée était médiée par une modification de la fonction systolique ou diastolique du ainsi que la morphologie du VG à l'échographie telles que décrites dans les études précliniques.

Par ailleurs, nous avons cherché à analyser l'impact d'une thérapie conjointe associant LCZ 696 et CRT sur les modifications échographiques, et sur la survenue d'effets indésirables par rapport à ces deux thérapies isolément.



Notre Etude



Objectifs de l'étude

I. Etude de la population LCZ 696

L'objectif principal de cette étude était de décrire l'effet de la thérapeutique par LCZ 696 sur la fonction systolique cardiaque chez des patients IC dans le Limousin.

Le critère de jugement primaire était la modification de la FEVG.

Les objectifs secondaires étaient l'analyse de l'effet du LCZ 696 sur :

- La symptomatologie fonctionnelle cardiaque,
- La géométrie des cavités gauches,
- La fonction ventriculaire droite,
- La tolérance au traitement

Les critères de jugements secondaires étaient :

- Le stade NYHA et l'épreuve d'effort avec mesure des échanges gazeux,
- Les paramètres morphologiques gauches :
 - o Le diamètre télédiastolique (DTD), le diamètre télésystolique (DTS), le volume télédiastolique(VTD) et le volume télésystolique (VTS) du VG,
 - o Le volume indexé de l'oreillette gauche (OG),
- La mesure du TAPSE et les PAPs,
- L'apparition d'effets secondaires et complications tels que :
 - o L'hypotension, l'hyperkaliémie, l'insuffisance rénale aigue, la toux, le prurit, l'apparition d'angioedème, la diminution de dose ou l'arrêt du traitement, ou tout autre effet indésirable imputable au traitement,
 - o La survenue d'un syndrome coronarien (SCA), d'un accident vasculaire cérébral (AVC), les ré-hospitalisations pour IC, l'apparition de fibrillation auriculaire (FA) et le décès toutes causes.



II. Etude cas-témoins

L'objectif principal était d'évaluer l'apport d'une thérapeutique combinée par LCZ 696 et CRT sur le plan de la fonction systolique cardiaque, en comparaison à une thérapie par LCZ 696 seul et CRT seul. Le critère de jugement primaire était la mesure de la FEVG.

Les objectifs secondaires étaient la description de l'effet de l'association LCZ 696 - CRT sur :

- La classe fonctionnelle de l'insuffisance cardiaque,
- La géométrie des cavités gauche,
- La tolérance au traitement médicamenteux,

Les critères de jugements secondaires étaient :

- Le stade NYHA,
- Les volumes télédiastoliques et télésystoliques du VG,
- L'apparition d'effets secondaires et complications tels que :
 - o L'hypotension, l'hyperkaliémie, l'insuffisance rénale aigue, la toux, le prurit, l'apparition d'angioedème, la diminution de dose ou l'arrêt du traitement, ou tout autre effet indésirable imputable au traitement,
 - o La survenue d'un SC), d'un AVC, les ré-hospitalisations pour IC, l'apparition de FA et le décès toutes causes.



Matériel et Méthodes

I. Schéma de l'étude

Notre travail a consisté en une étude observationnelle, rétrospective et multicentrique, et en une étude en cas-témoins.

II. Base de données

II.1. Critères d'inclusion

Tous les patients traités par LCZ 696 entre novembre 2015 et avril 2017 et retirant le traitement dans la pharmacie des établissements hospitaliers du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, du Centre Hospitalier (CH) Jacques Boutard (Saint-Yrieix-La-Perche), du CH Cœur de Corrèze (Tulle) et du CH Dubois (Brive-La-Gaillarde) étaient inclus.

II.2. Critères d'exclusion

Les patients pour lesquels nous ne disposions pas de données démographiques, cliniques et/ou échographiques à l'inclusion ont été exclus.

III. Cas-témoin

Nous avons réalisé une étude cas témoin comparant des patients appariés selon :

- Le sexe
- L'âge \pm 5 ans
- La FEVG \pm 5 %
- La présence d'une cardiopathie ischémique ou non ischémique.



Nous avons formé 3 groupes selon le schéma thérapeutique :

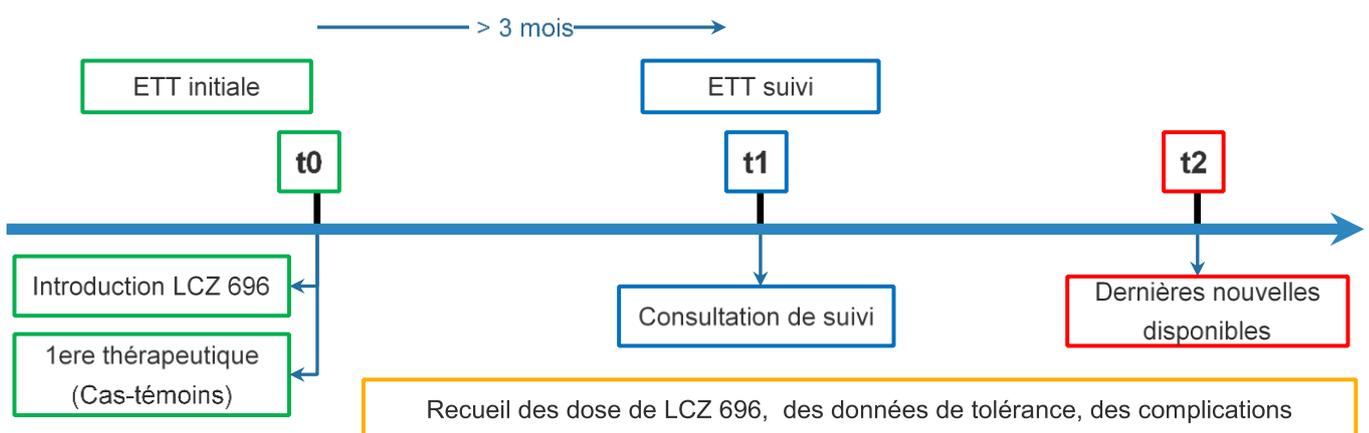
- Le groupe LCZ 696 - CRT comprenant les patients ayant bénéficiés de l'implantation d'un CRT et de l'introduction de LCZ 696 dans une période ≤ 1 an,
- Le groupe LCZ comprenant les patients traités par LCZ 696 sans antécédents d'implantation de CRT,
- Le groupe CRT comprenant les patients ayant bénéficiés de l'implantation d'un CRT avec DAI (CRT-D) ou un CRT Pacemaker (CRT-P).

Les données de CRT étaient issues d'une base de données recueillant exhaustivement les patients ayant bénéficié de la pose d'un CRT (D ou P) entre janvier 2015 et avril 2017, élaborée à partir des données d'inventaire du bloc de rythmologie ainsi que les données d'implantation issues du logiciel Cardioreport.

Les patients devaient avoir bénéficié d'une échocardiographie à l'instauration de la première thérapeutique et lors du suivi après au moins 3 mois de thérapeutique.

IV. Données recueillies

Figure 12 : Devis temporel de l'étude



Légende : ETT (Echographie transthoracique).

IV.1. Démographiques et cliniques

Les données d'identification nous étaient fournies par les pharmacies de ces hôpitaux en accord avec le pharmacien responsable et le chef de service de Cardiologie de l'établissement concerné.

Nous avons relevé à t0 les données comme l'âge, le sexe, le poids, la taille, l'Indice de masse corporelle (IMC, calculé selon la formule $IMC = \text{poids}/\text{taille}^2$), la présence de surpoids (définis par un $IMC \geq 25$), la présence de facteurs de risque cardiovasculaire comme l'hypertension artérielle (HTA), les dyslipidémies, le tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans, la présence de diabète, un antécédent d'AVC étaient également notés.

La présence d'une cardiopathie ischémique était mentionnée et définie par un antécédent de SCA, et/ou des lésions coronaires expliquant l'atteinte de la fonction systolique, et/ou la présence à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque de lésions évocatrices d'ischémie myocardique.

La classe fonctionnelle (NYHA) était mentionnée à t0 et à t1. L'indication de la mise en route du traitement par LCZ 696 était définie par :

- Une dyspnée résistante,
- Deux hospitalisations ou plus pour insuffisance cardiaque dans l'année,
- Une intolérance aux IEC.

Les tensions artérielles systoliques et diastoliques étaient reportées à t0 et t1.

IV.2. Données pharmacologiques

Les traitements de l'IC tels que les diurétiques de l'anse et leur dosage, la prise antérieure d'IEC ou ARA2, les bêtabloquants et les ARM étaient recensés à la mise en route du traitement et au cours de la consultation de suivi.

La dose de LCZ 696 était reportée à t0, t1 et t2, de même que les notions d'arrêt ou diminution de traitement ainsi que leur délai par rapport à t0.



IV.3. Données biologiques

Étaient renseignés, à t0 et à t1, si disponible le taux de peptides natriurétiques (BNP et/ou NT-pro BNP), la créatininémie, la clairance de la créatininémie (Clcr) selon Cockcroft calculée si non disponible selon la formule : $Clcr = (k \times \text{poids} \times (140 - \text{Age}) / \text{créatininémie})$ où $k = 1,04$ chez les femmes, $1,23$ chez les hommes ainsi que la kaliémie.

IV.4. Données électrocardiographiques

La présence d'un rythme sinusal, ou fibrillation atriale étaient relevés à t0 et à t1

IV.5. Données échocardiographiques

Les données d'échographies étaient extraites des rapports d'échographies disponibles sur les logiciels Cardioreport pour le CHU de Limoges et Nautilus pour le CH Brive.

Les données étaient extraites des échocardiographes Vivid pour le CH de Tulle et Philips à Saint-Yrieix.

Les données présentes sur les courriers de consultations et comptes rendus d'hospitalisation complétaient ce recueil.

Étaient relevés à t0 et à t1 si disponibles, les diamètres et volumes télésystoliques et télédiastoliques, la FEVG en Simpson biplan.

De même que les dimensions et volume de l'OG, les vitesses de l'onde E, de l'onde A, le rapport E/A, le temps de décélération de l'onde E, les vitesses de l'onde e' latérale, le ratio E/e' latéral, le TAPSE et la PAPs.



IV.6. Données de pharmacovigilance

Nous avons reporté les effets indésirables décrits aux cours des différentes consultations et/ou des hospitalisations, tels que les épisodes d'hypotensions définis par une tension artérielle systolique (TAS) <90 mmHg (orthostatique ou non), l'insuffisance rénale aigue, la présence d'une hyperkaliémie, d'un prurit, d'une toux, l'apparition d'un angioœdème, la présence de troubles mnésiques ainsi que tout effet indésirable plus rare.

Les complications cardiovasculaires tels que la survenue d'un accident vasculaire cérébral, d'une fibrillation auriculaire, d'un syndrome coronarien aigu, d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque ainsi que leur délai par rapport à la première thérapeutique étaient significatives.

Les données de pharmacovigilance étaient recueillies jusqu'à t2.

V. Analyse statistique

Les variables quantitatives continues sont exprimées par la valeur de leur moyenne \pm écarts types. Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et pourcentage par rapport à la population.

Les variables sont comparées entre elles à l'aide du logiciel XLSTAT (Addinsoft. 2017. XLSTAT 2016: Data Analysis and Statistical Solution for Microsoft Excel. Paris, France (2017). Les variables quantitatives sont comparées en utilisant un test t de Student, les variables qualitatives par un test du Khi-2.

Les variables du cas-témoins comparant, le groupe LCZ 696 - CRT est comparé au groupe LCZ 696 et au groupe CRT, sont comparées en utilisant le logiciel SPSS, V23, IBM, Chicago, IL, US. Les variables quantitatives sont comparées en utilisant un test t pour les données appariées et les variables qualitatives par un test de McNemar.



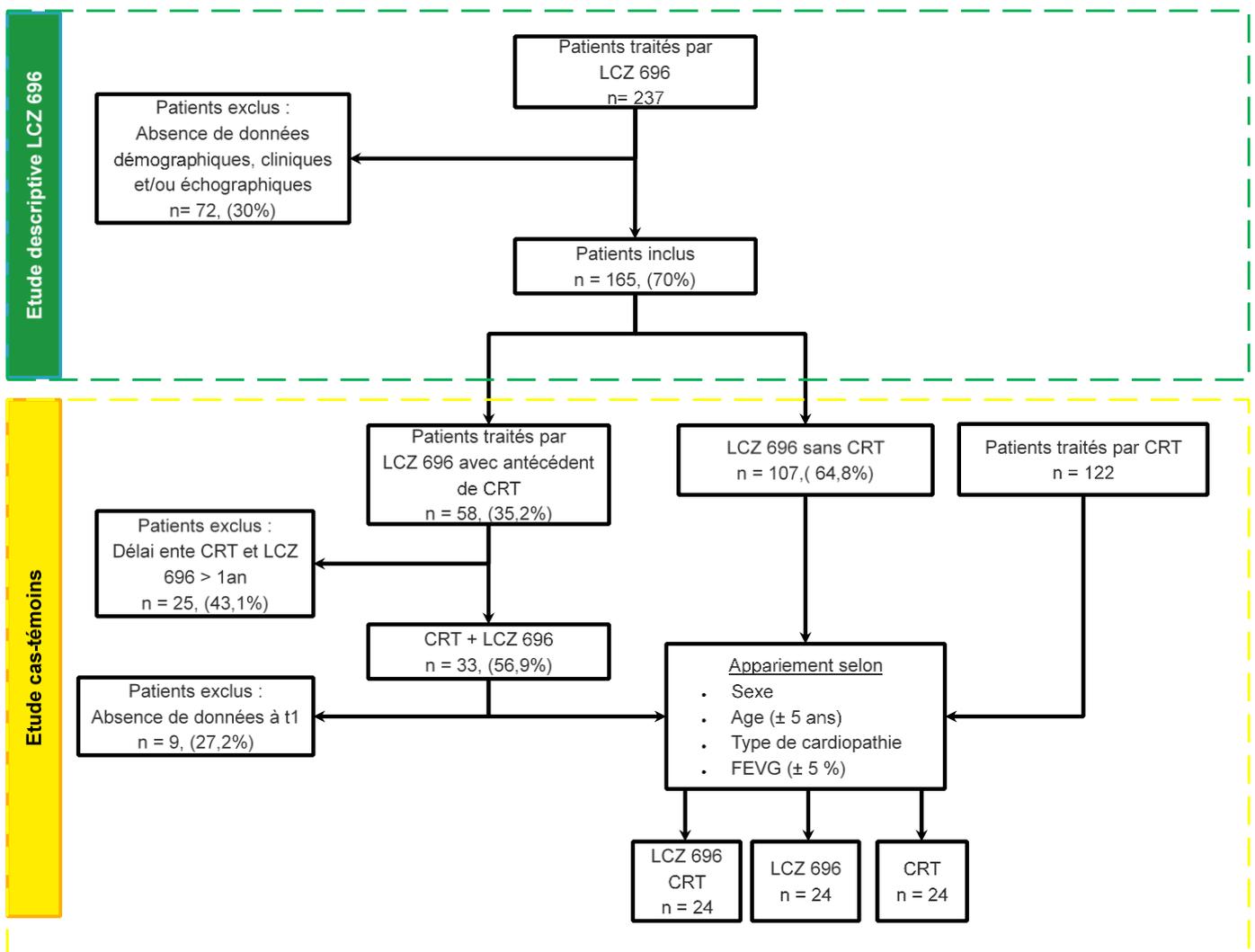
Résultats

I. Population entière

I.1. Données démographiques et cliniques

Entre novembre 2015 et avril 2017, 237 patients ont été identifiés comme traités par LCZ 696, 72 patients ont été exclus en raison du manque de données (Figure 12).

Figure 13 : Logigramme descriptif de l'étude



Légende : CRT (Cardiac resynchronisation therapy), CRT-D (Cardiac resynchronisation therapy-defibrillator), CRT-P (Cardiac resynchronisation therapy-pacemaker), FEVG (fraction d'éjection ventriculaire gauche).



L'âge moyen dans la population traitée par LCZ 696 était de 70,9±11,6 ans, 80% (n=132) des patients étaient des hommes et 58,7% (n=97) étaient porteur d'une cardiomyopathie ischémique.

Les patients exclus étaient majoritairement des hommes dans une proportion comparable à notre population (79,1% vs 80% p =0,976), ils étaient plus vieux que les patients de la population étudiée (73,7±10 ans vs 70,9±11,6 ans, p =0,041).

D'un point de vue clinique la classe NYHA était connue chez 128 patients, 31,2% (n= 40) et 64,9% (n=83) des patients étaient respectivement en classe II et III de la NYHA.

Les indications initiales de la mise sous traitement étaient celles recommandées par l'ATU, on retrouvait ainsi chez 92% (n=148) des patients une dyspnée résistante, une intolérance aux IEC chez 6,8% (n=11) des patients et 29,8% (n=48) des patients avaient été hospitalisés plus de 2 fois dans l'année.

L'association d'une FEVG ≤ 35%, d'une dyspnée résistante et d'une triple thérapie par IEC (ou ARA2) et bêtabloquants et antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes (soit la classe I des recommandations actuelle) était présente chez 40% des patients (n =66).

La dose journalière moyenne de LCZ 696 à t0 était de 128,5±45,1mg, 71,5% (n=118) patients ont bénéficié de la plus faible dose 100 mg/ jour à t0 et 28,5% (n=47) ont bénéficié de la dose intermédiaire de 200mg/jour.



I.2. Comparaison à l'étude Paradigm-HF

Les données à l'introduction dans la population ont été comparées aux données des patients du groupe LCZ 696 de l'étude Paradigm-HF (tableau 2).

Les patients de notre étude étaient plus âgés avec un âge moyen à $70,9 \pm 11,6$ ans contre $63,8 \pm 11,5$ ans ($p < 0,0001$).

A l'exception d'un nombre d'antécédents d'AVC plus faible dans l'étude Paradigm-HF (8,5% vs 13,4%, $p=0,03$), il n'existait pas de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne les facteurs de risque cardiovasculaires.

Les patients de l'étude Paradigm-HF étaient moins dyspnéiques que les patients de notre étude, caractérisés par une plus grande fréquence de patients en classe II de la NYHA (71,6% vs 31,2% $p < 0,0001$), qu'en classe III (23,1% vs 64,9% $p < 0,0001$).

La fonction rénale à l'introduction était significativement plus altérée dans notre population, matérialisé par une créatininémie plus élevée ($110 \pm 34,9$ $\mu\text{mol/L}$ vs $99,4 \pm 26,4$ $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,0001$).

Le nombre de patient bénéficiant d'un CRT était significativement plus important dans notre étude que dans l'étude PARADIGM-HF



Tableau 2 : Comparaison des données démographiques, cliniques et thérapeutiques initiales aux données de l'étude PARADIGM-HF

Variable	n	Population Limousin n = 165	Paradigm-HF n = 4187	p
Données démographiques				
Age, années	165	70,9±11,6	63,8±11,5	< 0,0001
Sexe masculin, n (%)	165	132 (80%)	3308 (79%)	0,758
Facteurs de risque cardiovasculaires				
IMC, kg/m ²	165	27,4±5,3	28,1±5,5	0,108
Surpoids, n (%)	165	112 (67,8%)	-	-
HTA, n (%)	165	106 (64,2%)	2969 (70,9%)	0,065
Dyslipidémie, n (%)	165	75 (45,4%)	-	-
Tabagisme, n (%)	165	31 (18,8%)	-	-
Diabète, n (%)	165	50 (30,3%)	1451 (34,7%)	0,245
AVC, n (%)	164	22(13,4%)	355 (8,5%)	0,03
CMI, n (%)	165	97 (58,7%)	2506 (59,9%)	0,785
Comorbidités				
AC/FA, n (%)	165	67 (40,6%)	1517 (36,2%)	0,252
BPCO, n (%)	165	15 (9,1%)	-	-
AOMI, n (%)	165	21 (12,7%)	-	-
Données Cliniques				
Classe Fonctionnelle NYHA	128			
I, n (%)		0	180 (4,3%)	0,007
II, n (%)		40 (31,2%)	2998 (71,6%)	< 0,0001
III, n (%)		83 (64,9%)	969 (23,1%)	< 0,0001
IV, n (%)		5 (3,9%)	7 (0,2%)	< 0,0001
PAs, mmHg	73	126,1±19,8	122±15	0,021
Traitements à t0				
Diurétiques, n (%)	162	140 (87%)	3363 (80,3%)	0,054
Dose diurétique de l'anse, mg	161	105,8±143,7	-	-
IEC/ARA2, n (%)	162	148 (91,9%)	4187 (100%)	< 0,0001
Bêtabloqueurs, n (%)	162	141 (87,5%)	3899 (93,1%)	< 0,0001
Anti aldostérone, n (%)	161	87 (54%)	2271 (54,2%)	0,893
CRT	165	58 (35,1%)	292 (7%)	< 0,0001
DAI	165	25 (15,2%)	623 (14,9%)	0,923
Données Biologiques				
Créatininémie, µmol/L	73	110±34,9	99,4±26,4	< 0,0001
Kaliémie, meq/L	29	4,4±0,48	-	-

Légende : AC/FA (Fibrillation Auriculaire), AOMI (Artériopathie oblitérante des membres inférieurs), ARA2 (Antagoniste des récepteurs de l'Angiotensine 2) AVC (Accident vasculaire cérébral), BPCO (Bronchopneumopathie chronique obstructive), CRT (Cardiac resynchronisation therapy), CMI (Cardiopathie ischémique), DAI (Défibrillateur automatique implantable), HTA (Hypertension artérielle), IEC (Inhibiteur de l'Enzyme de conversion), IMC (Indice de masse corporelle), NYHA (New York Heart Association), PAs (Pression artérielle systolique).

I.3 Evolution sous LCZ 696

I.3.1 Données cliniques

Le délai moyen entre l'introduction du LCZ 696 (t0) et la consultation de suivi t1 était de 6,5±3 mois.

Les données de suivi de la classe NYHA étaient disponibles chez 128 patients, l'évolution des stades NYHA est représentée sur la figure 13. La médiane du stade NYHA s'améliorait significativement entre t0 et t1 (3 | 2 ;3 | vs 2 | 2 ;2 | p< 0,0001).

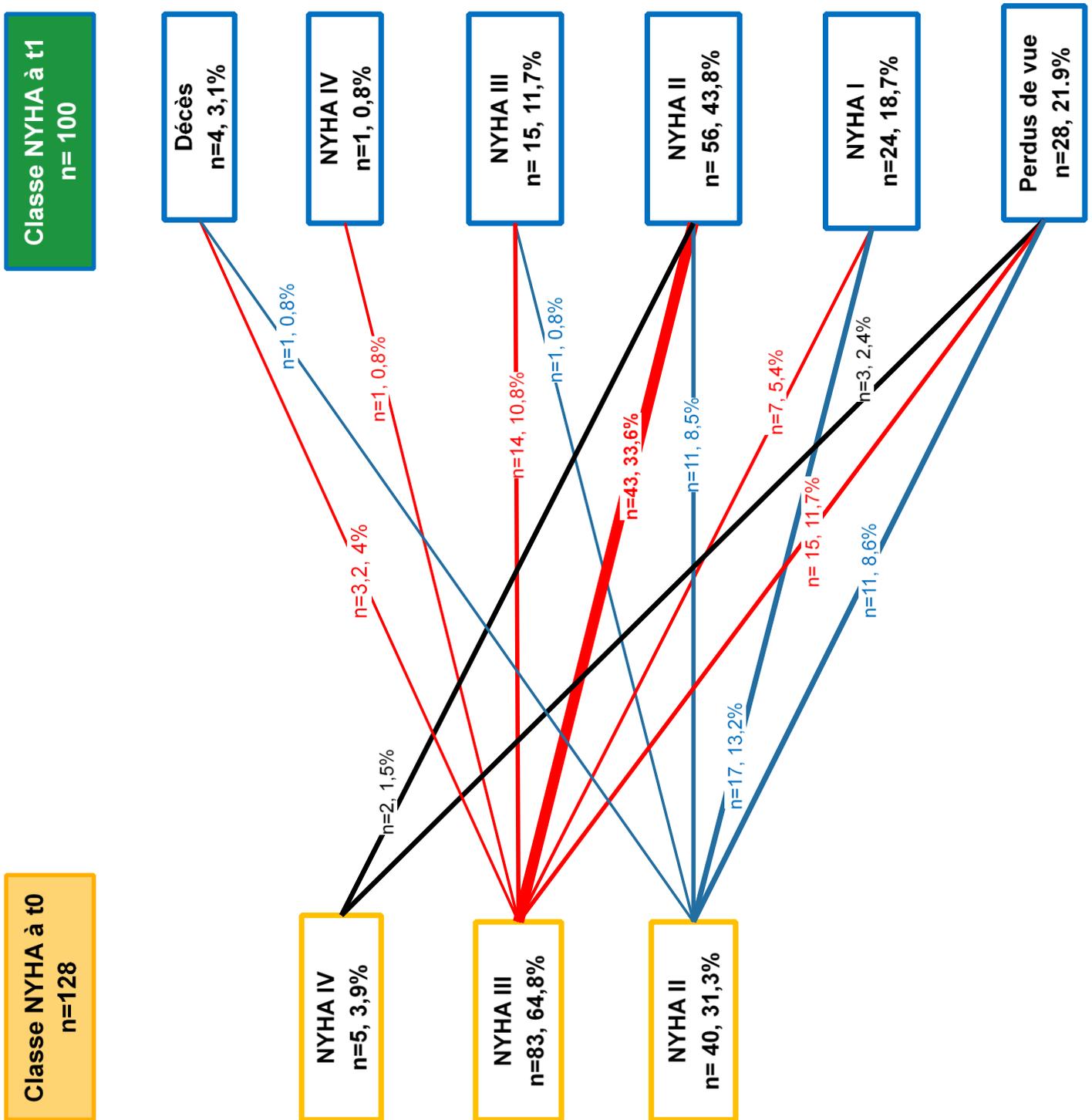
Pour 24 patients nous disposions de données concernant l'épreuve d'effort avec mesure des échanges gazeux, chez 3 de ces patients les données de la VECO2 étaient non renseignées.

Il n'existait pas différences significatives en ce qui concernait le seuil de VO2 max (15,1±4,4 mL/kg/min vs 14,9±mL/kg/min, p =0,7) et la pente VECO2 (43,8±8,3 vs. 44,1±14,5, p=0,9).

La charge maximale atteinte en Watt s'améliorait significativement sous traitement de 86±26,7 Watts jusqu'à 98,2±31,5 Watts, p=0,009.



Figure 14 : Evolution des classes NYHA sous LCZ 696



Légende: NYHA (New York Heart Association).



I.3.2. Thérapeutique et complications

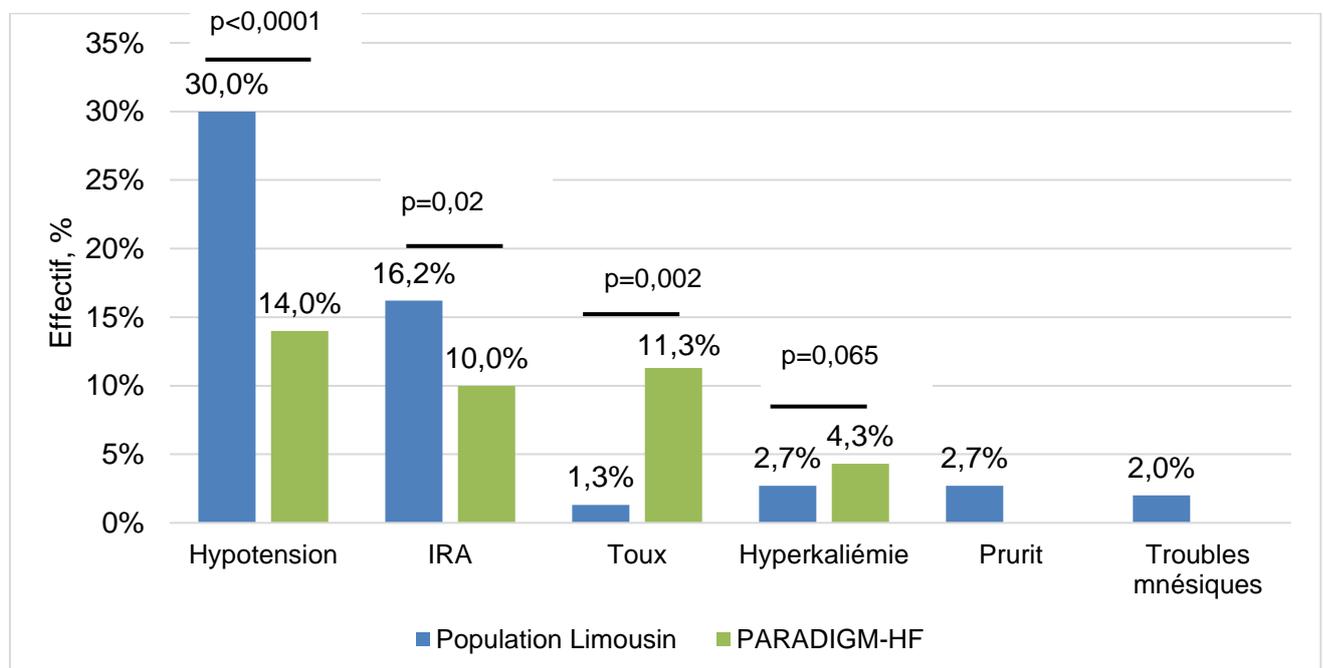
Dans la population, le délai moyen de suivi, entre t0 et t2 était de 9,7±4,7 mois.

La dose journalière moyenne de LCZ 696 à t2 était de 210±157mg. Les doses de 100 mg, 200 mg et 400 mg étaient dispensées respectivement chez 17,5% (n=18), 25% (n=40) et 35,6% (n=57) des patients. Le traitement était arrêté chez 21,9% (n=35) patients et 10,7% (n=16) ont bénéficié d'une diminution de dose.

On constatait 11,5% (n=19) de patients perdus de vue. Les données de suivi étaient disponibles chez 146 patients. Parmi ces patients 75,3% (n=110) auront présenté au moins un effet indésirable, ce résultat est comparable aux données de l'étude PARADIGM qui retrouvait un taux d'effets indésirable de 81,3% (p=0,105).

La figure 17 montre les principaux effets indésirables rencontrés au cours du suivi sous traitement.

Figure 15 : Répartition des principaux effets indésirables sous LCZ 696.



Légende : IRA (insuffisance rénale Aigue).

Les patients ayant présenté des épisodes hypotensifs étaient principalement des hommes (82%, n=37) et avaient un âge supérieur à ceux ne présentant pas d'hypotension ($74,1 \pm 9,3$ ans vs $69,89 \pm 11,8$ ans, $p = 0,035$), leur FEVG à t1 était significativement plus faible par rapport aux patients ne présentant pas d'hypotension ($33,6 \pm 9,7$ vs. $38,4 \pm 10,8$, $p = 0,019$), non différente à t0. Si l'on divise la période d'inclusion en 2 sous période égales de 9 mois (Avant et après septembre 2016), il existe un nombre plus élevé d'hypotension chez les patients ayant été inclus avant septembre 2016 (60% vs. 42%, $p=0,042$)

Les patients présentant une insuffisance rénale aigüe (IRA) étaient significativement plus vieux que ceux qui n'en présentaient pas ($77,5 \pm 8,5$ vs. $70 \pm 11,3$ ans, $p = 0,002$), les autres données étaient comparables entre les groupes.

Au cours du suivi il a été constaté un taux de ré-hospitalisations dans la population significativement plus élevé que celui observé dans PARADIGM-HF (24 % vs. 12 % $p < 0,0001$), il existait au contraire un nombre plus faible de décès dans notre étude (8,6% vs. 16,9%, $p = 0,007$).

Le délai moyen entre t0 et la survenue du premier évènement cardiovasculaire (défini soit par l'apparition d'une FA, la survenue d'un AVC, d'un SCA, ou une ré-hospitalisation pour IC) était de $4,6 \pm 3,4$ mois. Un AVC est survenu chez 3 patients, un SCA chez 1 patients. Un seul cas de suspicion d'angioedème a été décrit motivant l'arrêt chez ce patient du traitement par LCZ 696, entraînant la régression de la symptomatologie.

Trois patients auront présenté des troubles mnésiques (1 nouveau diagnostique, 2 aggravations rapide d'une pathologie préexistante).

Chez 2 patients ont été constatés des brûlures buccales accompagnées d'une agueusie persistante malgré l'arrêt de la thérapeutique, ces manifestations ont été rapportées par une déclaration de pharmacovigilance. Un patient a présenté des douleurs des membres a type de douleurs neuropathiques. Deux patients ont présenté des manifestations digestives a type de gastralgie, accompagnées pour 1 patient d'une hémorragie digestive.



III.1.1. Données échographiques

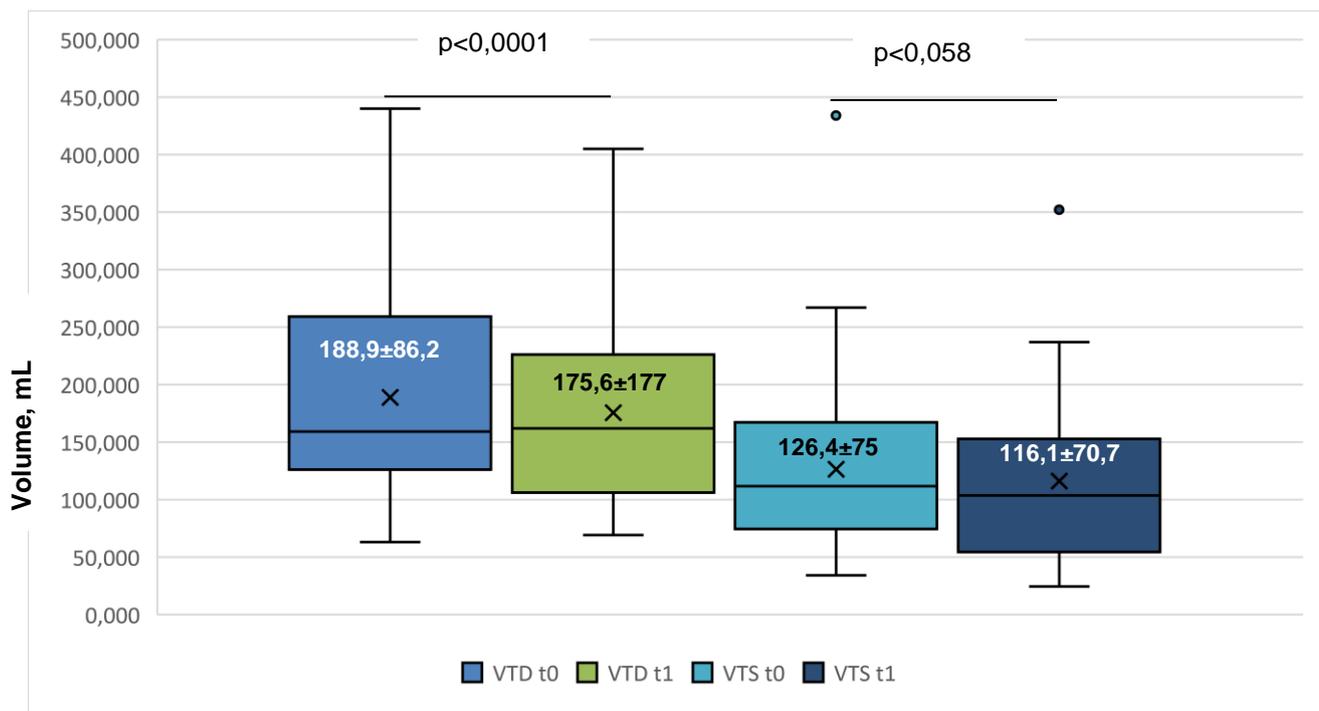
Les données échographiques entre t0 et t1 étaient disponibles 72,1% (n=119) patients.

L'échographie initiale était nécessairement réalisée avant le t0, le délai moyen entre l'échographie initiale et le t0 du LCZ 696 était en moyenne de $1,8 \pm 3,6$ mois. Le délai moyen entre l'échographie initiale et l'échographe de suivi à t1 était de $8,6 \pm 5,2$ mois.

Il n'existait pas de modifications au niveau des diamètres télésystoliques ($52,9 \pm 11$ mm vs. $53,7 \pm 12,4$ mm, $p=0,646$) et télédiastoliques ($62,9 \pm 10,6$ mm vs. $62,4 \pm 11,7$ mm, $p=0,643$).

On notait une diminution significative du volume télédiastolique, ainsi qu'une tendance, mais non significative, à la diminution du volume télésystolique, tel que rapporté figure 16.

Figure 16 : Evolution des volumes ventriculaires gauches



X : moyenne en mL ± écart-type

Légende : VTD (Volume télédiastolique), VTS (Volume télésystolique).

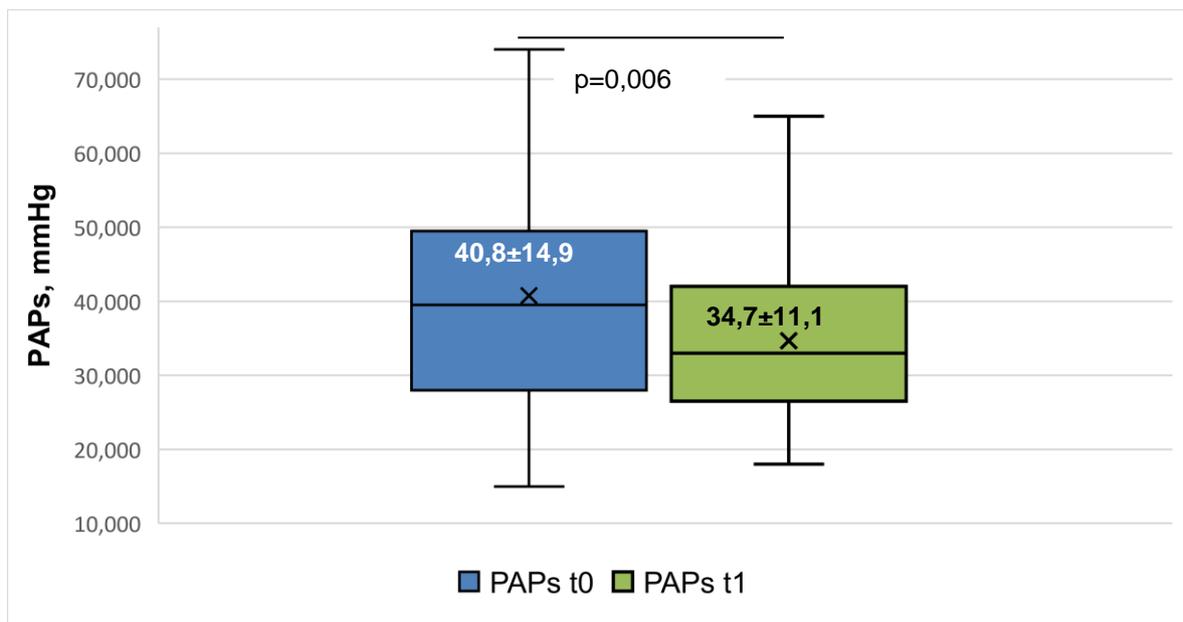
Le diamètre de l'OG ne variait pas significativement ($48,3 \pm 9$ mm vs. $47,9 \pm 5,8$ mm, $p=0,819$), le volume indexé de l'OG présentait quant à lui une tendance à la diminution de $47,8 \pm 32,8$ mL/m² à $43 \pm 22,2$ mL/m² $p=0,068$.

Les paramètres de fonction diastolique n'étaient pas significativement modifiés, le rapport E/A variait de $1,4 \pm 1,1$ à $1,8 \pm 1,8$, $p=0,258$, et la vitesse de l'onde Ea latérale variait de $12 \pm 6,7$ cm/s à $10,1 \pm 4,4$ cm/s, $p=0,267$.

On ne retrouvait également pas de modifications significatives concernant la fonction systolique longitudinale du ventricule droit estimée par le TAPSE : $17,9 \pm 5$ cm vs. $18,1 \pm 4,3$, $p=0,835$.

Il existait une diminution significative de la PAPs, les données sont rapportées figure 17

Figure 17 : Evolution de la pression artérielle pulmonaire systolique



X : moyenne en mmHg \pm écart-type

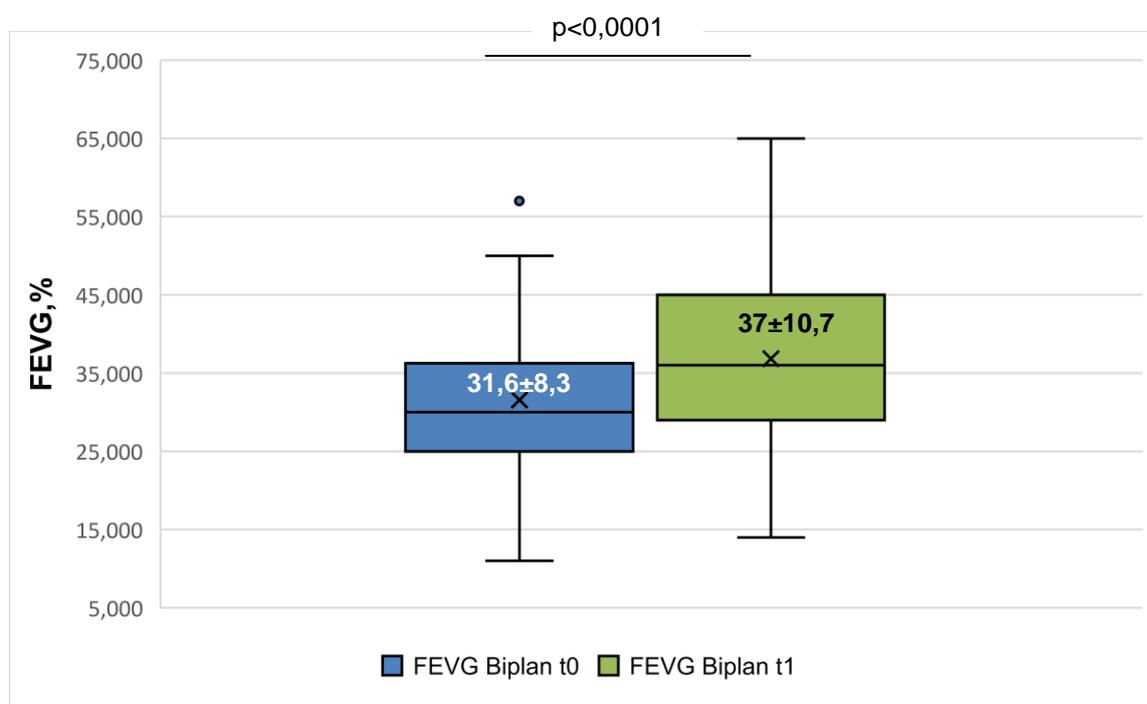
Légende : PAPs (Pression artérielle pulmonaire systolique).



Dans la population de l'étude nous retrouvons chez 119 patients des données échographiques comprenant la FEVG à t0 et à t1. La FEVG s'améliorait significativement entre t0 et t1, avec un gain moyen en Simpson biplan de $5,4 \pm 8,5\%$, $p < 0,0001$.

Parmi ces patients 70,5% (n=84) présentaient une amélioration de la FEVG entre t0 et t1 (figure 18), cette réponse était corrélée à une diminution du stade de la NYHA chez 41% (n=49) des patients.

Figure 18: Evolution de la Fraction d'éjection ventriculaire gauche



X : moyenne en % ± écart-type

Légende : FEVG (Fraction d'éjection ventriculaire gauche).

I.3.4. Composantes de la modification de la FEVG

Dans la population des patients bénéficiant d'une ETT, 32,7% (n=39) des patients présentaient un gain de FEVG $\geq 10\%$, cette réponse était corrélée à une diminution du stade de la NYHA entre t0 et t1 pour 4% (n=5) des patients.

Le tableau 3 compare les données entre ce groupe de bon répondeurs et les autres patients.



Tableau 3 : Comparaison des données cliniques, échographiques et thérapeutiques.

Variable	Variation* FE<10% N = 80	Variation* FE ≥10% N=39	p
Données démographiques			
Age, années	71,3±10,3	67,9±11,8	0,317
Sexe masculin, n (%)	68 (85%)	31 (79,5%)	0,548
Facteurs de risque cardiovasculaires			
IMC, kg/m ²	28,1±5,8	27,8±4,7	0,734
Surpoids, n (%)	51 (63,8%)	29 (76%)	0,148
HTA, n (%)	56 (70%)	20 (52,6%)	0,081
Dyslipidémie, n (%)	43 (53,7%)	15 (39,5%)	0,166
Tabagisme, n (%)	14 (17%)	10 (26,3%)	0,252
Diabète, n (%)	27 (33,7%)	9 (23,7%)	0,285
AVC, n (%)	6 (7,5%)	10 (26%)	0,0005
CMI, n (%)	53 (66,2%)	21 (53,8%)	0,221
Comorbidités			
AC/FA, n (%)	28 (35%)	14 (36,8%)	0,809
BPCO, n (%)	10 (12,5%)	2 (5,3%)	0,232
Traitements à t0			
Diurétiques, n (%)	72 (90%)	30 (80%)	0,148
Dose diurétique de l'anse, mg	115±163	95±128	0,502
IEC/ARA2, n (%)	77 (96%)	34 (89,5%)	0,21
Bêtabloqueurs, n (%)	69 (86,2%)	37 (97,4%)	0,062
Anti aldostérone, n (%)	46 (58,2%)	23 (60%)	0,813
CRT, n (%)	27 (33,7%)	16 (41%)	0,41
DAI, n (%)	15 (18,5%)	6 (15,4%)	0,679
LCZ 696			
Dose moyenne à t0, mg	133±47	128±46	0,575
Dose moyenne à t1, mg	207±148	259±138	0,07
Durée moyenne t0-t1, mois	6,6±3	7,1±3,8	0,375
Arrêt du traitement, n (%)	22 (27,8%)	3 (7,9%)	0,014
Données échographiques à t0			
VTD, mL	198,6±90,2	155,5±67,3	0,110
VTS, mL	133,24±79,7	106,3±53,9	0,249
Volume OG, ml/m ²	42±16,8	53,7±44	0,171
Rapport E/A	1,85±1,84	1,6±0,97	0,681
Ea lat., cm/s	12,1±6,9	12,1±4,7	0,976
FEVG, %	32,5±8,1	29,8±8,6	0,095
PAPs, mmHg	41,7±15	35±9,4	0,079
Données échographiques à t1			
VTD, mL	186,1±79	130,5±57,5	0,002
VTS, mL	129,7±70,6	76,7±43,2	0,01
Volume OG, ml/m ²	42±29	47±21	0,171
Rapport E/A	1,23±0,94	1,7±1,6	0,276

* Variations calculées par la différence des FEVG à t1 moins celles à t0.

Légende : AC/FA (Fibrillation Auriculaire), ARA2 (Antagoniste des récepteurs de l'Angiotensine 2) AVC (Accident vasculaire cérébral), BPCO (Bronchopneumopathie chronique obstructive), CRT (Cardiac resynchronisation therapy), CMI (Cardiopathie ischémique), DAI (Défibrillateur automatique Implantable), HTA (Hypertension artérielle), IEC (Inhibiteur de l'Enzyme de conversion), IMC (Indice de masse corporelle), NYHA (New York Heart Association), PAs (Pression artérielle systolique).

II. Cas-témoins

II.1. Données démographiques et cliniques

Les données démographiques et cliniques à l'introduction des thérapeutiques sont reportées dans le tableau 4. Brièvement outre le sexe l'âge et la FEVG qui étaient les critères d'appariement les caractéristiques des patients étaient semblables entre les 3 groupes.

Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques initiales entre les 3 groupes.

Variable	Population n=72	LCZ 696-CRT n=24	LCZ 696 n=24	p*	CRT n=24	p§
Données démographiques						
Age, années	71,5±9,1	71,7±8,6	70,5±9,7	0,661	72,2±9,2	0,843
Sexe masculin, n (%)	66 (91,7%)	22 (91,7%)	22 (91,7%)	1	22 (91,7%)	1
Facteurs de risque cardiovasculaires						
IMC, kg/m ²	27,5±5,1	26,7±4,2	28,1±6	0,348	27,7±9,2	0,445
Surpoids, n (%)	51 (70%)	15 (62,5%)	18 (75%)	0,35	18 (75%)	0,35
HTA, n (%)	44 (61,1%)	14 (58,3%)	15 (62,5%)	0,768	15 (62,5%)	0,768
Dyslipidémie, n (%)	36 (50%)	13 (54,2%)	10 (41,7%)	0,386	13 (54,2%)	1
Tabagisme, n (%)	14 (19,4%)	8 (33,3%)	5 (20,8%)	0,33	1 (4,2%)	0,01
Diabète, n (%)	22 (30,6%)	10 (41,7%)	6 (25%)	0,221	6 (25%)	0,221
AVC, n (%)	10 (13,9%)	3 (12,5%)	5 (20,8%)	0,439	2 (8,3%)	0,637
CMI, n (%)	48 (66,7%)	16 (66,7%)	16 (66,7%)	1	16 (66,7%)	1
Comorbidités						
AC/FA, n (%)	25 (34,7%)	9 (37,5%)	9 (37,5%)	1	7 (29,2%)	0,54
BPCO, n (%)	9 (12,5%)	4 (16,7%)	2 (8,3%)	0,383	3 (12,5%)	0,683
AOMI, n (%)	11 (15,3%)	4 (16,7%)	4 (16,7%)	1	3 (12,5%)	0,683
NYHA						
I, n (%)	1 (1,7%)	0	0	0,169	1 (4,5%)	0,230
II, n (%)	18 (30,5%)	4 (20%)	7 (41,2%)	-	7 (31,8%)	-
III, n (%)	37 (62,7%)	16 (80%)	9 (52,9%)	-	12 (54,5%)	-
IV, n (%)	3 (5,1%)	0	1 (5,9%)	-	2 (9,1%)	-
Traitements à t0						
Diurétiques, n (%)	60 (83,3%)	19 (79,2%)	22 (91,7%)	0,121	19 (79,2%)	0,731
Dose diurétique de l'anse, mg	97,8±138,2	109,5±164,1	94±135	0,391	90±116,5	0,619
IEC/ARA2, n (%)	63 (87,5%)	23 (95,8%)	21 (87,5%)	0,364	19 (79,2%)	0,143
Bêtabloqueurs, n (%)	68 (94,4%)	23 (95,8%)	23 (95,8%)	1	22 (91,7%)	0,551
Anti aldostérone, n (%)	45 (63,4%)	16 (66,7%)	14 (60,9%)	0,679	15 (62,5%)	0,763
Données Biologiques						
ClCr, ml/min	63,84±25,5	71,8±20,8	65,2±30,7	0,285	52,6±20,4	0,033
Kaliémie, meq/L	4,4±0,5	4,3±0,3	4,5±0,45	0,269	4,4±0,7	0,601

p* LCZ 696 vs LCZ 696-CRT ; p§ CRT vs LCZ 696 CRT

Légende : AC/FA (Fibrillation Auriculaire), AOMI (Artériopathie oblitérante des membres inférieurs), ARA2 (Antagoniste des récepteurs de l'Angiotensine 2), AVC (Accident vasculaire cérébral), BPCO (Bronchopneumopathie chronique obstructive), CMI (Cardiopathie ischémique), ClCr (Clairance de la créatininémie), HTA (Hypertension artérielle), IEC (Inhibiteur de l'Enzyme de conversion), IMC (Indice de masse corporelle), NYHA (New York Heart Association).

II.2 Thérapeutique et complications

Le délai moyen de suivi était comparable dans les groupes LCZ 696 - CRT et CRT, respectivement 15,7±1,3 et 17 ±7,7 mois, p= 0,364. La durée de suivi était significativement plus court dans le groupe LCZ 696 par rapport au groupe LCZ 696 - CRT, 9,9±5 vs. 15,7±1,3, p = 0,002.

Le tableau 5 reprend les principales données concernant les effets indésirables et les complications éventuelles.

Tableau 5 : Comparaison des effets indésirables et complications entre les groupes

Variable	Population n=72	LCZ 696-CRT n=24	LCZ 696 n=24	p*	CRT n=24	p§
Clinique						
Hypotension, n (%)	26 (36,1%)	11 (45,8%)	10 (41,7%)	0,771	5 (20,8%)	0,06
Insuffisance rénale Aigue, n (%)	10 (13,9%)	2 (8,3%)	4 (16,7%)	0,383	4 (16,7%)	0,383
Hyperkaliémie, n (%)	2 (2,8%)	2 (8,3%)	0	0,149	0	0,149
Prurit, n (%)	0	0	0	NR	0	NR
Toux, n (%)	0	0	0	NR	0	NR
Angioœdème, n (%)	1 (1,4%)	1 (4,2%)	0	0,312	0	0,312
Troubles mnésiques, n (%)	1 (1,4%)	0	1 (4,2%)	0,322	0	NR
Décès, n (%)	5 (6,9%)	0	2 (8,3%)	0,149	3 (12,5%)	0,07
Complications cardiovasculaires						
AVC, n (%)	0	0	0	NR	0	NR
SCA, n (%)	1 (1,4%)	0	0	NR	1 (4,5%)	0,301
AC/FA, n (%)	3 (4,2%)	0	0	NR	3 (13,6%)	0,06
Ré-hospitalisations pour IC, n (%)	14 (19,4%)	7 (30,4%)	4 (17,4%)	0,300	3 (12,5%)	0,202
Nombre de ré-hospitalisations	1 1 - 2	2 1 - 3	1 1 - 2	0,38	1 1 - 1,5	0,276
Délais avant 1 ^{ère} complication, mois	8,1±7,9	7±8	6±5,4	0,832	12,2±10	0,364
Complications liées aux CRT						
Déplacement de sonde, n (%)	3 (6,5%)	2 (8,7%)	-	-	1 (4,3%)	0,55
Infections, n (%)	2 (4,3%)	1 (4,3%)	-	-	1 (4,3%)	1
Réinterventions, n (%)	5 (10,9%)	2 (8,7%)	-	-	3 (13%)	0,636
Dissection sinus coronaire, n (%)	0	0	-	-	0	NR
Stimulation phrénique, n (%)	4 (8,7%)	2 (8,7%)	-	-	2 (8,7%)	1
Thérapeutique						
Arrêt du traitement, n (%)	10 (20,8%)	5 (20,8%)	5 (20,8%)	1	-	-
Diminution de dose, n (%)	8 (16,7%)	3 (12,5%)	5 (20,8%)	0,439	-	-
Délais t0-t2, mois	14,2±7,1	15,7±1,3	9,9±5	0,002	17±7,7	0,364

p* LCZ 696 vs LCZ 696-CRT ; p§ CRT vs LCZ 696 CRT

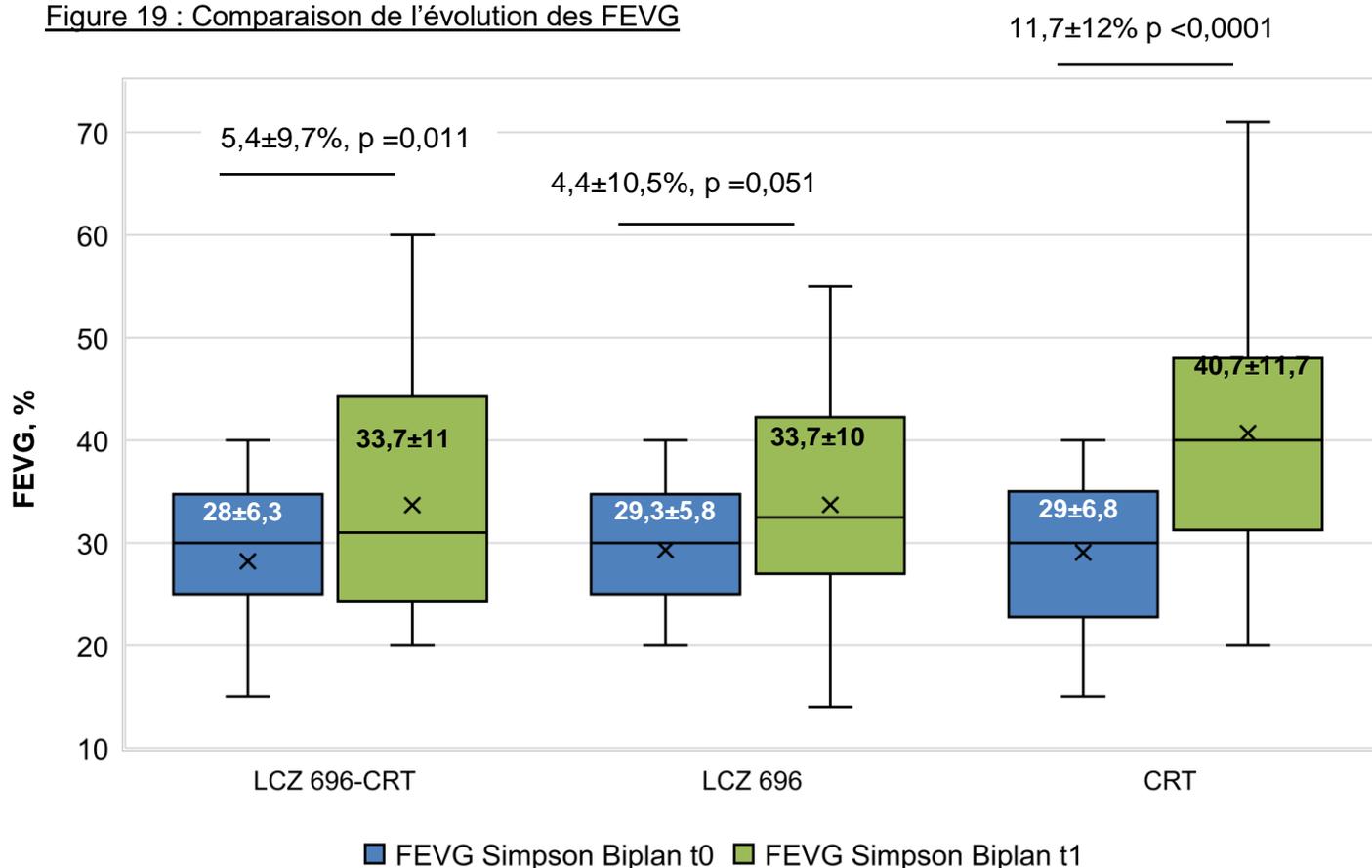
Légende : AC/FA (Fibrillation Auriculaire), AVC (Accident vasculaire cérébral), IC (Insuffisance cardiaque), SCA (Syndrome coronarien Aigu).

Une tendance à l'hypotension symptomatique était constatée dans le groupes LCZ 696-CRT par rapport au groupe CRT seul, mais non significative. Cette tendance s'affirmait si l'on regroupait le 2 groupes de patients prenant du LCZ 696 par rapport au groupe CRT mais n'atteignait pas le seuil de signifiante (43,7% vs. 20,8% p=0,056).

II.3. Données échographiques

Le délai moyen entre l'introduction de la première thérapeutique et l'échographie de suivi était, dans le groupe LCZ 696 + CRT était de 12,2±5,9 mois comparable aux données du groupe 9±5,8 mois (p=0,69). Le suivi était significativement plus court dans le groupe LCZ 696 comparativement au groupe LCZ 696+CRT (12,2±5,9 mois vs 5,5±2,7, p <0,0001). La figure 19 montre l'évolution des FEVG dans les 3 groupes.

Figure 19 : Comparaison de l'évolution des FEVG



X moyenne en % ± écart-type

Légende : CRT (Cardiac resynchronization therapy), FEVG (Fraction d'éjection ventriculaire gauche).

La comparaison des modifications de la FEVG entre le groupe LCZ696 + CRT et le groupe CRT montrait une tendance vers l'augmentation plus importante de la FEVG en faveur du groupe CRT seul, $5,4 \pm 9,7\%$ vs $11,7 \pm 12\%$ $p = 0,059$, n'atteignant pas le seuil de la significativité.

Il n'existait pas de différences significatives concernant la modification de FEVG entre le groupe LCZ 696 + CRT et le groupe LCZ 696 ($5,4 \pm 9,7\%$ vs $4,4 \pm 10,5$ $p = 0,722$).

Dans le groupe LCZ 696 – CRT : la thérapeutique initiale était un CRT dans 50% des cas. Les modifications de FEVG n'étaient pas significativement différentes selon que la première thérapeutique ait été un CRT ou le LCZ 696, respectivement $+6,3 \pm 7\%$ vs. $+4,6 \pm 12\%$, $p=0,696$.

Aucunes différences significatives n'étaient constatées sur les paramètres démographiques, cliniques, ni en termes de survenue de complications dans ces 2 groupes

Le VTD à t0 était significativement plus élevé dans le groupe LCZ 696 + CRT que dans le groupe LCZ 696 ($247,9 \pm 85$ mL vs. $175 \pm 65,8$ mL, $p = 0,04$) et dans le groupe CRT ($247,9 \pm 85$ mL vs $183 \pm 34,6$ mL, $p = 0,15$). De même pour le VTS, respectivement : 172 ± 66 mL vs. $114,5 \pm 42,5$ mL, $p = 0,03$ et 172 ± 66 mL vs. $118,3 \pm 34,6$ mL, $p = 0,016$.

Cette différence persistait à t1 pour le VTD entre les groupes LCZ 696 + CRT et CRT ($213,5 \pm 84,5$ vs. $157,3 \pm 65,8$ mL, $p = 0,034$), mais pas avec le groupe LCZ 696 ($213,5 \pm 84,5$ vs. $168,6 \pm 61$ mL, $p = 0,087$). De même pour le VTS, respectivement : $152 \pm 75,1$ mL vs. $97,5 \pm 53,5$ mL, $p = 0,03$ et $152 \pm 75,1$ mL vs. $118 \pm 48,1$ mL, $p = 0,016$.

Il n'existait de différences significatives entre les différents groupes en ce qui concerne les modifications des VTD et VTS.



Discussion

Notre étude montre que dans une population Limousine d'ICFER, préalablement traités selon les recommandations actuelles ; l'introduction d'une thérapeutique par LCZ 696 en remplacement d'un bloqueur du SRAA, permet une amélioration de la FEVG. L'amélioration échographique s'accompagnait d'une amélioration clinique chez 40% des patients.

Cette amélioration était accompagnée, à l'échographie, d'une diminution du VTD et du VTS et de la PAPs.

La prise de LCZ 696 entraîne également une amélioration des paramètres cliniques de l'IC, 1/3 des patients passaient d'un stade III à un stade II de la NYHA, on observait également une amélioration du seuil de charge maximale atteinte lors de l'épreuve d'effort.

Dans notre étude 75% des patients ont présenté au moins 1 effet indésirable. Les principaux effets indésirables retrouvés étaient l'hypotension et l'insuffisance rénale aigue.

La mise en place d'un CRT conjointement à l'introduction de LCZ 696 n'apportait pas d'amélioration supplémentaire concernant la réponse fonctionnelle cardiaque en termes de modifications de la FEVG, par rapport au groupe LCZ 696 seul. Il n'était pas mis en évidence d'améliorations supplémentaire sur les autres paramètres échographiques.

Cette association ne permettait pas de diminuer le taux d'hypotensions induites par le LCZ, ni d'augmenter la tolérance à cette thérapeutique.



I. Paramètres échographiques et implication physiopathologique

Notre étude a mis en évidence une amélioration de la FEVG sous LCZ 696 de $5,4 \pm 8,5$ % ($p < 0,0001$) après une durée moyenne sous traitement (entre t0 et t1) de $8,6 \pm 5,2$ mois. Cette amélioration de la FEVG est accompagnée d'une réduction significative des VTD et VTS. Ces résultats sont soutenus par une étude non encore publiée (Nazzari et al[60].) constatant chez des patients ICFER une amélioration de la FEVG de 9% accompagnée d'une diminution du diamètre télédiastolique significative après une médiane de 5,3 mois. Aucune autre étude, à notre connaissance, n'analysait cette relation.

Si l'on considère les études passées sur l'IC, les molécules auront toutes présenté une amélioration des paramètres systoliques et morphologiques du VG, que ce soit pour les IEC[4], les bêtabloquants[61] ou les ARM[62].

L'effet du valsartan sur la FEVG et les dimensions du VG était également décrit dans l'étude *Valsartan Heart Failure Trial-écho* (Val-HefT)[63,64] dans laquelle les auteurs retrouvaient une amélioration de la FEVG de $+4,5 \pm 8,9$ % au bout de 18 mois de traitement, cependant cet effet n'était retrouvé que dans le groupe valsartan vs placebo, et non retrouvé si les patients bénéficiaient de façon antérieure et concomitante d'IEC et de bêtabloquants.

L'amélioration décrite dans notre étude et celle de Nazzari et al. semblerait plus précoce et plus importante que dans l'étude Val-HefT.

De plus, dans notre étude, et à la différence de Val-HefT les modifications de la FEVG étaient constatées chez des patients préalablement traités par un IEC ou un ARA2 (à 92%), par un bêtabloquant (à 87%), et par un ARM (à 54%). L'effet observé sur surajouterait alors aux effets de ces molécules déjà décrits par le passé.



Nous avons également montré une tendance à la diminution du volume auriculaire sous LCZ 696 de ($47,8 \pm 32,8$ mL vs $43 \pm 22,2$ mL, $p=0,068$), ce qui était conforté par l'étude *Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fracTion* (PARAMOUNT)[65], qui montrait une diminution du volume de l'OG significativement supérieure dans le groupe LCZ 696 par rapport au valsartan seul, dans notre étude cette amélioration s'accompagnait d'une diminution significatives de la PAPs ($40,8 \pm 14,9$ mmHg vs $34,7 \pm 11,1$ mmHg, $p=0,006$)

Ces résultats pourraient être expliqués par l'effet propre de l'inhibiteur de la néprilysine qui par le biais des PN et des bradykinines entraîne une vasodilatation et une natriurèse indépendante du SRAA[11,66,67], ce mécanisme conduit à une diminution de la précharge (caractérisant le VTD) et de la postcharge (reliée au VTS) plus importante en cas d'utilisation d'IRAN que d'ARA2 ou IEC seul[14], la modification du couplage ventriculo-artériel selon la loi : $FEVG = (VTD - VTS) / VTD$ entrainerait l'amélioration de la FEVG[68,69].

Un autre mécanisme pouvant également expliquer l'amélioration de la FEVG serait le « remodelage cardiaque inverse ».

Le remodelage est un mécanisme qui entraîne par l'intermédiaire de la fibrose endomyocardique une dilatation des cavités cardiaque. Si initialement il était décrit comme secondaire à une ischémie myocardique, il est aujourd'hui décrit et constaté dans un nombre important de cardiomyopathies ischémiques ou non[70–72].

Les études des thérapeutiques actuellement utilisées dans l'IC, tant médicamenteuses[49,73,74], qu'électriques[75], ont montré un effet de remodelage inverse c'est-à-dire une diminution de l'hypertrophie et de la dilatation ventriculaire, ainsi qu'une amélioration de la FEVG. Deux études précliniques ont montré in vitro et in vivo[17,18] que le LCZ 696 possédait une activité supérieure au valsartan seul sur la diminution de la fibrose myocardique. Dans ces études l'amélioration des paramètres morphologiques s'accompagnait d'une amélioration de la FEVG.



Notre étude a également montré que près de 1/3 des patients ayant bénéficiés d'une ETT à t0 et t1 avaient un gain de FEVG $\geq 10\%$. Cependant, nous ne montrons pas de différences entre les groupes de patients, exceptés sur la dose de LCZ 696 à t1. En effet les patients bénéficiant de dose les plus hautes à t1 présentaient tendance à l'amélioration plus importante de la FEVG.

Ces résultats sont à mettre en parallèle avec une sous étude de PARADIGM-HF[76] qui s'intéressait aux diminutions de doses ayant eu lieu pendant l'étude, les auteurs mettaient en évidence une diminution de l'efficacité sur le critère primaire allant de pair avec la diminution de dose.

Dans l'étude cas-témoins nous observions un effet paradoxal : les patients traités par LCZ 696 - CRT avaient une tendance à avoir un gain de FEVG moins important que les patients traités par CRT seul (respectivement $+5,5 \pm 9,7$ vs $+11,7 \pm 12,3$, $p=0,058$). Parmi les patients du groupe LCZ 696 - CRT 50% (n=12) avaient eu un CRT en première intention et 50% le LCZ 696, ces 2 sous-groupes étaient comparables en termes de données cliniques et échographique.

Nous supposons que les patients non-répondeurs à l'une ou l'autre des thérapeutiques orientaient le clinicien à introduire l'autre thérapeutique.

Un point à considérer est que dans le groupe LCZ 696 - CRT les patients possèdent, à l'échocardiographie, des VTD plus importants que dans le groupe CRT : $247,9 \pm 85$ mL vs $183,5 \pm 34,6$ mL vs $p=0,015$, et dans le groupe LCZ 696 $247,9 \pm 85$ mL vs $175 \pm 65,8$ mL, $p=0,04$. De même pour les VTS (respectivement 172 ± 66 mL vs $118,3 \pm 34,6$ mL, $p=0,016$ et 172 ± 66 mL vs $114,5 \pm 42,5$ mL, $p=0,03$).

Ces données, à considérer avec précaution du fait du faible nombre de patients (n=9), confortaient l'idée d'un groupe de patient moins bon répondeur par la nature évoluée de la cardiopathie sous-jacente.



II. Implications cliniques

Dans notre étude nous constatons un taux d'effets indésirables comparable aux données de PARADIGM-HF (75,3% vs 81,3%, $p=0,105$). Cependant, notre étude constatait un nombre significativement plus important d'hypotension symptomatique en comparaison à l'étude PARADIGM-HF (30% vs 14 $p< 0,0001$).

Le design de l'étude PARADIGM-HF est à considérer dans cette observation, en effet les patients bénéficiaient d'une double phase de « Run-in » initiale, les patients présentant des effets indésirables et notamment une hypotension sévère étaient écartés de l'étude et ne rentraient pas dans le profil de sécurité.

Un autre point à considérer est qu'il existait un taux significativement plus important d'hypotension chez les patients ayant bénéficié de l'introduction de LCZ 696 avant septembre 2016. Cette observation pourrait être liée à une sélection différente des patients au cours de l'utilisation, en effet une partie des patients ont été inclus sous les indications de l'ATU d'interprétation large pouvant entraîner sélection moins formelle qu'avec les recommandations actuelles.

Il est intéressant de noter que dans notre étude les patients présentant une hypotension symptomatique étaient significativement plus âgés que les autres ($74\pm 9,3$ ans vs. $69,89\pm 11,8$ ans, $p = 0,035$), et plus âgés que la population moyenne de PARADIGM-HF ($63,8\pm 11,5$ ans). Une sous étude de PARADIGM-HF[77], constatait également un taux d'hypotension plus élevé, chez les patients les plus âgés (>65 ans).

Une explication à ces observations pourraient pour partie découler des modifications de pharmacocinétique et de pharmacodynamique chez les patients les plus âgés[78]. Le LCZ 696 devrait donc être utilisé avec précautions dans cette sous population.



Nous avons observé chez 3 patients, soit une apparition (n=1), soit une aggravation (n=2) de troubles mnésiques. Si l'étude PARADIGM-HF ne faisait pas état de cet effets indésirable, il existe à l'heure actuelle une controverse sur le lien entre les inhibiteurs de la néprilysine et l'apparition de troubles mnésique, notamment la maladie d'Alzheimer. En effet outre l'effet sur la dégradation des PN, la néprilysine dégrade le peptide Amyloïde- β qui est un marqueur de la maladie d'Alzheimer. Ainsi l'inhibition de la néprilysine résulterait en une accumulation de peptide Amyloïde- β et donc un risque accru de troubles mnésiques[79]. Les études récentes[80,81] ne montrent pas d'arguments pour un franchissement de la barrière hématoencéphalique par le LCZ 696.

Le design de l'étude *Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction* (PARAGON-HF ; NCT01920711), évaluant le LCZ696 en comparaison du valsartan dans l'ICFEP va inclure la surveillance de l'apparition des troubles mnésiques et cognitifs.

III. Perspectives

Notre étude a identifié un sous-groupe de patients présentant une importante réponse échocardiographique (gain $\geq 10\%$). A l'exception d'une dose de LCZ 696 à t1 plus importante nous ne mettions pas en évidence de facteur médiant cette amélioration.

De plus, les patients avec une faible réponse échographique avaient une dose plus faible, cette relation-dose effet est décrite dans la littérature[76].

Les paliers posologiques de LCZ 696 sont fixes (100, 200, 400 mg), il pourrait être intéressant de tester d'autres schémas posologiques de LCZ 696 (ou des associations de posologies), afin d'adapter la thérapeutique aux différents types de patients et de limiter le nombre d'arrêts ou de diminution de dose.



Dans l'étude *Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting*(IMPROVE-HF)[82], les auteurs ont observé qu'un peu plus d'1/3 des patients avaient un gain de FEVG >10%. Ils ont décrit comme bon répondeur, les femmes n'ayant pas de cardiopathie ischémique ni d'antécédents de SCA.

Une actualisation de cette étude avec l'intégration du LCZ 696 nous semble nécessaire afin d'étudier une éventuelle amélioration supplémentaire des paramètres échographiques et d'affiner le profil des bons répondeurs mais aussi des moins bons répondeurs chez qui l'introduction de LCZ 696 pourrait être discutée.

Dans l'étude cas-témoins l'association LCZ 696 + CRT ne faisait pas mieux que le LCZ 696 seul en termes d'amélioration de la FEVG ni de la survenue d'effets indésirables. L'amélioration de FEVG dans ce groupe restait significative (+5,5% en moyenne), chez des patients dont la FEVG à t0 est de 28,2% \pm 6,3.

L'introduction de LCZ 696 pourrait-elle ainsi délayer l'implantation d'un CRT ou d'un DAI en améliorant la FEVG au-delà du seuil de 35%.

IV. Limites et forces

Une des limites de notre étude est liée à son caractère rétrospectif qui entraîne un nombre non négligeable de perte de données à la fois à t0, t1 et à t2 concernant les données échographiques et cliniques. De plus les données échographiques que nous utilisons provenaient de centres différents, réalisées par des techniciens différents et sur des machines différentes, entraînant un biais important concernant les mesures.

Néanmoins, nos observations rapportent l'image d'une pratique quotidienne qui est plus proche de la vie réelle et de l'utilisation quotidienne du médicament au long cours que les protocoles d'études cliniques.



Une autre limite vient la faible durée de suivis, 9,7 mois en moyenne pour rappel, ce qui est durée plutôt faible pour permettre de mettre en évidence l'ensemble des effets indésirables, notamment les moins fréquents.

En dépit de ce temps de suivis faible notre étude réussi à montrer un impact fort de la thérapeutique tant sur le plan de la réponse échographique que de la survenue d'effets indésirables.

Une des principales forces de l'étude est, en revanche, d'être un travail parmi les premiers s'intéressant à la fois aux critères cliniques, échocardiographiques et de sécurité chez des patients présentant une ICFER traités par LCZ 696.



Conclusion

Chez les patients présentant une ICFER, l'introduction du LCZ 696 en remplacement d'un bloqueur du SRAA chez les patients restant symptomatiques permet une amélioration de la fonction cardiaque tant sur le plan clinique que sur le plan échocardiographique avec une relation dose à effet.

L'effet bénéfique apporté par le LCZ 696 s'accompagne en contrepartie d'un nombre d'hypotension symptomatique plus élevé que les données décrites précédemment dans la littérature. En pratique, les patients ayant eu recours au LCZ 696 sont globalement plus sévères que ceux inclus dans l'essai thérapeutique ayant permis l'obtention de l'indication de ce traitement.

L'association d'une thérapeutique par LCZ 696 et CRT, n'apportait pas dans un sous un groupe de patients, d'amélioration supplémentaire de la FEVG, ni d'augmentation de la tolérance au traitement.

Une attention particulière doit être à apporter aux patients insuffisants cardiaques les plus âgés avant la mise en route d'un traitement par LCZ 696.



Références bibliographiques

- [1] Ponikowski P, Voors AA, Anker S, 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 2016:2129–200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- [2] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147–239. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.019.
- [3] Guha K, McDonagh T. Heart Failure Epidemiology: European Perspective. *Curr Cardiol Rev* 2013;9:123–7. doi:10.2174/1573403X11309020005.
- [4] Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D, et al. Effects of the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Enalapril on the Long-term Progression of Left Ventricular Dysfunction in Patients With Heart Failure. *Circulation* 1992;86:431–8.
- [5] Wellington K, Goa KL. Valsartan: in chronic heart failure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002;2(4):267-74; Discuss 2002;2:267–74.
- [6] Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: Results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194–9. doi:10.1161/01.CIR.0000035653.72855.BF.
- [7] Faiez Zannad, M.D., Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., Henry Krum, M.B., Ph.D., Dirk J. van Veldhuisen, M.D., Ph.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., Harry Shi, M.S., John Vincent, M.B., Ph.D., Stuart J. Pocock, Ph.D., and Bertram Pitt, M.D. for the E-HSG, ABSTRACT. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. N

- Engl J Med 2013;364:207–17. doi:10.1056/NEJMoa1110039.
- [8] Gust H. Bardy, M.D., Kerry L. Lee, Ph.D., Daniel B. Mark, M.D., Jeanne E. Poole, M.D., Douglas L. Packer, M.D., Robin Boineau, M.D., Michael Domanski, M.D., Charles Troutman, R.N., Jill Anderson, R.N., George Johnson, B.S.E.E., Steven E. McNulty, M.S., Na MPH, Linda D. Davidson-Ray, M.A., Elizabeth S. Fraulo, R.N., Daniel P. Fishbein, M.D., Richard M. Luceri, M.D., and John H. Ip, M.D. for the SCD in HFT (SCD-HI. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure Gust. N Engl J Med 2005;352:2301–3. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
- [9] Arthur J. Moss, M.D., W. Jackson Hall, Ph.D., David S. Cannom, M.D., Helmut Klein, M.D., Mary W. Brown, M.S., James P. Daubert, M.D., N.A. Mark Estes III, M.D., Elyse Foster, M.D., Henry Greenberg MD, Steven L. Higgins, M.D., Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., Scott D. Solomon, M.D., David Wilber, M.D., and Wojciech Zareba, M.D., Ph.D. for the M-CTI, Abstract. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events Arthur. N Engl J Med 2009;361:1329–38.
- [10] Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJV. More ‘malignant’ than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. Eur J Heart Fail 2001;3:315–22. doi:10.1016/S1388-9842(00)00141-0.
- [11] Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: Molecular aspects. Eur J Heart Fail 2004;6:261–8. doi:10.1016/j.ejheart.2004.01.004.
- [12] Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: An evolving strategy in cardiovascular therapeutics. Eur Heart J 2013;34:886–93. doi:10.1093/eurheartj/ehs262.
- [13] Solomon SD, Claggett B, McMurray JJ V, Hernandez AF, Fonarow GC. Combined neprilysin and renin–angiotensin system inhibition in heart failure with reduced ejection



- fraction: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1238–43. doi:10.1002/ejhf.603.
- [14] Bloch MJ, Basile JN. COMBINATION ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER–NEUTRAL ENDOPEPTIDASE INHIBITOR PROVIDES ADDITIVE BLOOD PRESSURE REDUCTION OVER ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER ALONE Hypertension. *J Clin iHypertension* 2010;12:809–12. doi:10.1111/j.1751-7176.2010.00358.x.
- [15] Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *JACC Hear Fail* 2014;2:663–70. doi:10.1016/j.jchf.2014.09.001.
- [16] McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
- [17] Suematsu Y, Miura S, Goto M, Matsuo Y, Arimura T, Kuwano T, et al. LCZ696 , an angiotensin receptor – neprilysin inhibitor , improves cardiac function with the attenuation of fibrosis in heart failure with reduced ejection fraction in streptozotocin-induced diabetic mice *Animal care n.d.*:386–93.
- [18] Von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, Huang L, Webb R, Jordaan P, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Hear Fail* 2015;8:71–8. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001785.
- [19] McMurray JJ V., Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J* 2012;33:1787–847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
- [20] Society IH. EDUCATION & DEBATE Fortnightly Review Diagnosis and management



of migraine 1996;312:1279–83.

- [21] Denolin H, Kuhn H, Krayenbuehl HP, Loogen F, Reale A. The definition of heart failure. *Eur Heart J* 1983;4:445–8.
- [22] Krum H, Abraham WT. Heart failure. *Lancet* 2009;373:941–55. doi:10.1016/S0140-6736(09)60236-1.
- [23] Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194–202.
- [24] Brunet S, Thierry D, Brand D, Leclerc M, Benyelles L, Costa C Da, et al. Prévalences Et Statut Fonctionnel Des Cardiopathies Ischémiques Et De L'Insuffisance Cardiaque Dans La Population Adulte En France : Apports Des Enquêtes Déclaratives « Handicap-Santé » 2015;200:152–61.
- [25] Mehta PA. Gender and heart failure: a population perspective. *Heart* 2006;92:iii14-iii18. doi:10.1136/hrt.2005.070342.
- [26] Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137–46. doi:10.1136/hrt.2003.025270.
- [27] Gardner RS, McDonagh TA. Chronic heart failure: epidemiology, investigation and management. *Medicine (Baltimore)* 2014;42:562–7. doi:10.1016/j.mpmed.2014.07.008.
- [28] Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88:107–15. doi:10.1161/01.cir.88.1.107.
- [29] Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: Regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808–17. doi:10.1093/eurjhf/hft050.

- [30] Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Europace* 2011;13:13–7. doi:10.1093/europace/eur081.
- [31] Solal AC. Insuffisance cardiaque. *Rev Prat* 2010;60:909–10. doi:10.1007/978-2-287-34066-6_6.
- [32] Damien HL, Lariboisiereu H. FRESH : FRENch Survey on Heart failure - French Observatory on Heart Failure 2015.
- [33] Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013;113:646–59. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.300268.
- [34] Castillo JC, Anguita MP, Jiménez M. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction: a multicentre spanish registry. *Curr Cardiol Rev* 2009;5:334–42. doi:10.2174/157340309789317814.
- [35] Open Stax. OpenStax, Anatomy & Physiology. 2016.
- [36] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200m. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- [37] Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263–71. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
- [38] Heinzl FR, Hohendanner F, Jin G, Sedej S, Edelmann F. Myocardial hypertrophy and its role in heart failure with preserved ejection fraction. *J Appl Physiol* 2015;119:1233–42. doi:10.1152/jappphysiol.00374.2015.
- [39] Konstantinou DM, Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Pharmacology & Therapeutics Pathophysiology-based novel pharmacotherapy for heart failure with preserved ejection fraction ☆ , ☆☆. *Pharmacol Ther* 2013;140:156–66.



doi:10.1016/j.pharmthera.2013.05.012.

- [40] Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: A novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today Ther Strateg* 2012;9:e131–9. doi:10.1016/j.ddstr.2013.11.002.
- [41] Page SEE. Soluble Neprilysin Is Predictive of Cardiovascular Death and Heart Failure Hospitalization in Heart Failure Patients 2015;65. doi:10.1016/j.jacc.2014.11.048.
- [42] Seronde MF, Mebazaa A. Neprilysin: Biotarget and Biomarker in Heart Failure. *JACC Hear Fail* 2015;3:645–6. doi:10.1016/j.jchf.2015.04.006.
- [43] Khan NK, Goode KM, Cleland JGF, Rigby AS, Freemantle N, Eastaugh J, et al. Prevalence of ECG abnormalities in an international survey of patients with suspected or confirmed heart failure at death or discharge. *Eur J Heart Fail* 2007;9:491–501. doi:10.1016/j.ejheart.2006.11.003.
- [44] Xin W, Lin Z, Mi S. Does B-type natriuretic peptide-guided therapy improve outcomes in patients with chronic heart failure? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev* 2014;20:69–80. doi:10.1007/s10741-014-9437-8.
- [45] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor A, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–71. doi:10.1093/ehjci/jev014.
- [46] Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:1–46. doi:10.1093/ehjci/jer316.
- [47] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al.



- Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277–314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
- [48] Galiè N, Humbert M, Vachiéry J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2015;37:67–119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
- [49] Investigators TS. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
- [50] Group TCTS. Effects of Enalapril on Mortality in severe congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1989;316:2015.
- [51] Granger CB, McMurray JJ V, Yusuf S, Held P. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Lancet* 2003;362:772–6.
- [52] Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O-A, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2013;34:2281–329. doi:10.1093/eurheartj/ehv150.
- [53] Moss A, Zareba W, Hall W, Klein H, Wilber D, Cannom D, et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients With Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–83. doi:10.1056/NEJMoa013474.
- [54] Michael R. Bristow et al. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure — *NEJM* 2004:2140–50.
- [55] Menendez JT. Pharmacological Therapy The Mechanism of Action of LCZ696 *Circulation* 2016;133:40–6. doi:10.1161/ATL.2016.01.011.
- [56] Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and

- Enalapril in Patients With Hypertension : The Omapatrilat Cardiovascular 2004:103–11. doi:10.1016/j.amjhyper.2003.09.014.
- [57] Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau J, et al. Comparison of Omapatrilat and Enalapril in Patients With Chronic Heart Failure 2002;2002:920–7. doi:10.1161/01.CIR.0000029801.86489.50.
- [58] McMurray J, Packer M, Desai A, Gong J, Greenlaw N, Lefkowitz M, et al. Heart failure / cardiomyopathy A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcomes in heart failure 2015:434–9. doi:10.1093/eurheartj/ehu455.
- [59] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. J Am Coll Cardiol 2017;70:776–803. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.025.
- [60] Nazzari H, Yeung M, Marceau A, Luong M, Clark C, Ahuja S, et al. LEFT VENTRICULAR FUNCTION IMPROVES IN HEART FAILURE PATIENTS TREATED WITH SACUBITRIL-VALSARTAN. Can J Cardiol 2017;33:S163. doi:10.1016/j.cjca.2017.07.317.
- [61] Packer M, Antonopoulos G V, Berlin JA, Chittams J, Marvin A, Udelson JE, et al. Congestive Heart Failure Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure : Results of a meta-analysis. Am Heart J 2001;141:7–12. doi:10.1067/mhj.2001.115584.
- [62] Phelan D, Thavendiranathan P, Collier P, Marwick TH. Aldosterone antagonists improve ejection fraction and functional capacity independently of functional class : a meta-analysis of randomised controlled trials. Heart 2012. doi:10.1136/heartjnl-2012-302178.
- [63] Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang Y, et al. Valsartan Benefits Left Ventricular Structure and Function in Heart Failure : Val-HeFT



- Echocardiographic Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:970–5. doi:10.1016/S0735-1097(02)02063-6.
- [64] J AY N. C OHN , M.D., AND G IANNI T OGNONI M. A RANDOMIZED TRIAL OF THE ANGIOTENSIN-RECEPTOR BLOCKER VALSARTAN IN CHRONIC HEART FAILURE. *N Engl J Med* 2001;345:1667–75.
- [65] Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-kraimer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction : a phase 2 double-blind randomised controlled trial n.d.:1387–95. doi:10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
- [66] McMurray JJ V. Neprilysin inhibition to treat heart failure : a tale of science , serendipity , and second chances n.d.:242–7.
- [67] Regoli D, Plante GE, Gobeil F. Impact of kinins in the treatment of cardiovascular diseases. *Pharmacol Ther* 2012;135:94–111. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.04.002.
- [68] Li JK, Atlas G. Left Ventricle – Arterial System Interaction in Heart Failure 2015;9:93–9. doi:10.4137/CMC.S18742.Received.
- [69] Barry A. Borlaug, MD and David A. Kass M. Ventricular-Vascular Interaction in Heart Failure Barry. *Hear Fail Clin* 2009;4:23–36. doi:10.1016/j.hfc.2007.10.001.Ventricular-Vascular.
- [70] Pieske B. Reverse remodeling in heart failure – fact or fiction ? 2017;6:66–78. doi:10.1016/j.ehjsup.2004.05.019.
- [71] Koitabashi N, Kass DA. mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Publ Gr* 2011;9:147–57. doi:10.1038/nrcardio.2011.172.
- [72] Rosino J, Rocha DA, Filho R, Cardoso JN, Martins C, Pereira-barretto C. Review Article Reverse Cardiac Remodeling : A Marker of Better Prognosis in Heart Failure 2015:502–6. doi:10.5935/abc.20150025.



- [73] Møller JE, Dahlstro U, Gøtzsche O, Lahiri A, Odense SG. Effects of losartan and captopril on left ventricular systolic and diastolic function after acute myocardial infarction : Results of the Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL) echocardiographic substudy n.d.
doi:10.1016/j.ahj.2003.10.031.
- [74] Barvik S, Ghali JK, Warnica JW, Khrakovskaya M, Arnold JMO, Schwartz Y, et al. Changes in Ventricular Size and Function in Patients Treated With Valsartan , Captopril , or Both After Myocardial Infarction 2005.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508093.
- [75] Linde C, Abraham WT, Gold MR, St. John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized Trial of Cardiac Resynchronization in Mildly Symptomatic Heart Failure Patients and in Asymptomatic Patients With Left Ventricular Dysfunction and Previous Heart Failure Symptoms. J Am Coll Cardiol 2008;52:1834–43. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.027.
- [76] Vardeny O, Claggett B, Packer M, Zile MR, Rouleau J, Swedberg K, et al. Efficacy of sacubitril / valsartan vs . enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction : the PARADIGM-HF trial with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart. Eur J Heart Fail 2016:1–7.
- [77] Jhund PS, Fu M, Bayram E, Chen C, Negrusz-kawecka M, Rosenthal A, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril- valsartan) according to age : insights from 2015.
doi:10.1093/eurheartj/ehv330.
- [78] Brenes-salazar JA, Alshawabkeh L, Schmader KE, Hanlon JT, Forman DE. Clinical pharmacology relevant to older adults with cardiovascular disease 2015:192–5.
doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2015.03.018.
- [79] Vodovar N, Paquet C, Mebazaa A, Launay JM, Hugon J, Cohen-Solal A. Nephilysin, cardiovascular, and Alzheimer’s diseases: The therapeutic split? Eur Heart J 2015;36:902–5. doi:10.1093/eurheartj/ehv015.



- [80] Schoenfeld HA, West T, Verghese PB, Holubasch M, Shenoy N, Kagan D, et al. The effect of angiotensin receptor neprilysin inhibitor , sacubitril / valsartan , on central nervous system amyloid- β concentrations and clearance in the cynomolgus monkey 2017;323:53–65. doi:10.1016/j.taap.2017.03.014.
- [81] Langenickel CTH, Ag NP, Basel C-, Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalasomayajula S, et al. PHARMACODYNAMICS The effect of LCZ696 (sacubitril / valsartan) on amyloid- β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects 2016. doi:10.1111/bcp.12861.
- [82] Wilcox JE, Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, Curtis AB, Heywood JT, et al. Congestive Heart Failure Factors associated with improvement in ejection fraction in clinical practice among patients with heart failure : Findings from IMPROVE HF. Am Heart J n.d.;163:49–56.e2. doi:10.1016/j.ahj.2011.10.001.



Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Introduction du LCZ 696 dans la thérapeutique de l'insuffisance cardiaque :

Introduction : l'introduction récente du LCZ 696, inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (IRAN) dans le schéma thérapeutique de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER) a démontré dans une précédente étude, une réduction du risque de décès cardiovasculaire et de ré-hospitalisation. L'impact de cette thérapeutique sur les paramètres échographiques est à ce jour peu exploré.

Objectifs : cette étude rétrospective avait pour but d'étudier la réponse fonctionnelle cardiaque tant clinique, qu'échographique, et étudier la tolérance d'un traitement par LCZ 696 dans une population d'insuffisants cardiaques (IC) du Limousin. Ainsi qu'évaluer l'apport de l'association entre le LCZ 696 et la resynchronisation cardiaque (CRT) au cours d'une étude cas-témoins en termes d'amélioration fonctionnelle et de tolérance.

Méthode et résultats : entre novembre 2015 et avril 2017, 165 patients ($70,9 \pm 11,6$ ans, 80% d'hommes) recevant le LCZ 696 dans les pharmacies des centres hospitaliers de Limoges, Brive, Tulle et Saint-Yrieix, et pour lesquels des données cliniques, démographiques et/ou échographiques étaient disponibles, ont été inclus. Après $8,6 \pm 5,2$ mois de traitement, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) s'améliorait significativement ($+5,4 \pm 8,9\%$ $p < 0,0001$), le volume télédiastolique ventriculaire gauche diminuait significativement ($188,9 \pm 86,2$ mL contre $175,6 \pm 177$ mL, $p < 0,0001$), de même que la pression artérielle pulmonaire systolique ($40,8 \pm 14,9$ mmHg contre $34,7 \pm 11,1$ mmHg, $p = 0,006$). Chez 53,7% des patients il existait une amélioration du stade de la NYHA. Durant les $9,7 \pm 4,7$ mois de suivi moyen, 75,3% des patients ont présenté au moins 1 effet indésirable, 30% ont présenté une hypotension (orthostatique ou non), 16,2% une insuffisance rénale aigüe.

L'association d'un CRT au LCZ 696 ne permettait pas d'amélioration supplémentaire en termes de fonction systolique cardiaque, ni d'amélioration du profil de tolérance en comparaison d'une thérapie par LCZ 696 ou CRT seul.

Conclusion : chez les patients atteints d'une ICFER, le LCZ 696 permet une amélioration des paramètres fonctionnels cardiaque échographique et clinique, au détriment d'un nombre important d'hypotensions. L'association LCZ 696 - CRT n'apportait pas d'effets supplémentaires en termes de morbi-mortalité.

Mots-clés : insuffisance cardiaque, LCZ 696, échocardiographie, pharmacovigilance.

