

Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 octobre 2021

Par Sébastien KRAUSE

Né le 29 juillet 1992 à Montpellier

Intérêt du Sacubitril/Valsartan pour l'amélioration objective de la capacité maximale à l'effort chez le patient insuffisant cardiaque à fraction d'éjection réduite.

Thèse dirigée par Monsieur le Professeur Victor ABOYANS

Examineurs :

M. le Professeur Victor ABOYANS, CHU de Limoges

M. le Professeur Philippe LACROIX, CHU de Limoges

M. le Professeur Patrice VIROT, CHU de Limoges

M. le Professeur Julien MAGNE, CHU de Limoges



Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 octobre 2021

Par Sébastien KRAUSE

Né le 29 juillet 1992 à Montpellier

Intérêt du Sacubitril/Valsartan pour l'amélioration objective de la capacité maximale à l'effort chez le patient insuffisant cardiaque à fraction d'éjection réduite.

Thèse dirigée par Monsieur le Professeur Victor ABOYANS

Examineurs :

M. le Professeur Victor ABOYANS, CHU de Limoges

M. le Professeur Philippe LACROIX, CHU de Limoges

M. le Professeur Patrice VIROT, CHU de Limoges

M. le Professeur Julien MAGNE, CHU de Limoges



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 7 septembre 2020

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
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
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
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
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE

OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
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
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES A MI-TEMPS

SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE (du 01-09-2020 au 31-08-2021)
-----------------------	---

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)
---------------------------	--

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan	(du 01-09-2019 au 31-08-2022)
LAUCHET Nadège	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	(du 01-09-2018 au 31-12-2020)
SEVE Léa	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01-09-2017 au 31-08-2021
ALDIGIER Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2020
BESSEDE Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2020

BUCHON Daniel	du 01-09-2019 au 31-08-2021
MERLE Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2020
MOREAU Jean-Jacques	du 01-09-2019 au 31-08-2021
TREVES Richard	du 01-09-2020 au 31-08-2021
TUBIANA-MATHIEU Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2021
VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2019 au 31.08.2022
VIROT Patrice	du 01.09.2018 au 31.08.2021

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 12 juin 2020

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

AUDITEAU Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
DAURIAT Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
DERBAL Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
DOUCHEZ Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
GUYOT Anne	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HERMINEAUD Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HUMMEL Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PIHAN Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
RIVAILLE Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
SANSON Amandine	ANESTHESIE REANIMATION
TCHU HOI NGNO Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBLANC Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BAÏSSE Arthur	REANIMATION POLYVALENTE

BEEHARRY Adil	CARDIOLOGIE
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BRISSET Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
CHASSANG-BRUZEAU Anne-Hélène	RADIOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CISSE Fatou	PSYCHIATRIE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESVAUX Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
DUVAL Marion	NEPHROLOGIE
EL OUAFI Zhour	NEPHROLOGIE
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GHANEM Khaled	ORL
GILBERT Guillaume	REANIMATION POLYVALENTE
GUTTIEREZ Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
HANGARD Pauline	PEDIATRIE
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HESSAS-EBELY Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LEGROS Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE

MEUNIER Amélie	ORL
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
PELETTE Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE
PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
PLAS Camille	MEDECINE INTERNE B
QUILBE Sébastien	OPHTALMOLOGIE
SIMONNEAU Yannick	PNEUMOLOGIE
SURGE Jules	NEUROLOGIE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERLEY Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
VIDAL Thomas	OPHTALMOLOGIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

BERTRAND Adeline

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

Néant

Remerciements

Aux membres du Jury,

Monsieur le Professeur Victor ABOYANS,

Professeur des Universités de Cardiologie, Praticien Hospitalier, Chef de service de cardiologie du CHU de Limoges.

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence du jury de cette thèse.

Je vous suis reconnaissant de votre aide apportée sur ce travail, vos conseils m'ont été très précieux pour son aboutissement. Votre bienveillance à mon égard pendant ces années d'internat, l'apport de vos connaissances en cardiologie et votre soutien sans faille m'ont permis de surmonter ces dures années d'internat.

Monsieur le Professeur Patrice VIROT

Professeur émérite des Universités de Cardiologie

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Votre longévité, votre passion pour la cardiologie et votre sympathie envers les patients et les internes m'impressionnera toujours. Travailler avec vous durant mon semestre d'exploration aura toujours été un plaisir.

Monsieur le Professeur Philippe LACROIX

Professeur des Universités de Cardiologie, Praticien Hospitalier Chef de service de la chirurgie vasculaire au CHU de Limoges

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Merci pour votre disponibilité. Durant tout mon internat vos lumières sur la maladie thrombo-embolique veineuse auront été d'une aide primordiale.

Monsieur le Professeur Julien MAGNE,

Professeur des Universités, Enseignant chercheur, Responsable adjoint du CEBIMER

Je ne te serais jamais assez reconnaissant pour ton aide, sans toi ce travail n'aurait jamais pu aboutir. Merci pour ta disponibilité, ta réactivité, ta patience et ta pédagogie. Ce fût été très agréable de travailler avec toi.

A ma famille

A mes parents, merci pour votre soutien sans faille notamment dans les moments les plus délicats et de m'avoir permis d'arriver jusque-là. Grâce à votre caractère dont j'ai hérité, j'ai pu me battre jusqu'au bout sans rien lâcher.

A mes grands-parents au Portugal et à ma famille portugaise. Merci pour votre soutien et votre présence à toute épreuve malgré la distance qui nous sépare.

A ma famille en Allemagne. Merci à mes oncles/tantes et cousins/cousines pour leur soutien tout autant que ma famille portugaise et tout ça malgré la distance.

A Zélie, merci pour ton soutien et pour tout l'amour que tu me donnes. Tu auras adouci la fin de mon internat.

A Agnès, merci pour votre aide et vos cours de français.

A mes amis

Benben, mon vieux pote, quel chemin parcouru depuis qu'on se connaît et que de bons moments passés ensemble.

A la Cherry P, l'équivalent de ma famille en France : Benben, Nilo, Basile, Guigui, Tary, Iaro, Jon, Arthur, Touf, Keke, Mikel, Sargui, Vincent, Courtio, Xaxi, Grib, Dédé, Je, Bastien, Gasp, Babar, Denis, Marie, Maureen, Chouchou, Fanny, Sarah, Mathilde, Yoanna, Cam. Merci de votre soutien dans les moments les plus difficiles. Que de bons souvenirs avec vous, le meilleur reste à venir.

A la gramien bande, la Dam's, la Dudz, Toro, Papax, Grégoire, Guigui et Nilo à nouveau, Adam, Crucru, Marine, Malo, Justine, Claire So et etc... un externat bien rythmé si on peut dire. Que de bons moments et de bons souvenirs pendant l'externat et après encore, que cela dure le plus longtemps possible.

Aux médecins du CHU de Limoges

Elie, un exemple. Ton investissement et ta rigueur dans ta pratique quotidienne m'auront impressionné pendant tout mon internat. Merci pour tout ce que tu m'as appris et tous tes conseils sur l'échographie, l'IRM, les valvulopathies et bien plus. Cela me servira toute ma carrière.

Pierre, merci pour ta disponibilité et ta gentillesse infinie. Pouvoir travailler avec toi sur l'insuffisance cardiaque a été incroyable et très enrichissant. J'aurais passé de très bons moments, ces vendredi après-midi pendant la réalisation des VO2max.

Virginie, une disponibilité indéfectible à toute heure du jour et de la nuit, toujours présente quand on a besoin de toi. Même si tu râlais sur mes dossiers improbables, au fond tu les adores.

Les rythmologues, Benoit et Abdelkarim, merci pour votre gentillesse et vos explications pointues, car on en a besoin en rythmologie (bon, Benoit parle moins vite, parfois, stp !). Rim avec qui j'ai peu travaillé, mais qu'est-ce-que t'es géniale.

Nicole, Pierre-Alain et Louis (alias le grand sapin et ton humour piquant), merci pour votre gentillesse votre disponibilité et vos connaissances sur la coronaire.

A mes co-internes devenus chef

Éline, un autre exemple. Toujours de bonne humeur et disponible, une rigueur implacable. Merci d'avoir partagé ton expérience, notamment en rythmologie. Merci pour ta patience quand je te harcelais avec toutes mes questions.

Thibault, merci pour ta disponibilité, ta patience, et de ton aide au début de mon internat qui aura été primordiales lors de mon arrivée. En tout cas je me souviendrai toujours d'une certaine interprétation des BB Brunnes lors d'une soirée. Magnifique !

Benjamin, alias Doudou. Je suis bien content d'être tombé avec toi sur ce premier semestre dans l'aile A. Ta bonne humeur quotidienne a permis que les choses se passent plus facilement.

Nicolas D, un sacré semestre d'USIC avec pas mal de péripéties et de nombreuses histoires à se raconter. Au plaisir de retravailler ensemble tête de piaffe !

Adil, tranquille tranquille, jamais de soucis.

A mes co-internes de promotion

Valentin le roi de la fissure dans tous les domaines. On dirait un vrai américain dans le Limousin avec ton pick-up qui se traîne autant que toi à la course à pied sur les quais de Bordeaux. Encore deux ans à se suivre, ça devrait être cool.

Valoche merci pour ta disponibilité et ton aide quand on en avait besoin.

Aux plus jeunes

Paul (RassinouX : je t'ai à l'œil, fais attention !), la Mass, Jean-paul, Valentine, Yanis, Seb, Guillaume, Amandine, Maryam, et aux nouveaux

A l'équipe infirmier du CHU de Limoges, merci pour votre soutien et surtout ces petits goûters

A l'équipe de cardiologie-vasculaire de Brive

Barth, Sylvain, Sarah, Vanessa, Thibault, Karine, Ségolène, Lesch, Thierry, Mme Arnaud, Mr Bolse, et Mr Fleurant (chef de service), merci pour ces deux semestres réalisés avec vous dans une ambiance parfaite. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté et pour votre disponibilité à tous. Par contre Sylvain muscle un peu ton jeu, stp...

Mes co-internes du semestre de cardiologie Benoit (grand amateur de la criée de Saint Jean de Luz et des golfs à proximité) et Aurélien.

Sans oublier l'équipe infirmiers de l'USIC, de P3 et de la coro.

A l'équipe réanimation de Brive

Dr Pichon, Dr Mons, Dr Karam, Dr Evezard, Dr Molina et Dr Raymond. Merci à vous pour votre accueil et pour vos connaissances dans ce domaine. A mes co-internes de stages et à Guillaume pour ses photos montages.

A l'équipe des valvulopathies de CHU de Haut-Lévêque.

Pr Laffite, Pr Réant, Dr Dijos, Dr Ternacle, aux chefs de clinique (Alex, Marine T, Marine B Auriane, JB, Fabien, Flo) et l'équipe de chirurgie cardiaque du Pr Labrousse. Merci pour votre apprentissage concernant les valvulopathies et les cardiopathies hypertrophiques, ainsi que pour votre bienveillance. Ces six mois avec vous auront été primordiaux dans ma formation et d'un enrichissement important.

Aux internes de cardiologie de Bordeaux et mes co-internes de stage. Merci pour votre accueil chaleureux et votre disponibilité, mon intégration a été facilitée grâce à vous.

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	22
Introduction	24
I. Mise au point sur l'insuffisance cardiaque	25
I.1. Épidémiologie	25
I.2. Définition.....	25
I.3. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée	27
I.3.1. Causes mécaniques	27
I.3.1.1. La pré-charge	27
I.3.1.2. La post-charge	28
I.3.1.3. La contractilité	29
I.3.1.4. Adaptation ventriculaire	29
I.3.2. Mécanismes d'adaptations neuro-hormonaux	30
I.3.2.1. Système adrénérgique	30
I.3.2.2. Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).....	31
I.3.3. Mécanismes neuro-hormonaux opposés.....	32
I.4. Traitement de l'insuffisance cardiaque	33
I.4.1. Traitements médicamenteux.....	33
I.4.2. Traitements non médicamenteux.....	34
I.5. Rôle de la réadaptation cardiovasculaire	35
II. Mise au point sur l'épreuve d'effort cardiorespiratoire	38
II.1. Physiologie de l'effort	38
II.1.1. Au niveau musculaire.....	38
II.1.2. Au niveau cardiorespiratoire	40
II.1.2.1. Au niveau cardiovasculaire	40
II.1.2.2. Au niveau respiratoire	43
II.2. L'épreuve cardiorespiratoire	48
II.2.1. Définition VO ₂ max	48
II.2.2. Indications et contre-indications dans l'insuffisance cardiaque	49
II.2.3. Matériel et déroulement de l'épreuve cardiorespiratoire.....	50
II.2.3.1. Le matériel.....	50
II.2.3.2. Déroulement de l'épreuve	51
II.2.4. Principaux paramètres mesurés	51
II.2.5. Aboutissement	53
III. Des connaissances à notre objectif	54
IV. Méthodes et matériels	55
IV.1. Méthode	55
IV.1.1. Critère de jugement.....	55
IV.1.2. Données cliniques	55
IV.1.3. Données échographiques, biologique et du test cardiorespiratoire.....	56
IV.1.4. Analyses statistiques	56
IV.2. Résultats	57
IV.2.1. Analyses descriptives de la population.....	57
IV.2.2. Analyse de la VO ₂ max	59
IV.2.3. Analyses des critères secondaires	60

V. Discussion	65
V.1. Rappel des résultats	65
V.2. Limites de notre étude.....	67
V.3. Points forts	67
V.4. Perspectives.....	67
Conclusion	69
Références bibliographiques.....	70
Annexes	76
Serment d'Hippocrate	77

Table des illustrations

Figure 1 : Loi de Franck-Sterling.....	27
Figure 2 : physiopathologie de l'insuffisance cardiaque.....	31
Figure 3 : Algorithme de prise en charge thérapeutique.....	33
Figure 4 : Cycle de production énergétique.....	38
Figure 5 : Adaptation cardiovasculaire à l'effort.....	41
Figure 6 : Voies de conduction de l'air.....	42
Figure 7 : Mécanique des muscles respiratoires.....	43
Figure 8 : Les différents volumes respiratoires.....	44
Figure 9: Évolution du Vt en fonction de la FR	46

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification des différents types d'insuffisance cardiaque selon l'ESC 2021...	26
Tableau 2 : Caractéristiques de la population et comparaison des trois groupes.....	58
Tableau 3 : VO2max	59
Tableau 4 : Analyse multivariée de l'évolution de la VO2 max, ajustée sur l'âge, le sexe, la stratégie thérapeutique, la FA, l'HTA, l'existence d'une resynchronisation, la prise de diurétique de l'anse et la posologie de la molécule observée (S/V ou IEC/ARA II).	60
Tableau 5 : Évolution de la puissance maximale	61
Tableau 6 : Évolution du premier seuil ventilatoire	61
Tableau 7 : Évolution du rapport VE/VCO2	62
Tableau 8 : Évolution des METs	62
Tableau 9 : Évolution de la FEVG.....	63
Tableau 10 : Probabilité d'hospitalisation pour une cause cardiologique selon la méthode de Kaplan-Meier.....	64

Abréviations

ACE-I : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
ARA II : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2
ARNI : Sacubitril/Valsartan
ATP : Adénosine triphosphate
BNP : Brain Natriuretic Peptide
CO₂ : Dioxyde de carbone
CRT-D : Resynchronisation thérapeutique avec défibrillateur
CRT-P : Resynchronisation thérapeutique avec fonction pacemaker
ECG : Électrocardiogramme
DAI : Défibrillateur implantable
DTD : Diamètre télédiastolique
FAN : Facteur Atrial Natriurétique
FC : Fréquence cardiaque
FCE : Fréquence cardiaque d'entraînement
Fr : Fréquence respiratoire
HFrEF : Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite
HTA : Hypertension artérielle
IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IC : Insuffisance cardiaque
ICD : Défibrillateur implantable
ICFEmR : Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément réduite
ICFEP : Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservées
ICFER : Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite
MRA : Antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes
O₂ : Oxygène
PAs : Pression artérielle systolique
PAd : Pression artérielle diastolique
PAm : Pression artérielle moyenne
PAPS : Pressions artérielles pulmonaires systoliques
Qc : Débit cardiaque
QR : Quotient respiratoire
RCV : Réadaptation cardiovasculaire
SR : rythme sinusale
SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone
SV1 : Premier seuil ventilatoire
S/V : Sacubitril/Valsartan
VE : Débit expiratoire ventilé
Vej : Volume d'éjection
VO₂ : Débit d'oxygène consommé
VO₂ max : Débit maximal d'oxygène consommé (L/min)
VTD : Volume télédiastolique
VTS : Volume télésystolique
W : Watt

Introduction

L'insuffisance cardiaque (IC) est définie comme une anomalie structurelle ou fonctionnelle du cœur, conduisant à un apport en oxygène insuffisant aux différents organes afin de répondre à leurs besoins métaboliques. Cette maladie est d'origine multiple et variée (ischémique, rythmique, valvulaire ou autre), fréquente et de mauvais pronostic. Sa prévalence est estimée à 2.3% en France et augmente fortement avec l'âge surtout après 75 ans (source INSV). Sur l'année 2014, en France, les épisodes d'insuffisance cardiaque aiguë représentent environ 165 000 hospitalisations avec une mortalité approchant 7%. En 2013 il était estimé que 30% des patients hospitalisés pour IC, étaient réhospitalisés au cours de la même année pour la même cause.

La morbidité de l'IC est lourde. La dyspnée d'effort entraîne une diminution de l'activité physique des patients voire une sédentarité, conduisant à des effets néfastes (augmentation du risque cardiovasculaire, perte de la masse musculaire, désadaptation cardiovasculaire à l'effort). Cela crée un cercle vicieux et une aggravation de la maladie. Il est donc important de maintenir une activité physique régulière chez ce type de patients, et d'améliorer leur capacité à l'effort afin de diminuer les symptômes. Une étude montre même qu'une faible augmentation de la $VO_2\max$ permet de diminuer la mortalité et le nombre d'hospitalisations (1).

Pour rappel le traitement de base de l'insuffisance cardiaque est composé de molécules s'opposant au système rénine angiotensine et au système adrénergique. Le Sacubitril/Valsartan (S/V) peut, depuis peu, être prescrit en première intention dès les premières étapes de la maladie. Pour rappel, le Sacubitril est un inhibiteur de la néprilysine qui permet une diminution de la dégradation du BNP et augmente donc le pouvoir natriurétique de cette molécule. Ceci permet une diminution des effets délétères de la rétention de hydro-sodée et une diminution de la vasoconstriction.

La réadaptation cardiovasculaire (RCV) est recommandée dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée et ses effets, étudiés depuis de nombreuses années, ont été démontrés (2). Elle entraîne une amélioration des capacités à l'effort avec une amélioration du pic de $Vo_2\max$, du premier seuil ventilatoire (SV1), une amélioration de la sensation de dyspnée ainsi qu'une diminution de la mortalité. La RCV fait partie intégrante de la prise en charge de l'IC et permet une adaptation optimale des thérapeutiques.

On sait que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II) permettent une amélioration de la $VO_2\max$.

Par la suite, sous traitement maximal par S/V, il a été montré une amélioration de la $Vo_2\max$ sans comparaison avec un inhibiteur du système rénine-angiotensine (3).

Qu'en est-il du Sacubitril/Valsartan en comparaison du traitement conventionnel ?

Notre hypothèse est que la combinaison réadaptation cardiovasculaire associée au Sacubitril/Valsartan, améliore la $VO_2\max$ dans l'insuffisance cardiaque par rapport à la combinaison RCV + IEC ou ARA II et le S/V seul.

I. Mise au point sur l'insuffisance cardiaque

I.1. Épidémiologie

L'insuffisance cardiaque touche près de 2,3% de la population française, soit plus de 1,1 million de personnes dans notre pays. La prévalence de la maladie augmente avec l'âge, notamment après 75 ans et atteint même 15% de la population après 85 ans. On estime que 75% des insuffisants cardiaques ont plus de 75 ans.

L'insuffisance cardiaque est associée à une mortalité importante et est à l'origine de plus de 70 000 décès par an en France soit environ 12% de l'ensemble des décès en une année (4). Cela entraîne une morbidité importante avec plus de 200 000 hospitalisations par an pour insuffisance cardiaque. Ceci représente la première cause d'hospitalisation non programmée en France chez les plus de 75 ans et un taux de réhospitalisation non négligeable au cours de la même année pour un nouvel épisode (5). Ces chiffres augmentent depuis le début des années 2000 car la mortalité de l'insuffisant cardiaque diminue alors que le nombre de personnes atteignant des âges susceptibles de développer cette maladie s'accroît.

Sur le plan économique, l'insuffisance cardiaque entraîne des dépenses de santé majeures. Son coût estimé par an dans le monde est de plus de 100 milliards de dollars en 2012 (6). Le coût à vie des patients insuffisants cardiaques quant à lui, est estimé en moyenne à 125 000 dollars par patient (7). En effet, les hospitalisations représentent la proportion la plus importante du coût économique et plus les patients sont symptomatiques plus les dépenses augmentent (8).

L'insuffisance cardiaque entraîne également une nette dégradation de la qualité de vie, autant physique que psychologique (9). En effet, 56% des patients estiment leur qualité de vie « mauvaise » ou « très mauvaise ». Ceci s'explique par des hospitalisations répétées pour certains patients d'une part et d'une dyspnée importante pour d'autre, entraînant une difficulté à réaliser les actes de la vie quotidienne.

Cette limitation à l'effort engendre une nette diminution des activités physiques et donc une perte de force musculaire, créant un cercle vicieux avec un risque de sédentarité et un prolongement des durées des hospitalisations important.

I.2. Définition

L'insuffisance cardiaque est définie par l'incapacité du muscle cardiaque, du fait d'anomalies structurelles et/ou fonctionnelles, à assurer un débit sanguin systémique normal et/ou entraînant une augmentation des pressions intracardiaques au repos ou à l'effort (10).

Cette incapacité entraîne un apport en oxygène et en nutriments insuffisant pour répondre aux besoins métaboliques des différents organes. Sur le plan clinique cela se traduit par une dyspnée, une prise de poids, des œdèmes, une fatigue et/ou une turgescence jugulaire.

Trois types d'insuffisance cardiaque selon le consensus de l'ESC 2021 (1)

Tableau 1 : Classification des différents types d'insuffisance cardiaque selon l'ESC 2021

Source : 2021 ESC Guidelines for the diagnostic and treatment for acute and chronic heart failure (11)

Type d'IC		ICFER	ICFEmR	ICFEP
Critères	1	Symptômes +/- signes (a)	Symptômes +/- signes (a)	Symptômes +/- signes (a)
	2	FEVG \leq 40%	FEVG 41-49% (b)	FEVG \geq 50%
	3	-	-	Preuve objective d'anomalie structurelle cardiaque ou fonctionnelle compatible avec une dysfonction ventriculaire gauche diastolique, ou une augmentation des pressions de remplissage du VG, y compris une augmentation des peptides natriurétiques (c).

Légende : 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), ICFEP (Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée).

- (a) : Signes qui peuvent être absents à la phase initiale de la maladie ou chez les patients traités de manière optimale.
- (b) : Pour le diagnostic de l'ICFEmR, la présence d'autres signes d'anomalies structurales (dilatation atriale gauche, hypertrophie du VG) augmente la probabilité du diagnostic.
- (c) : Pour le diagnostic de l'ICFEP, plus le nombre d'anomalies présentes est élevé, plus le diagnostic est probable

Les causes de l'insuffisance cardiaque sont multiples (ischémique, valvulaire, rythmique...) ; la principale étiologie de l'insuffisance cardiaque est la cardiopathie ischémique (12).

Le diagnostic est multimodal :

- Clinique, mais peu spécifique.
- Imagerie (échographie cardiaque et IRM cardiaque), permettant de classifier l'insuffisance cardiaque en fonction de la FEVG et parfois d'en établir l'étiologie.
- Biologique, en mesurant le Nt-ProBNP qui a une valeur diagnostic, en l'absence de facteur confondant significatif, et pronostic (13). Certaines analyses biologiques permettent une orientation étiologique et un conseil génétique est souhaitable dans certains cas.

I.3. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée

Les mécanismes physiologiques sont complexes, associant à la fois des causes mécaniques et neurohormonales.

I.3.1. Causes mécaniques

Comme la définition le souligne, l'insuffisance cardiaque est l'incapacité de la pompe cardiaque à générer un débit acceptable pour fournir les organes périphériques en oxygène et en nutriments. Ce débit (Q) est la résultante du volume d'éjection (Vej) à chaque battement cardiaque, multiplié par la fréquence cardiaque (FC) par minute.

$$Q = V_{ej} \times FC$$

Le volume d'éjection cardiaque dépend de trois paramètres principaux :

- la pré-charge,
- la post-charge,
- la contractilité.

I.3.1.1. La pré-charge

De manière simplifiée, la pré-charge correspond au volume télédiastolique du ventricule gauche et à l'élongation des fibres myocardiques. Celle-ci dépend de la loi de Franck-Starling (14). Selon cette loi, plus la pré-charge augmente plus la force de contraction pour éjecter le sang est grande du fait d'une mise en tension plus importante des fibres myocardiques. La loi de Franck-Starling prédit l'augmentation progressive de la force de contraction au fur et à mesure que le volume de remplissage ventriculaire augmente. Mais à partir d'un certain volume télédiastolique dépassé (et donc d'une certaine longueur d'étirement des fibres myocardiques) la force de contraction finit par diminuer. Mais dans ces conditions, le point de rupture va se situer plus tôt, aggravant le processus pathologique.

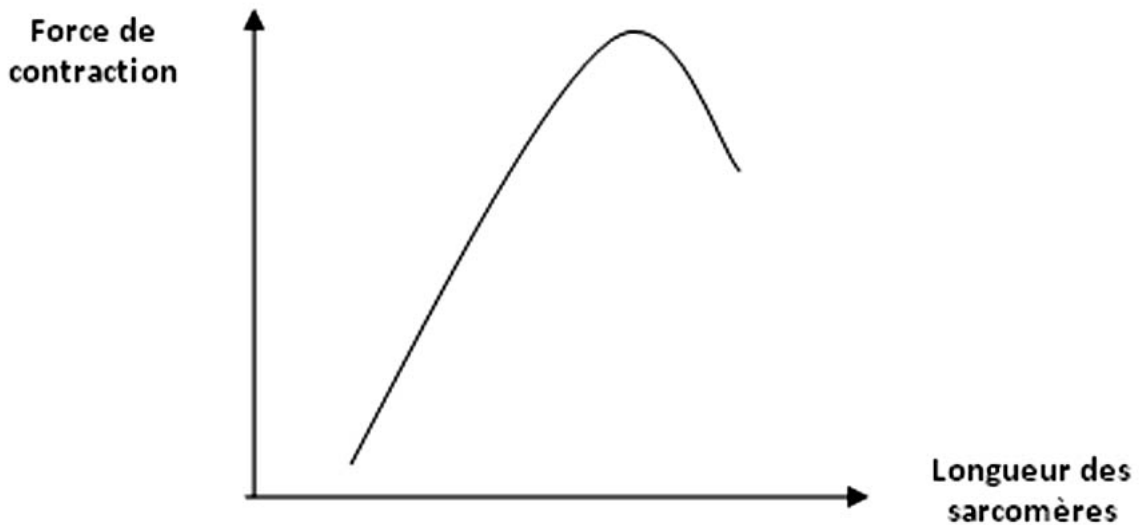


Figure 1 : Loi de Franck-Sterling

Source : Campus Cerimes, Université Médicale Virtuelle Francophone

La pré-charge dépend essentiellement de la volémie, du retour veineux ainsi que de la contraction atriale (qui correspond à près de 20% du remplissage ventriculaire) ; ces trois éléments sont primordiaux pour obtenir un volume télédiastolique adéquate.

1.3.1.2. La post-charge

La post-charge est l'ensemble des contraintes qui s'exercent sur les parois ventriculaires gauches lors de la contraction myocardique. C'est l'opposition à l'écoulement du sang lorsqu'il est éjecté du ventricule gauche (VG) et qu'il rencontre la masse sanguine dans les gros vaisseaux artériels. Ici les résistances artérielles périphériques et la compliance aortique jouent un rôle fondamental.

Cette pression s'opposant à l'éjection du ventricule gauche est déterminée essentiellement par la Loi de Laplace, par l'hypothèse que le ventricule gauche doit vaincre la tension pariétal (C) aortique.

La loi de Laplace est définie par :

$$C = P \times (r/h)$$

P : Pression intra-aortique

R : diamètre ventriculaire

H : Épaisseur myocardique

Afin de vaincre la post-charge lorsqu'elle est anormalement augmentée, le myocarde s'adapte en augmentant sa masse et en s'hypertrophiant comme on peut le voir dans la loi de Laplace.

Mais on imagine aisément qu'au cours de l'accroissement de la post-charge, par augmentation de la pression artérielle ou par valvulopathie aortique sténosante par exemple, que la force de contraction myocardique doit être plus importante pour atteindre une pression permettant l'ouverture aortique (15). En cas d'augmentation trop importante de la post-charge, la fraction et la vitesse de raccourcissement des fibres myocardiques diminuent, abaissant ainsi le volume d'éjection systolique.

Les principales causes d'augmentation de la post-charge sont :

- Une hypertension artérielle
- Valvulopathie aortique sténosante
- Cardiomyopathie hypertrophique obstructive

I.3.1.3. La contractilité

Cette dernière aussi appelée Inotropisme cardiaque, correspond à la force de contraction intrinsèque du muscle cardiaque.

La force de contraction myocardique est dépendante de trois paramètres principaux :

- La pré-charge selon la loi de Frank-Sterling comme vu précédemment
- La force intrinsèque myocardique qui peut être augmentée par imprégnation adrénergique
- La post-charge est un élément non négligeable à la contraction myocardique. La contraction débute par la contraction iso-volumétrique, où la pression intra-ventriculaire gauche augmente sans modification de volume et se poursuit jusqu'à ce que la pression intra-ventriculaire gauche dépasse la pression intra-aortique. Une fois que la pression intra-VG dépasse la pression intra-aortique, les valvules aortiques s'ouvrent et le sang est éjecté dans l'Aorte. Lorsque les capacités intrinsèques du VG (à savoir vaincre les résistances à l'éjection) sont dépassées, le volume d'éjection est abaissé.

I.3.1.4. Adaptation ventriculaire

L'IC à FEVG altérée est dûe à une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire. Cela entraîne une diminution du débit cardiaque et une augmentation du VTS ventriculaire gauche. Ceci aboutit à l'augmentation des contraintes télédiastoliques sur les parois myocardiques, et par conséquent à une augmentation de la force de contraction myocardique selon la loi de Frank-Sterling. Cette boucle d'adaptation permet, en association avec une hypertrophie myocardique adaptative, une normalisation du V_{ej} (et non de la FEVG) au prix d'une dilatation des cavités cardiaques.

C'est pourquoi dans les insuffisances cardiaques chroniques, il est fréquent de constater des dilatations importantes à condition que la pathologie s'installe progressivement et qu'il n'existe pas de trouble de la compliance majeure.

Le problème de ce type d'adaptation physiologique est une élévation importante du coût énergétique. Ce coût est dépendant des contraintes que supporte le myocarde qui sont proportionnelles aux diamètres et aux pressions ventriculaires. Donc une dilatation

ventriculaire gauche entraîne une augmentation des besoins en oxygène du myocarde, qui dans ce contexte est malheureusement souvent associée à une coronaropathie, gênant l'apport en oxygène au niveau des myocytes et aggravant le processus.

Cette dilatation ventriculaire déjà présente à l'état de repos, est à l'origine d'une limitation des capacités physiques, lors des efforts importants initialement, puis pour les actes de la vie quotidienne puis au repos. Cette limitation est engendrée, par le fait que les fibres myocardiques atteignent leur capacité maximale d'étirement. En effet, lors d'un effort, il existe une augmentation du retour veineux allongeant encore un peu plus les fibres myocardiques. Dans l'IC à FEVG altérée, cet allongement des fibres myocardiques n'est pas possible et ne permet pas d'obtenir une force adéquate pour maintenir un volume d'éjection nécessaire à l'effort.

L'abaissement de la contractilité cardiaque entraîne donc une diminution du volume d'éjection, une dilatation et une augmentation des contraintes pariétales ventriculaires dès le repos, ce qui aboutit à une perte de possibilité d'adaptation à l'effort.

I.3.2. Mécanismes d'adaptations neuro-hormonales

Il arrive un moment où ces mécanismes d'adaptation cardiaque sont dépassés ; le débit cardiaque baisse et d'autres systèmes d'adaptation se mettent en route, afin de préserver un débit normal de perfusion des organes. Mais ces mécanismes sont, à la longue, délétères au niveau myocardique.

Deux principaux systèmes sont alors activés :

- Système sympathique
- Système rénine-angiotensine-aldostérone

I.3.2.1. Système adrénergique

Face à cette baisse de débit, l'organisme va redistribuer la circulation au niveau loco-régionale afin de préserver un débit correct au niveau des organes nobles.

La circulation sanguine est alors partagée entre le réseau cérébral, coronarien, et les muscles respiratoires, aux dépens des réseaux cutanés, splanchniques et rénaux. L'hormone principale, parmi d'autres, est la noradrénaline. Cette dernière a une action avant tout alpha-adrénergique mais aussi une minime action beta-adrénergique. L'action alpha-adrénergique est à l'origine de la vasoconstriction artérielle et veineuse (à l'origine de l'augmentation de la pré-charge et de la post-charge) et l'action beta-adrénergique est à l'origine d'une tachycardie bénéfique initialement pour maintenir un débit cardiaque adéquate. Cependant, sur le long cours, cette tachycardie gêne le remplissage du VG et par conséquent entraîne une augmentation des pressions de remplissage qui peuvent aboutir à un œdème du poumon.

Mais cette surproduction d'hormone vasoconstrictrice provoque, au niveau musculaire une diminution de la perfusion des muscles, entraînant par conséquent une fatigabilité musculaire à l'effort. On retrouve ce même mécanisme au niveau des reins, à l'origine de la diminution de la fonction rénale. Ce dernier point est primordial, car la diminution du débit sanguin au niveau

des reins va entraîner un emballement du système rénine-angiotensine qui sera responsable d'une rétention hydro sodée.

Le problème à long terme de cette activation adrénurgique est une perturbation des chémorécepteurs au niveau des bulbes carotidiens et du tronc cérébral, auto-entretenant le phénomène. Cette activation produit une accumulation du taux intra-cellulaire en calcium, favorisant l'apoptose et la mort cellulaire myocardique (16), aggravant alors le remodelage myocardique et augmentant le risque d'arythmie (17).

On comprends alors l'effet bénéfique des bêta-bloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque puisque qu'ils s'opposent aux effets délétères au long cours, des catécholamines sécrétées par le système adrénurgique.

I.3.2.2. Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Devant une diminution du débit rénal par la mise en jeu du système adrénurgique, il existe une augmentation du taux de Rénine, par la macula densa de l'appareil juxta-glomérulaire. Cette hormone va transformer l'Angiotensine, sécrétée par le foie, en Angiotensine 1. Elle sera transformée à son tour au niveau de la circulation pulmonaire essentiellement, en Angiotensine 2 par l'enzyme de conversion.

L'Angiotensine 2 participe à l'augmentation de la tension artérielle par trois mécanismes différents :

- Action directe sur les muscles lisses artériels, entraînant une vasoconstriction et donc une augmentation des résistances artérielles périphériques et de la tension artérielle. Elle a aussi une action indirecte par le relargage de noradrénaline.
- Augmentation de la rétention hydro-sodée par vasoconstriction des artéioles efférentes post-glomérulaires. Cela entraîne un maintien du débit de filtration glomérulaire permettant une réabsorption accrue au niveau tubulaire du sodium et donc de l'eau. L'Angiotensine 2 a également une action directe sur les tubules rénaux afin d'augmenter la réabsorption hydro-sodée.
- Stimulation de la zone glomérulée de la glande corticosurrénale, à l'origine de la production d'Aldostérone. Cette hormone entraîne une réabsorption hydro-sodée plus importante au niveau des tubules distaux.

L'Aldostérone a également un effet délétère sur la tension artérielle par d'autres mécanismes, tels que la production de collagène au niveau des parois artérielles favorisant leurs résistances et par conséquent un accroissement des tensions artérielles.

Donc cette augmentation des résistances périphériques et de la rétention hydro-sodée entraîne une majoration de la charge de travail, d'un myocarde déjà affaibli chez ces patients. Il existe aussi une rétroaction active par le SRAA sur le système sympathique (18), créant un cercle vicieux qui s'auto-entretient et s'auto-aggrave

L'Angiotensine 2 et l'Aldostérone ont des effets délétères directs sur le myocarde : hypertrophie myocardique, apoptose et remodelage de la matrice extra-cellulaire par augmentation du collagène (19)(20).

Dans les cardiomyopathies évoluées, l'angiotensine joue aussi un rôle au niveau de l'hypothalamus en activant la libération de l'hormone antidiurétique (ADH), aggravant la rétention d'eau.

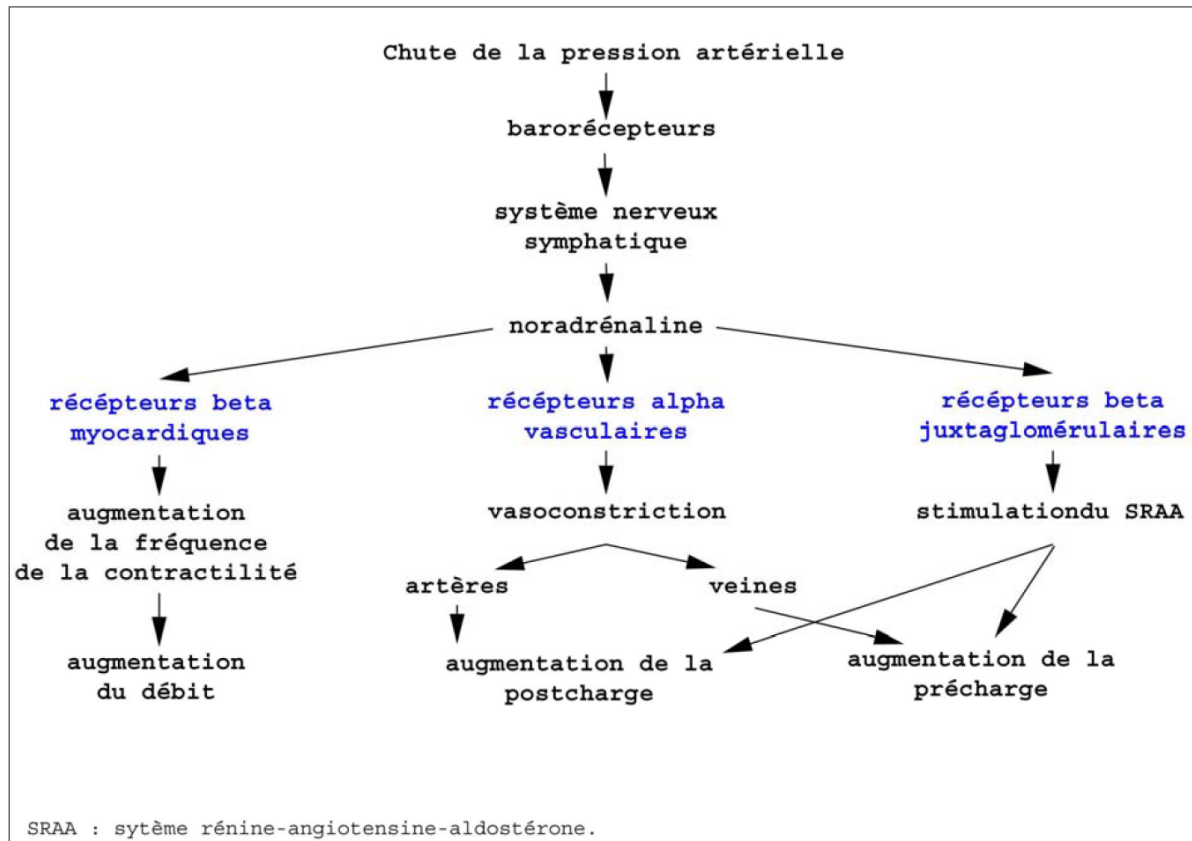


Figure 2 : physiopathologie de l'insuffisance cardiaque

I.3.3. Mécanismes neuro-hormonaux opposés

A côté de ces mécanismes vasoconstricteurs, deux systèmes vasodilatateurs jouent un rôle opposé dans l'insuffisance cardiaque : le système des prostaglandines et le facteur natriurétique atrial et ventriculaire.

Concernant les facteurs natriurétiques atriales et ventriculaires :

- Le Brain Natriuretic Peptide (BNP) qui est sécrété par les oreillettes et les ventricules en réponse à une augmentation de pression intra-cavitaire. Il est sécrété en une pré-molécule, le Nt pro-BNP. Son action est opposée au système du SRAA, il favorise la vasodilatation et la natriurèse. On le dose en routine à des fins de diagnostic de la maladie ou pour le suivi (21) (22).
- Le Facteur Atrial Natriurétique (FAN) qui est surtout sécrété par les oreillettes lors d'une augmentation de pression intra-cavitaire. Cette molécule joue surtout un rôle vasodilatateur.

Le système des prostaglandines et des bradykinines a une action vasodilatatrice. Les bradykinines sont essentiellement dégradées par l'enzyme de conversion. D'où l'intérêt de l'inhibition du SRAA, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, afin de contrecarrer les systèmes vasopresseurs et de favoriser les systèmes vasodilatateurs pour diminuer la charge de travail myocardique.

Les signes d'insuffisance cardiaque apparaissent lorsque les systèmes « protecteurs » des prostaglandines et des facteurs natriurétiques sont dépassés par le système adrénergique et le système rénine-angiotensine.

I.4. Traitement de l'insuffisance cardiaque

I.4.1. Traitements médicamenteux

Le principe de base du traitement de l'insuffisance cardiaque consiste à favoriser, d'une part les systèmes vasodilatateurs et d'autre part de s'opposer au système adrénergique et au système rénine angiotensine qui sont délétères au long cours.

Les bloqueurs du système rénine angiotensine, composés des IEC et ARA II, ont prouvé leur bénéfice depuis bien longtemps dans cette pathologie (23)(24). Maintenant le S/V peut être prescrit en première intention. Il bloque le système rénine angiotensine grâce au Valsartan et favorise les systèmes vasodilatateurs, en diminuant la dégradation du BNP par le sacubitril qui est un inhibiteur de la néprylisine (enzyme de dégradation du BNP) (25). Une autre molécule agit sur ce système, et est désormais indiquée en première intention. Il s'agit des antagonistes de l'Aldostérone tels que la Spironolactone.

A propos des bloqueurs du système adrénergiques, les bêta-bloquants ont longtemps été considérés comme néfastes chez les insuffisants cardiaques. Les traitements initiaux étaient principalement composés de digitalique et de diurétique. Mais de nos jours, cette molécule est la pierre angulaire du traitement de l'insuffisance cardiaque. Elle a montré son bénéfice sur la mortalité (26)(27) et sur les symptômes (28).

De nos jours, les antagonistes du récepteur SGLT2 peuvent être également prescrits en première intention. Cette molécule participe aux diminutions des symptômes et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque aiguë. Il a été constaté une diminution de la mortalité cardiovasculaire grâce à ce traitement en complément de la stratégie thérapeutique de base (29).

D'autres traitements, comme les diurétiques de l'anse, permettent de diminuer les signes de surcharges et une partie des symptômes sans pour autant avoir une action sur la mortalité. Leur action est surtout symptomatique.

D'autres molécules, telles que l'ivabradine, peuvent être prescrites en deuxième intention si les symptômes persistent malgré les traitements de première intention et que la fréquence cardiaque en rythme sinusal reste supérieure à 70/min (30). La Digoxine et les dérivés nitrés peuvent être aussi utilisés en deuxième ligne thérapeutique. A noter la possibilité d'une supplémentation martiale chez les personnes carencées. Cette supplémentation a montré son efficacité sur la réduction des symptômes et des réhospitalisations pour insuffisance cardiaque (31).

I.4.2. Traitements non médicamenteux

Concernant les traitements non médicamenteux, nous avons la RCV que nous détaillerons plus tard.

Il existe aussi une possible prise en charge par resynchronisation électrique chez les patients ayant une FEVG < 35% et des blocs de conduction intra-ventriculaire importants, notamment lorsqu'il existe un bloc de branche gauche complet de plus de 150ms.

A propos de l'implantation d'un défibrillateur implantable (DAI), ce dernier est particulièrement indiqué lorsque la FEVG reste inférieure à 35% malgré un traitement optimal, dans un contexte de cardiopathie ischémique.

Le tableau ci-dessous résume les principes de prise en charge de l'insuffisant cardiaque.

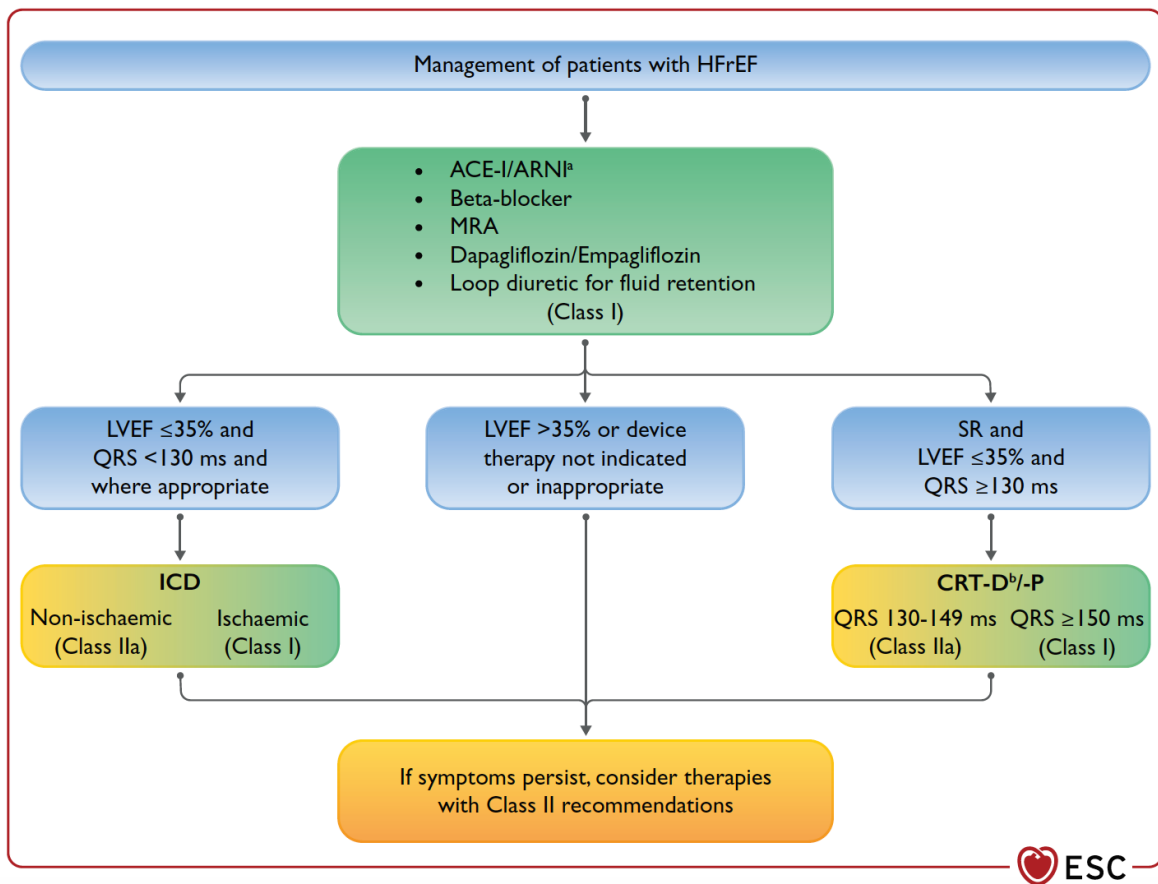


Figure 3 : Algorithme de prise en charge thérapeutique.

Source : 2021 ESC Guidelines for the diagnostic and treatment for acute and chronic heart failure (11).

ACE-I : Inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARNI : Sacubitril/Valsartan, CRT-D : Resynchronisation thérapeutique avec défibrillateur, CRT-P : Resynchronisation thérapeutique avec fonction pacemaker, ICD : Défibrillateur implantable, HFrEF : IC à FEVG altérée, MRA : Antagoniste des minéralocorticoïdes, LVEF : FEVG, SR : rythme sinusale.

a = En remplacement des IEC ; b = si approprié. Classe 1 : vert, Classe 2a : jaune

I.5. Rôle de la réadaptation cardiovasculaire

Longtemps considérée comme contre-indiquée voire délétère (32), la RCV est apparue dans les années 60. De nos jours, elle fait partie intégrante de la prise en charge de l'IC. Il a été démontré une baisse des hospitalisations, de la mortalité et une meilleure qualité de vie, chez les patients participants au programme de RCV (33) (1), ce qui induit une diminution du coût de la prise en charge de cette maladie. Cette amélioration de la qualité de vie et les diminutions des hospitalisations sont liées à une augmentation de la Vo2 max (34) et de la FEVG en fin de RCV.

Initialement considérée comme un simple réentraînement physique, la RCV s'apparente à une réelle prise en charge multidisciplinaire (prise en charge des addictions, intervention de diététiciennes, de psychologues, de kinés ...). Cette prise en charge globale est bien précisée dans la définition de la RCV par l'OMS en 1993 : « Ensemble des activités nécessaires pour influencer favorablement le processus évolutif de la maladie, ainsi que pour assurer aux patients la meilleure condition physique, mentale et sociale possible, afin qu'ils puissent par leurs propres efforts, préserver ou reprendre une place aussi normale que possible dans la vie de la communauté » (35).

Soumise aux autorisations de l'Agence régionale de santé (ARS) et à des décrets en France (36)(37), la RCV demande l'instauration d'une équipe pluridisciplinaire composée d'un cardiologue, d'une équipe d'infirmières, d'un kinésithérapeute et du matériel de réanimation.

Concernant la sécurité de réalisation de la RCV, les études réalisées montrent une bonne sécurité en pratique quotidienne (38) avec peu d'évènements indésirables graves (tels que des morts subites ou encore des orages rythmiques).

La RCV a donc pour but :

- Un réentraînement physique et un apprentissage des activités d'entretien physique
- Une optimisation des traitements en fonction des aspects psychologiques et socio-professionnels
- Un soutien psychologique et une remise en confiance du patient vis-à-vis de son corps
- Une réinsertion socio-professionnelle
- Une éducation thérapeutique, hygiéno-diététique avec pour but l'application à long terme de ces règles

La RCV doit être proposée à tout patient insuffisant cardiaque en respectant les contre-indications suivante (39):

- Coronaropathie instable
- Insuffisance cardiaque décompensée
- Arythmie ventriculaire sévère non contrôlée
- Épanchement péricardique modéré à sévère
- Thrombus intra-cardiaque à haut risque embolique
- Récente maladie thrombo-embolique avec ou sans embolie pulmonaire

- Obstacle sévère et/ou symptomatique à l'éjection ventriculaire gauche
- Processus inflammatoire ou infectieux non contrôlé
- Hypertension pulmonaire sévère et/ou symptomatique
- Incapacité à réaliser un exercice (neurologique, orthopédique)

Le déroulement de la RCV se présente en 3 phases.

- 1) La première phase est une évaluation initiale des capacités individuelles à l'effort par test d'effort classique. Le plus souvent chez les insuffisants cardiaques, ce premier est un test cardiorespiratoire. Il permet d'identifier le seuil ventilatoire « Sv1 » duquel découlera l'intensité de l'entraînement initial. Ce bilan initial est aussi composé d'un électrocardiogramme de repos et d'une échographie transthoracique.
- 2) La phase de réentraînement se déroule la plupart du temps sur ergocycle mais peut aussi être réalisée sur tapis de course. Elle est constituée d'exercices à efforts continus, d'efforts intermittents intenses et d'exercices de renforcement musculaire.
 - L'intensité des efforts continus est initialement fixée par le seuil ventilatoire lors de l'épreuve initiale ou par la fréquence cardiaque d'entraînement (FCE), déterminée par la formule de Karvonen ($FCE = FC \text{ repos} + ((FC \text{ max} - FC \text{ repos}) \times 0.8)$). On peut également utiliser l'échelle de Borg, échelle de perception de l'intensité de l'effort. Ces exercices se poursuivent pendant 30-60min.
 - Les exercices à efforts intermittents intenses se déroulent sur une durée de 10 sec à 2-3 minutes, à une intensité de 80% de la VO₂max environ. Ces pics d'intensité sont entrecoupés de phases de récupération situées à 20-30% de la VO₂max, d'une durée d'une à quatre minutes environ et cela en fonction des capacités des patients. Ces intervalles sont répétés par séries de 5 à 10.
 - Les exercices de renforcement musculaire sont réalisés à l'aide de petits haltères ou de bandes élastiques. Ils permettent d'effectuer différents mouvements de répétitions ou des efforts résistifs de faible intensité, de façon intermittente. Ces exercices sont réalisés par séries de 10-15 mouvements pendant environ 20min à 30-50% de la force maximale développée (déterminée lors de la phase initiale par dynamomètre). De nos jours, d'autres activités sont réalisées dans certains centres de façon plus ludique et mieux acceptées par le patient. Ces activités, sont par exemple, des cours de pilates, de gym avec ballon, du yoga... Il est aussi utilisé le banc de Koch qui permet d'augmenter la rentabilité des efforts avec du travail concentrique et excentrique.
 - Durant cette période de réentraînement, ont également lieu des ateliers thérapeutiques. Ils sont primordiaux dans l'éducation thérapeutique et la compréhension de la maladie par les patients. Ils sont basés sur les explications physiopathologiques de la maladie, sur les mécanismes des molécules prescrites et leurs intérêts. Lors de ces discussions sont organisés des entretiens motivationnels,

permettant aux patients de fixer leurs objectifs, tels que la perte de poids, la reprise d'activité physique ou l'arrêt du tabac.

Cette période de réentraînement, durant laquelle les patients viennent environ trois fois par semaine, permet l'optimisation de leur traitement, tout en dispensant une surveillance clinico-biologique rapprochée de la tolérance des traitements.

- 3) A la fin de la période de RCV sont réalisés une nouvelle épreuve cardiorespiratoire, une échographie transthoracique, un examen clinique et une analyse biologique. Un entretien de fin de réadaptation est effectué avec le cardiologue afin de refaire le point avec le patient concernant sa compréhension de la maladie, des traitements, des signes devant alerter et les objectifs qu'il devra poursuivre dans sa vie quotidienne.

Il faut noter que la rééducation cardiovasculaire n'a pas que des bénéfices au niveau des performances physiques ; il a été remarqué une diminution de taux de dépression après RCV (40), ce qui participe à l'amélioration de la qualité de vie.

En conclusion la RCV permet une diminution du tonus sympathique, des résistances vasculaires, du risque thrombotique et de la stimulation du système rénine-angiotensine (41)(42). Plusieurs autres bénéfices ont été rapportés et concernent en premier lieu, une augmentation de la Vo₂ et de la FEVG ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie (43).

II. Mise au point sur l'épreuve d'effort cardiorespiratoire

II.1. Physiologie de l'effort

Il existe deux types d'efforts principaux, l'effort aérobie (par exemple les sports d'endurance) et l'effort anaérobie (par exemple un sprint de 100m).

Les efforts aérobie nécessitent de l'oxygène comme source principale de combustion des sucres fournissant l'énergie à l'organisme.

A contrario les efforts anaérobies produisent de l'énergie à partir de la dégradation d'un substrat sans consommation d'oxygène.

II.1.1. Au niveau musculaire

Trois types principaux de fibres musculaires sont classés selon leur voie métabolique et leur vitesse de contraction :

- Fibre de type 1 (voie métabolique aérobie et vitesse de contraction lente)
- Fibre de type 2a (voie métabolique mixte et vitesse de contraction intermédiaire)
- Fibre de type 2b (voie métabolique anaérobie et vitesse de contraction rapide)

Dans l'IC, il existe une diminution des fibres de type 1 vers des fibres de type 2b qui ont une capacité d'anaérobiose moindre (matériel enzymatique et mitochondriale moindre). Ce changement favorise l'acidose lactique et la diminution des capacités d'endurance (44).

Au niveau musculaire, la fabrication énergétique s'effectue grâce à deux systèmes principaux ; le système des phosphagènes avec l'adénosine triphosphate (ATP) et la glycolyse.

Le système des phosphagènes permet la production rapide d'énergie au niveau musculaire sans consommation d'oxygène par hydrolyse de l'ATP (figure 3). Cette énergie entraîne le coulisement des chaînes d'actine et de myosine entre elles et aboutit au raccourcissement musculaire et à la contraction musculaire. Mais leur réserve est très limitée et est essentiellement représentée par la phosphocréatine. Cette dernière sert à recréer de l'ATP grâce à la créatine kinase. Ces réserves s'épuisent dès les premières secondes d'un exercice physique et c'est à ce moment-là que le système de la glycolyse rentre en jeu pour produire de l'énergie et permettre la contraction musculaire.

Concernant la glycolyse, elle permet la création d'énergie à partir de l'oxydation de substrats grâce au cycle de Krebs (figure 3). Les substrats énergétiques du système aérobie sont nombreux et sont essentiellement représentés par les glucides, les lipides et les protéines. Les lipides sont surtout utilisés comme substrat lors d'un effort peu intense qui représente environ 40 à 60% de la consommation maximale en oxygène. Quant aux glucides, ils deviennent le substrat principal pendant des efforts plus intenses. Les protéines quant à elles deviennent le substrat principal lors d'un effort de très longue durée, lorsque les réserves de glucides et de lipides sont épuisées.

Au sein de cette chaîne de production de l'énergie se forme au moins 38 molécules d'ATP grâce à la chaîne respiratoire. Au niveau de ce processus, l'oxygène joue le rôle de dernier accepteur de protons et d'électrons libérés par l'ensemble des phénomènes métaboliques de ce cycle de Krebs (Figure 3).

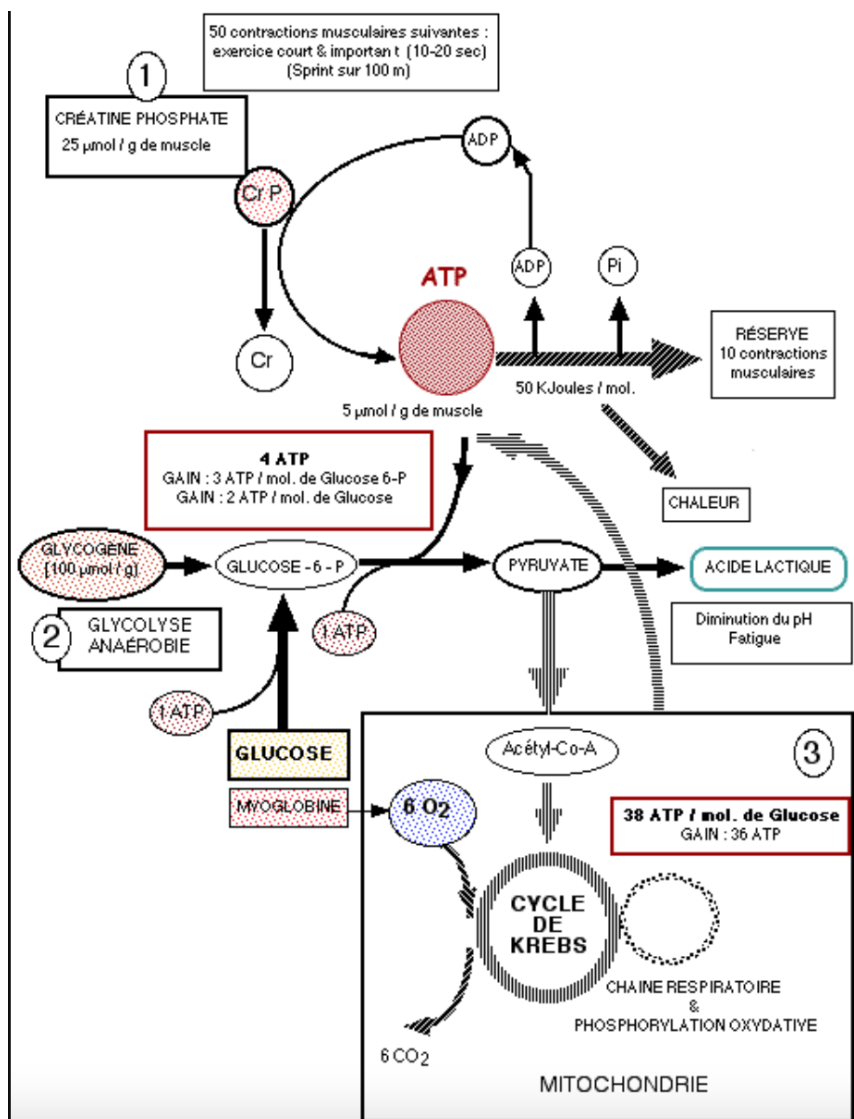


Figure 4 : Cycle de production énergétique

Tous ces phénomènes d'oxydation dépendent donc largement de la capacité individuelle à transporter de l'oxygène de l'air ambiant jusqu'au niveau musculaire. Cette capacité de transport est obtenue lors d'un test cardiorespiratoire ($\text{Vo}_{2\text{max}}$). Lorsque cette faculté de transport d'oxygène vers les muscles atteint son maximum ou est altérée, le système anaérobie prend le relais pour produire l'énergie à partir de l'acide lactique.

L'acide lactique n'est pas un déchet métabolique à proprement parlé. Il est produit dans les muscles actifs, essentiellement par les fibres de type IIa et IIb (du fait d'un équipement enzymatique moindre pour l'oxydation) et diffuse librement vers les fibres de type I où il est métabolisé au niveau mitochondrial. Lorsqu'il passe dans le milieu sanguin lors d'un effort sous-maximal prolongé, une partie est reconvertie en glucose dans le foie (cycle de Cori) et l'autre partie est métabolisée au niveau du myocarde comme dans les fibres musculaires de type I. Cette voie métabolique génère, grâce à l'oxydation d'une mole de lactate, la formation

de 17 moles d'ATP (contrairement au cycle de Krebs qui en forme plus de 30). Ceci ne permet pas le même rendement énergétique et donc des niveaux de performance physique moindre.

La capacité de transport de l'oxygène jusqu'aux fibres musculaires dépend de nombreux paramètres et principalement du système cardiovasculaire. Cela explique donc une capacité musculaire, chez les IC, moins importante par rapport à un sujet sain, du fait d'une diminution de l'oxygénation musculaire et d'une adaptation des fibres musculaires vers le type 2.

II.1.2. Au niveau cardiorespiratoire

Au cours d'un exercice physique le système cardiovasculaire doit faire face à un triple défi :

- Répondre aux besoins métaboliques des muscles actifs
- Maintenir une pression de perfusion efficaces des organes nobles
- Contrôler l'augmentation de la chaleur corporelle

II.1.2.1. Au niveau cardiovasculaire

Pour pouvoir répondre à ces trois principaux objectifs, il existe tout d'abord une adaptation myocardique à l'effort. Le Qc augmente à l'effort. Pour rappel, le Qc dépend de la FC et du Vej. Le Qc est de 4-6L/min au repos et ce dernier peut atteindre 20-25L/min à l'effort voire 40L/min chez les athlètes de sport d'endurance de haut niveau (45).

Pour aboutir à cette augmentation de débit, le Vej passe de 80mL au repos à environ 120mL à l'effort. Le Vej dépend de la différence entre le volume télédiastolique (VTD) et le volume télésystolique (VTS). Cette élévation du Vej s'explique par la modification de trois paramètres primordiaux dans la physiologie de la contraction myocardique : la pré-charge, la contractilité, la post-charge

A la phase initiale de l'effort c'est le VTD qui augmente, favorisé par la hausse de la pré-charge, du fait de l'accentuation du retour veineux. Le retour veineux est amplifié par les effets synergiques des pompes musculaire, abdominale et ventilatoire. Par la suite les effets des catécholamines permettent aussi l'augmentation du VTD, en favorisation la relaxation myocardique (effet lusitrope) et la hausse du retour veineux par un renforcement du tonus veineux. Mais à la suite de la réduction du temps de la diastole par la tachycardie liée à l'intensité de l'effort ce volume se stabilise, voire tend à diminuer au fur et à mesure que l'intensité de l'effort croit.

Pour pallier cette limite, le VTS diminue grâce à l'augmentation de la pré-charge selon la loi de Franck-Sterling (Figure 1). La diminution du VTS est aussi favorisée par les catécholamines. Ces dernières permettent essentiellement une amélioration de l'inotropisme et du lusitropisme.

Au total, la majoration de la pré-charge et du lusitropisme cardiaque permet un meilleur remplissage diastolique ainsi qu'une meilleure vidange cardiaque associée à l'amélioration de l'inotropisme. Ceci aboutit à une expansion du VTD et à une diminution du VTS, aboutissant à une augmentation du Vej.

Le dernier paramètre qui permet une amélioration du débit est l'augmentation de la FC, sous l'effet des catécholamines. A noter que la FC ne s'élève pas autant chez une personne âgée

que chez une personne jeune en bonne santé. On peut déterminer une fréquence cardiaque maximale théorique (FMT) par la relation suivante :

$$\text{FMT} = 220 - \text{Age}$$

Donc l'augmentation de la FC et du V_{ej} , par les différents mécanismes décrits ci-dessus, permettent l'augmentation du Q_c par la formule suivante.

$$Q_c = V_{ej} \times FC$$

- Avec $V_{ej} = VTD - VTS$

Mais pour permettre cette augmentation de débit cardiaque il faut aussi un apport adéquat d'oxygène au niveau myocardique. A l'état de base, l'extraction d'oxygène au niveau myocardique est quasiment déjà maximale. Donc la seule solution d'augmentation d'apport d'oxygène au niveau coronarien est l'augmentation du débit sanguin coronarien qui multiplié par un facteur 4 à 5 lors d'un effort, notamment par adaptation vasculaire locale. On imagine bien que des artères coronaires athéromateuses, avec des sténoses significatives, entraînent une limitation d'apport d'oxygène, empêchant le travail myocardique et donc des performances physiques moindres.

Afin d'avoir une bonne perfusion sanguine des organes nobles et des muscles, des adaptations artérielles sont aussi primordiales. Le débit sanguin artériel est réparti en fonction des besoins des organes. Cette répartition dépend des variations des résistances périphériques artérielles qui fluctuent par des mécanismes locaux, hormonaux et sympathiques.

Par exemple le débit sanguin musculaire augmente au cours de l'effort, par diminution des résistances des artéioles musculaires (par vasodilatation locale et sympatholytique), alors qu'au niveau des organes non sollicités pour l'effort physique, il y a une vasoconstriction locorégionale (46). Lors d'une activité intense ceci aboutit à un débit sanguin musculaire de 50-80mL/min/100g de muscle (soit 80% du débit cardiaque alors qu'au repos ce dernier ne représente que 15% du débit cardiaque avec 3-4mL/min/100g). En revanche dans les territoires inactifs tels que le territoire splanchnique, digestif ou rénal, le débit sanguin diminue significativement. Mais cette vasodilatation au niveau musculaire est limitée par les catécholamines lorsque l'individu atteint ses capacités maximales.

A noter que lorsque l'exercice intense se prolonge, il existe une vasodilatation périphérique cutanée permettant la thermorégulation. Cette vasodilatation cutanée entraîne une diminution du volume sanguin efficace et donc du débit sanguin musculaire, sur un myocarde atteignant ses capacités de volume d'éjection maximales. Cet effet est aggravé par une hypovolémie, due à une déshydratation induite par l'évaporation de la sueur contribuant à la thermorégulation. Pour pallier cela, la FC augmente encore plus au cours d'un effort de longue durée afin de maintenir un débit de perfusion correct. Ceci explique une augmentation de la fréquence cardiaque lors des efforts prolongés même si l'intensité reste constante.

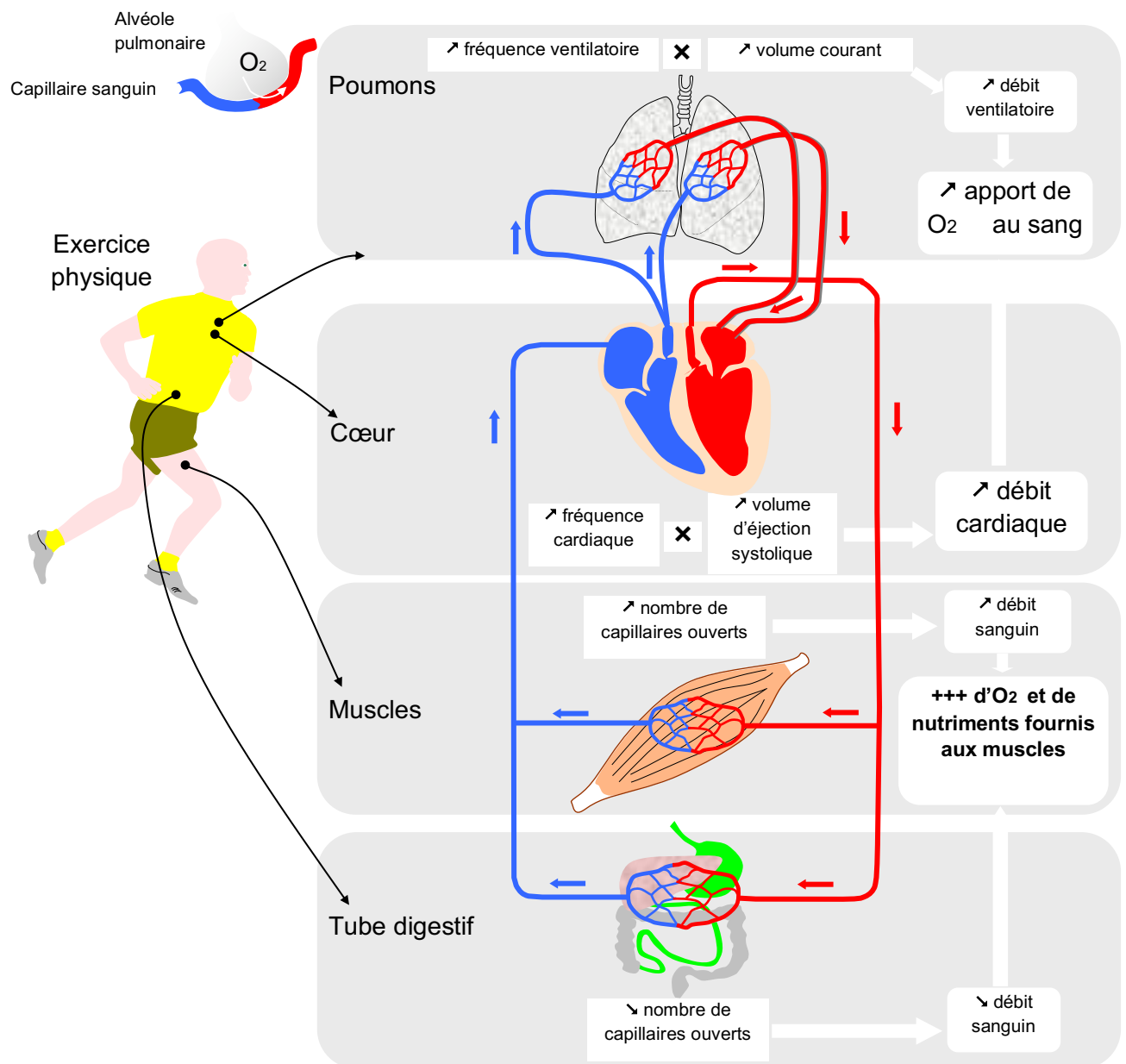


Figure 10 : Adaptation cardiovasculaire à l'effort

De ces adaptations vasculaires résulte une augmentation modérée de la pression artérielle moyenne d'effort. En effet la pression artérielle systolique (PAS) augmente linéairement avec l'intensité de l'effort jusqu'à atteindre un plateau d'équilibre et la pression artérielle diastolique

(PAd) varie très peu voire à tendance à diminuer. D'ailleurs une augmentation anormale de la PAd serait un marqueur de risque cardiovasculaire selon certains modèles.

II.1.2.2. Au niveau respiratoire

Le système respiratoire et le système cardiaque sont indissociables. La respiration permet l'apport de l'oxygène (O₂) dans la circulation sanguine, acheminé aux organes par le système cardiovasculaire. Le système respiratoire participe aussi à l'équilibre acido-basique par l'élimination du dioxyde de carbone.

Le système respiratoire est composé des voies de conduction de l'air (de la bouche/nez jusqu'aux bronchioles) qui jouent un rôle de filtrage et de réchauffement de l'air. Cette zone est considérée comme un espace mort, stable et constant, c'est-à-dire un espace qui ne participe pas aux échanges. Cela représente environ 150mL d'air. Lors d'une inspiration moyenne au repos, le volume d'air inspiré est de 500mL. Le volume d'air inspiré efficace arrivant aux alvéoles est donc de 350mL, à cause de cet espace mort qui représente 150mL de l'air inspiré (500mL - 150mL = 350mL).

Puis au bout de ces voies conductrices il y a la zone d'échange, dite zone respiratoire (composée de bronchioles, conduit alvéolaire, d'alvéoles et de la membrane alvéo-capillaire). Cette zone est constituée de 300 millions d'alvéoles, soit l'équivalent d'une surface d'échange de 70m² au repos et de 120m² à l'effort.

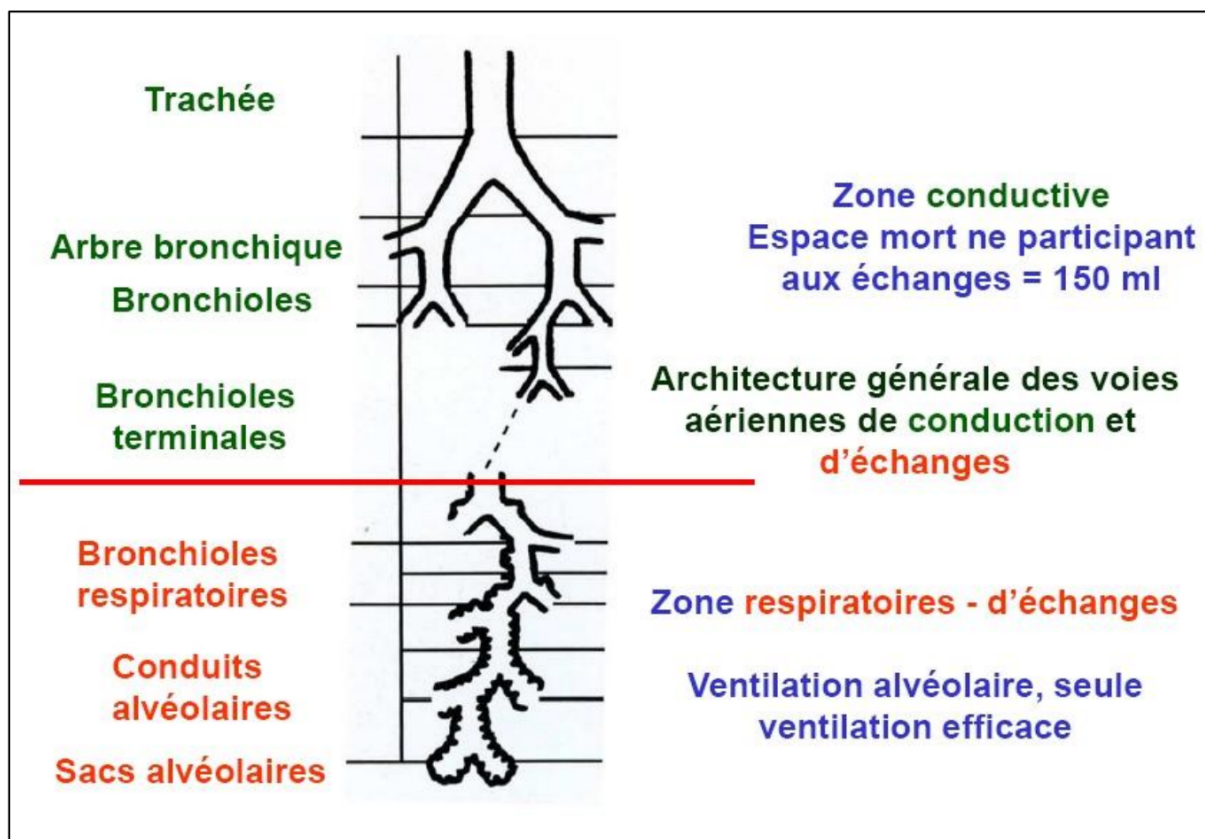


Figure 6 : Voies de conduction de l'air

Les mécanismes d'inspiration et d'expiration sont les résultantes de la mise en action des muscles de la respiration, surtout lors de l'inspiration car l'expiration est passive au repos.

Ces muscles sont composés essentiellement du diaphragme, muscle principal de la respiration, des muscles intercostaux et des abdominaux, qui eux servent surtout lors de l'expiration active. Lors de l'inspiration, grâce à la contraction du diaphragme et des muscles intercostaux, il y a un abaissement de la cage thoracique, une horizontalisation des côtes et un avancement du sternum. Ceci crée une diminution de pression intra-thoracique et « un appel d'entrée d'air ». Lors de l'expiration au repos, le relâchement des muscles inspiratoires entraîne un retour du thorax à sa position de repos, une augmentation de pression intra-thoracique et une expulsion de l'air. Lors de l'expiration forcée, c'est la contraction des abdominaux (le grand droit de l'abdomen et les obliques internes) qui entraîne une remontée du diaphragme et une augmentation de pression intra-thoracique.

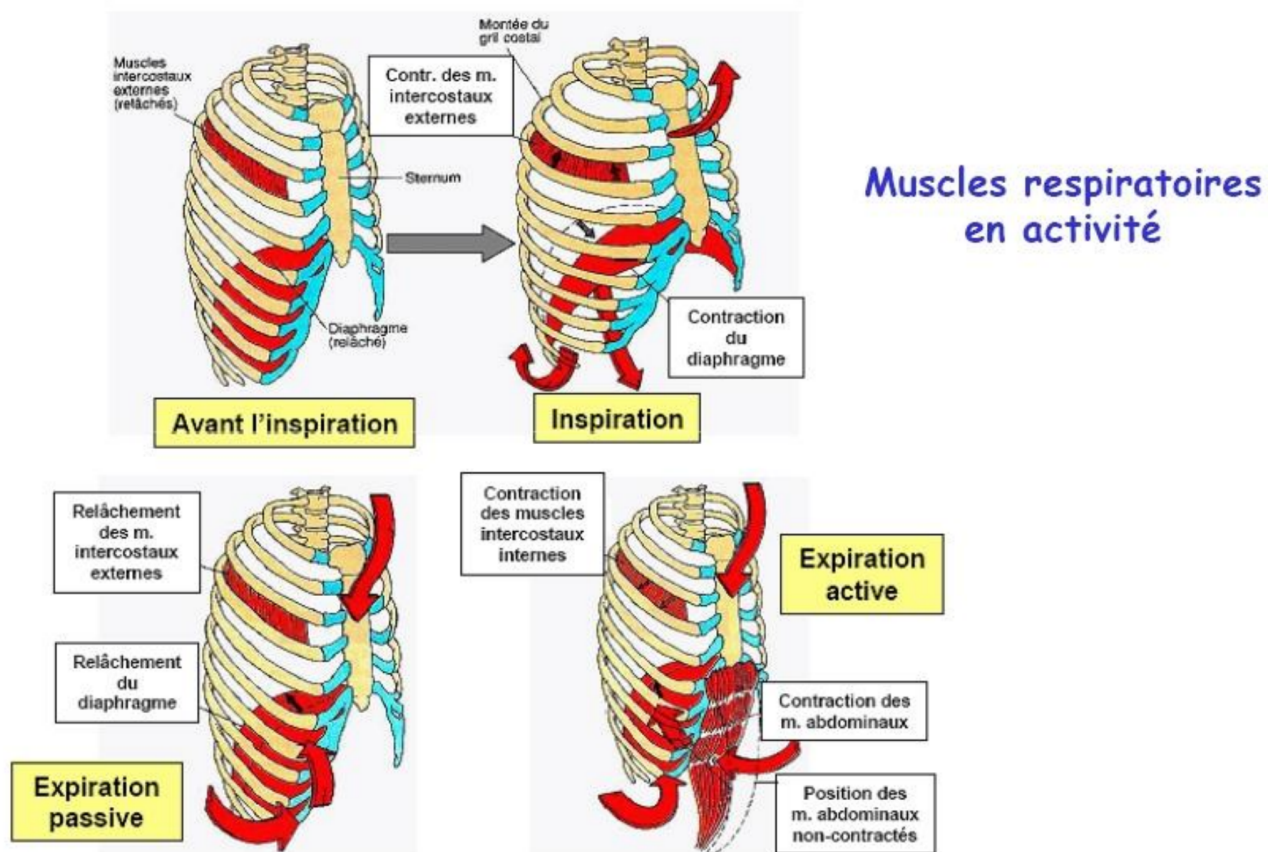


Figure 7 : Mécanique des muscles respiratoires

Ces mouvements respiratoires sont donc à l'origine d'un débit ventilatoire, traduit par la formule suivante :

$$VE = Vc \times Fr$$

VE : débit ventilatoire

Vc : Volume courant

Fr : Fréquence respiratoire

Le débit ventilatoire au repos chez une personne saine est de 6 à 8 L/min.

Ces débits ventilatoires sont à l'origine de la capacité vitale (CV) qui est la somme des trois principaux volumes pulmonaires mobilisables :

- Volume courant : volume mobilisé lors d'un cycle de mouvement respiratoire physiologique (inspiration + expiration non forcée)
- Volume de réserve inspiratoire : volume supplémentaire mobilisé lors d'une inspiration maximale à la fin d'une inspiration normale
- Volume de réserve expiratoire : volume supplémentaire mobilisé lors d'une expiration maximale à la fin d'une expiration normale

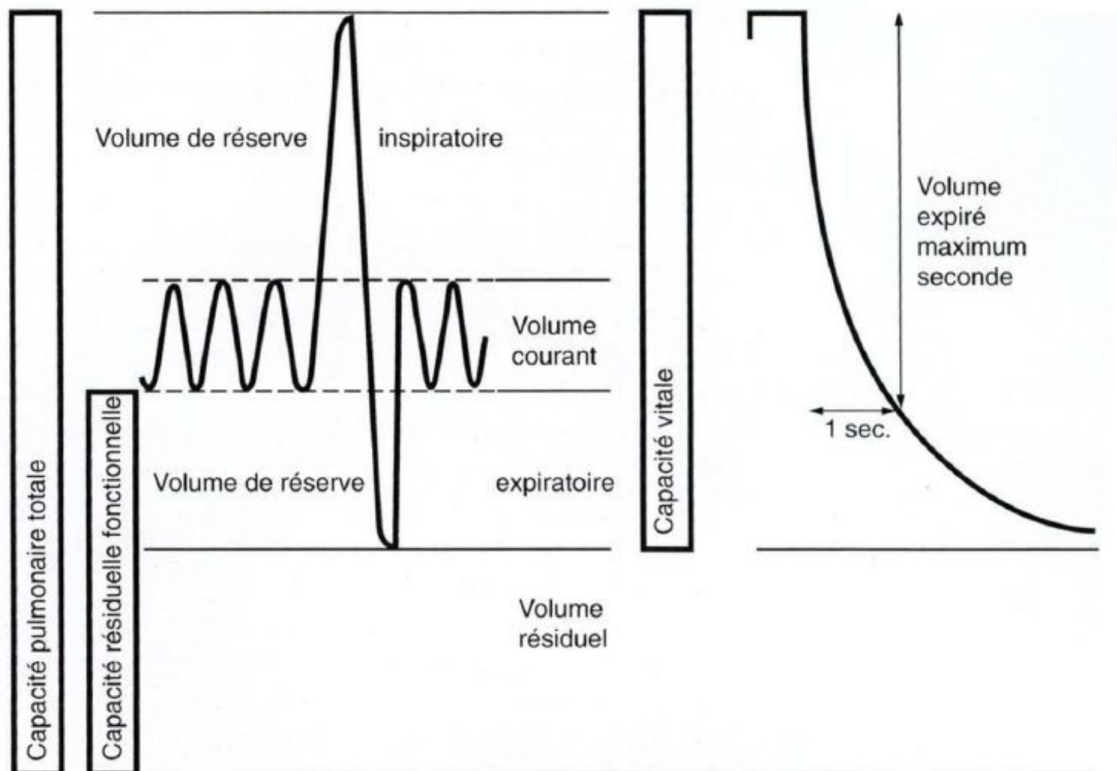


Figure 8 : Les différents volumes respiratoires

Mais comme dit précédemment, sur un volume courant donné il existe une perte de volume, entraînant une diminution de la quantité d'air utilisable au niveau alvéolaire. Cette perte de volume est liée à l'effet espace mort des voies respiratoires. Le volume efficace qui arrive aux alvéoles est appelé volume ventilatoire alvéolaire, défini par :

$$VA = (Vc - Vd) \times Fr$$

VA : Ventilation alvéolaire

Vc : Volume courant (500mL)

Vd : Volume espace mort (150mL)

A l'effort, il existe premièrement une augmentation du volume courant et secondaire une accélération de la fréquence respiratoire (Fr). Car en augmentant seulement la Fr, nous réalisons une respiration superficielle et nous favorisons l'espace mort et nous diminuons donc le volume d'air frais arrivant aux alvéoles. En revanche si nous augmentons l'intensité respiratoire et donc le volume courant, nous augmentons le volume d'air disponible et efficace au niveau alvéolaire qui va permettre l'oxygénation des tissus. Ce volume courant empiète sur le VRI et sur le VRE puis, lorsque le volume courant ne peut plus augmenter, c'est la fréquence respiratoire qui s'accélère.

Il faut donc augmenter l'amplitude des mouvements respiratoires et non la Fr pour augmenter l'efficacité de la ventilation.

En résumé, à l'effort nous observons une augmentation linéaire de l'intensité respiratoire (c'est à dire du volume courant) jusqu'à un premier décrochage ventilatoire. Ce premier décrochage correspond au SV1 que nous détaillerons plus tard. Cette augmentation du volume courant se fait sur l'utilisation des VRI et des VRE. Puis un deuxième décrochage apparaît lorsque le volume courant ne peut plus augmenter, ce qui correspond souvent au SV2. A ce moment-là, la Fr augmente et nous hyperventilons.

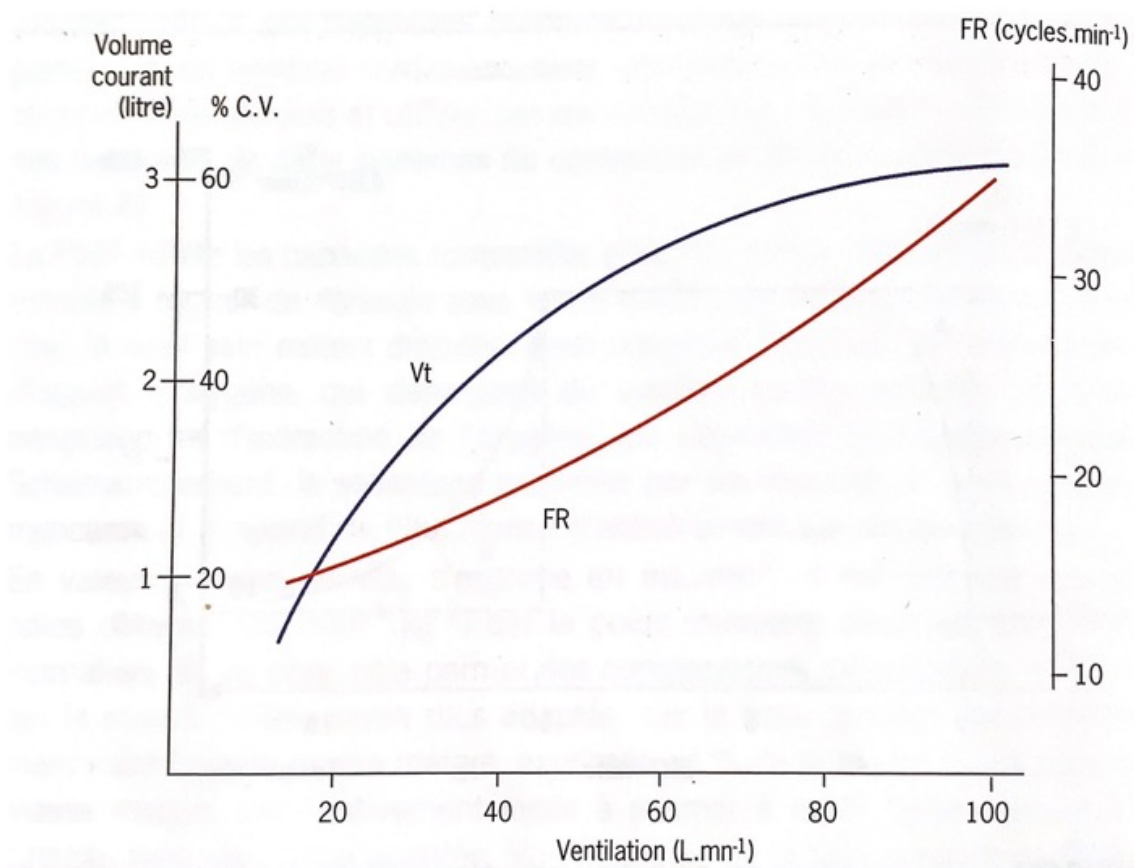


Figure 9 : Évolution du Vt en fonction de la FR

Source : Guide pratique des épreuves d'effort cardiorespiratoire

Ces volumes respiratoires sont étudiables lors d'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR), par spirométrie réalisée avant chaque Vo_{2max} , indissociable de ce test cardiorespiratoire. Ceci permet de faire la part des choses entre une limitation respiratoire ou bien cardiaque à l'effort.

A côté de ces paramètres d'adaptation cardiorespiratoire, il ne faut pas oublier qu'il existe d'autres facteurs confondants comme la diffusion intra-alvéolaire, le taux d'hémoglobine, le taux de fer qui permet la fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine, les mécanismes intracellulaires de transport de l'oxygène et la désadaptation musculaire périphérique.

Concernant la diffusion alvéolo-capillaire, cette dernière est souvent altérée à cause de l'insuffisance cardiaque, du fait d'une congestion pulmonaire. Ce phénomène augmente l'effet espace mort chez ces patients et se traduit par une dyspnée plus importante (47).

Ces adaptations sont résumées dans la figure 5 et figure 10 (en annexe).

II.2. L'épreuve cardiorespiratoire

C'est l'exploration qui permet une analyse des adaptations respiratoires, cardiologiques et musculaires par épreuve d'effort associée à une analyse des échanges gazeux. Outre ces analyses, cet examen a une valeur diagnostic, pronostic (48)(49)(50) et oriente sur le type de thérapeutiques à utiliser et vers les objectifs en terme de réadaptation à atteindre.

II.2.1. Définition VO₂max

La VO₂ max ou consommation maximale d'oxygène correspond au volume maximal d'oxygène qu'un individu peut consommer par unité de temps lors d'un exercice dynamique aérobie maximal. Cette valeur s'exprime en L/min/kg la plupart du temps.

Hill et Lipton furent les premiers à développer ce concept en 1923, en évoquant la VO₂ max comme une limitation individuelle de la capacité à utiliser l'oxygène et à réaliser un effort physique.

Son calcul, basé sur le principe de Fick (51), explique les rapports entre la consommation d'oxygène et le débit cardiaque :

- Dans un échangeur, le passage d'un gaz entre la phase gazeuse et le sang est régi par le principe de conservation de la masse : la quantité de gaz échangée en régime stable est égale à la différence de quantité entre l'entrée et la sortie du gaz fixé sur le sang.

De cette théorie découle l'équation suivante, permettant de calculer le débit de consommation d'oxygène (VO₂) en supposant que la totalité du débit cardiaque passe à travers les poumons.

$$VO_2 = Q_c \times C(a-v)O_2$$

VO₂ : Débit de consommation d'oxygène

Q_c : Débit cardiaque

C(a-v)O₂ : différence artérioveineuse en O₂

Le calcul de la VO₂max est donc :

$$VO_{2max} = Q_c \text{ max} \times C(a-v)O_2 \text{ max}$$

A noter que d'autres méthodes par des « tests sur terrain » permettent d'estimer la VO₂max, en se passant de la mesure de la différence artérioveineuse en O₂. Certaines méthodes sont assez bien corrélées avec la VO₂max mesurée en laboratoire. C'est le cas du test de Cooper mis au point initialement pour les militaires afin d'évaluer leur condition physique. Il consiste à parcourir la plus grande distance possible en 12 minutes en course à pied. La VO₂ max est alors estimée par :

$$VO_{2max} = (\text{distance} - 505) / 45$$

Distance en mètres

D'autres tests permettent de réaliser ces « tests sur terrain » comme le test de Léger, de Brue etc....(52)

A titre d'exemple chez certains sportifs de haut niveau, la Vo₂ max peut atteindre des pics à 80-90mL/min/kg, alors que chez un sujet sain lambda elle est habituellement aux alentours de 45mL/min/kg chez l'homme et de 35mL/min/kg chez la femme. Cette différence, entre homme et femme, s'explique tout d'abord par une hémoglobine physiologiquement plus élevée chez l'homme, vecteur principal d'oxygène dans la circulation sanguine. D'autres facteurs comme une masse musculaire plus importante chez l'homme, explique cette différence.

II.2.2. Indications et contre-indications dans l'insuffisance cardiaque

Les indications principales de la Vo₂max sont :

- Déterminer la cause d'une dyspnée (respiratoire, cardiaque ou périphérique)
- Déterminer le niveau d'entraînement d'un sportif de haut niveau ou d'un insuffisant cardiaque
- Suivi d'un insuffisant cardiaque à visée pronostique ou indication d'inscription sur liste de greffe cardiaque (53)(54).

Chez l'insuffisant cardiaque, le test cardiorespiratoire permet donc avant tout de déterminer objectivement les capacités physiques du patient insuffisant cardiaque et de caractériser ses symptômes à l'effort. Des indications thérapeutiques, comme une inscription sur liste de greffe cardiaque, peuvent en découler. Ce test peut aussi évaluer les effets des thérapeutiques introduits (3).

L'épreuve cardiorespiratoire est aussi pronostique, moins les performances sont élevées plus le patient est à risque d'hospitalisation et de mortalité (55).

En conclusion, ce test est primordial dans le suivi de l'insuffisant cardiaque.

L'insuffisance cardiaque a longtemps été considérée comme une contre-indication à la réalisation d'un test d'effort. Cette tendance s'est inversée aujourd'hui puisque le réentraînement à l'effort est devenu l'un des traitements principaux de cette pathologie.

Les contre-indications absolues principales sont (45) :

- Un syndrome coronarien récent
- Poussée d'insuffisance cardiaque
- Troubles rythmiques ventriculaires non contrôlés
- Thrombus intra-ventriculaire gauche
- Valvulopathies sténosantes sévères associées

Des contre-indications relatives existent et doivent remettre en question la réalisation de ce test en fonction de la balance bénéfique risque à réaliser l'examen dans l'immédiat :

- Hypertension artérielle (HTA) non contrôlée (PAS > 200mmHg)
- Bradycardie
- Sténose significative du tronc commun ou équivalent
- Non coopération du patient

II.2.3. Matériel et déroulement de l'épreuve cardiorespiratoire

II.2.3.1. Le matériel

-L'ergocycle. Le test cardiorespiratoire se déroule le plus souvent sur un ergocycle, parfois sur tapis roulant. Si l'épreuve se déroule sur tapis roulants il faut savoir que la Vo_{2max} est généralement un peu plus augmentée que sur ergocycle du fait d'un retour veineux plus important. Mais sur tapis, les analyses de l'électrocardiogramme (ECG) et la surveillance de la TA sont moins fiables à causes des artéfacts dûs aux mouvements.

Ici nous aborderons les tests sur ergocycle (image 1)



- Les analyseurs de gaz : trois types principaux d'analyseur d' O_2 sont disponibles. Les électrodes polygraphiques, les analyseurs polarographiques et les cellules au zirconium. Concernant les analyseurs du Co_2 , ils sont essentiellement constitués de cellules infrarouges. Mais la vapeur d'eau contenue dans les gaz fausse les mesures, ces outils d'analyses sont souvent associés à un système d'assèchement.
- Les Débitmètres : permettent la mesure instantanée en fonction du temps, des débits ventilatoires en L/min.
- Le masque facial afin de recueillir les gaz

- Le Saturomètre : afin de s'assurer de l'absence de désaturation à l'effort.
- L'électrocardiogramme d'effort permet d'enregistrer le rythme cardiaque mais surtout de surveiller l'apparition de signes de souffrance électrique ou des arythmies
- Le brassard à tension artérielle
- Le matériel de réanimation à proximité

II.2.3.2. Déroulement de l'épreuve

Tout d'abord le test doit être présenté au patient afin de lui exposer les intérêts de ce type d'examen. Le patient ne doit pas parler au risque de fausser les mesures. Il doit signaler toutes douleurs thoraciques suspectes qui surviendraient lors de l'effort. De plus, il ne doit pas s'arrêter brutalement de pédaler, un arrêt brutal risquant d'entraîner une réaction vagale inappropriée.

Certains paramètres doivent être vérifiés avant le début de l'effort, ces derniers doivent être stables et acceptables. Il faut avant tout étalonner les gaz et les volumes pour éviter de fausser les mesures et s'assurer que l'examen se fasse dans une pièce avec une température autour de 22 degrés Celsius. Les autres valeurs à vérifier sont le quotient respiratoire (QR) qui doit être inférieur à 0.85 et une Vo_2 inférieure à 5 mL/min/kg (56). Par moment, à cause d'un stress d'anticipation, ces valeurs peuvent être légèrement augmentées, il est alors préférable de dédramatiser l'examen avec le patient, le mettre en confiance, ce qui permettra de régulariser ces paramètres. A noter que lors d'un test sur ergomètre, un enregistrement au repos d'au moins deux minutes doit être réalisé.

Il existe deux types de protocoles d'enregistrement. Le premier dit rectangulaire ou discontinu se fait par paliers d'effort de niveau constant et est entrecoupé de phases de récupération. Le deuxième type de protocole (utilisé en pratique courante) est un protocole triangulaire ou continu, ici l'intensité de l'effort croît progressivement de manière croissante par paliers de 1 à 2 minutes.

Chaque patient doit avoir une individualisation du protocole d'effort, qu'il soit un sujet sédentaire ou sportif, afin d'avoir une durée d'effort comprise entre 8 minutes et 15 minutes au maximum et avoir une analyse optimale du système aérobie (une durée trop longue pourrait faussement diminuer le chiffre de Vo_2 par fatigue musculaire). L'incrémentation de l'intensité doit se faire par palier de 5 à 20 W en fonction des capacités du patient.

Par exemple pour un test sur un ergocycle, il faut compter un temps d'effort moyen d'environ 10min (chez des personnes non significativement limitées sur le plan cardiaque). Ce moment est précédé de deux minutes d'enregistrement au repos, de deux à trois minutes d'échauffement et pour finir, par six minutes de récupération.

II.2.4. Principaux paramètres mesurés

Cette rubrique répertorie une liste non exhaustive de paramètres les plus couramment utilisés.

L'analyse d'un test cardiorespiratoire ne doit pas se limiter à la seule valeur de VO_{2max} . De nombreuses données sont mesurées (paramètres primaires) et d'autres sont calculées

(données secondaires) (57). L'analyse de l'ensemble de ces données est multivariée et s'effectue en fonction des données théoriques calculées pour un patient d'âge, taille et poids donné, ainsi que par rapport aux résultats de tests antérieurs.

Les principaux paramètres :

- VO₂ max : c'est la consommation maximale d'oxygène au cours d'un effort aérobie.

En pratique chez un sujet sain, elle est caractérisée par un plateau de Vo₂ au cours d'un effort. Chez l'insuffisant cardiaque l'effort nécessaire pour atteindre ce plateau n'est jamais atteint. On parle alors de pic de Vo₂, interprétable si l'épreuve d'effort est considérée maximale (avec QR > 1.10, une FC à 85% de la FMT). Ce pic est réduit dans l'IC par l'augmentation insuffisante du débit cardiaque. Il ne peut être compensé par l'augmentation de la différence artérioveineuse (extraction d'oxygène dans les tissus) qui est déjà augmentée voire maximale au repos, chez les insuffisants cardiaques sévères. Il n'existe aucune corrélation entre le pic de Vo₂, le débit cardiaque et le FEVG. Cette valeur est un important marqueur pronostic notamment s'il est inférieur à 50% de la valeur théorique chez les sujets jeunes.

- MET : l'équivalent métabolique est une valeur qui quantifie l'intensité d'une activité physique et la dépense énergétique par rapport à l'état basal. 1 MET représente les besoins métaboliques de l'organisme au repos à l'état thermique neutre. Cela reste une approximation et ne représente pas précisément le métabolisme énergétique du corps humain au repos. A noter que 1 MET équivaut à 3.5mL/kg/m² de VO₂.

- Quotient respiratoire : il correspond au rapport VCO₂/VO₂, ce rapport permet de déterminer qu'un test cardiorespiratoire est maximal quand le rapport dépasse 1.10.

- Les Watts qui reflètent la puissance fournie lors de l'effort. Si la puissance maximale atteinte est inférieur à 50% de la théorique, ceci est un marqueur péjoratif au niveau du pronostic.

- Premier seuil ventilatoire (SV1) : il correspond à un changement de régime respiratoire, qui se situe souvent à 50-60% de la Vo₂max. Il existe une augmentation du débit ventilatoire expiré (VE), qui n'est plus proportionnel à l'augmentation de la Vo₂. Ce seuil correspond de manière simpliste, à l'incapacité pour l'organisme de produire l'énergie pour un effort, uniquement grâce au métabolisme aérobie. Au-delà de ce seuil, l'énergie est aussi fournie par le métabolisme anaérobie. Ce seuil peut être utilisé lors de la réadaptation comme intensité initiale de réentraînement. Un SV1 bas peut signifier soit une insuffisance circulatoire sévère soit un déconditionnement musculaire important (surtout lorsque le SV1 est à moins de 40% de la Vo₂max).

- Pente VE/VC₀₂ reflète l'efficacité respiratoire. Cela représente le nombre de litre d'air qu'un sujet doit ventiler afin d'évacuer 1L de CO₂ ramené par la circulation veineuse. Ici la normale se situe en 20-30L/min. Cette valeur est augmentée dans les pathologies respiratoires mais aussi chez les insuffisants cardiaques. Dans l'IC, l'hypothèse de l'augmentation de ce rapport est la création d'un espace mort, par des alvéoles ventilées mais mal ou non perfusées par diminution du débit pulmonaire. Ce calcul se fait par plusieurs méthodes. La principale d'entre elles, mesure la pente du début à la fin du test. Lorsque la pente est supérieur à 35, le pronostic est mauvais et il y a un risque élevé de mortalité et d'hospitalisation (58). Cela fournit des renseignements complémentaires à la Vo₂max et peut être interprété même lorsque le test cardiorespiratoire est sous maximal.

- Puissance circulatoire : Elle représente la puissance cardiaque générée au cours de l'effort. Elle est calculée par le produit de la Vo₂max par la TAs mesurée au maximum de l'effort, par

des méthodes, en pratique non invasives (la puissance cardiaque est normalement calculée par le produit du débit cardiaque par la pression artérielle moyenne (PAM) de manière invasive, mais par analogie on calcule la puissance circulatoire). Cette valeur permet d'évaluer l'adaptation du débit cardiaque et du système artériel périphérique à l'effort. Les valeurs normales se situent entre 3500 et 6000mmHg.mL/min.kg. Une valeur inférieure à 2000 est associée à un mauvais pronostic (59). Il faut ainsi « se méfier » d'une Vo2 conservée mais associée à une puissance circulatoire abaissée, ceci peut être vu chez des sujets antérieurement bien entraînés grâce à une compensation musculaire.

- Pet CO2 : pression partielle en fin d'expiration, qui représente la concentration en Co2 au niveau alvéolaire ramenée de la périphérie par le système cardiovasculaire. Une Pet CO2 inférieure à 33mmHg au SV1 est un critère d'hyperventilation et de mauvais pronostic.

- Temps de demi-récupération : reflète la dette en oxygène au niveau périphérique. Plus la dette sera importante en fin d'effort, plus le temps de récupération sera long. Ce temps est mesuré lorsque la Vo2 en récupération a diminué de 50% par rapport au pic de Vo2max. Cette valeur a un impact pronostic moins important que la Vo2max, mais est utile si le test est sous maximal. On parle d'un allongement du temps de demi-récupération lorsqu'il dépasse 180 secondes. A noter que lors d'un pic de Vo2max bas et un temps de récupération rapide, il faut suspecter un effort sous maximal par manque de motivation ou limitation articulaire.

- Oscillations respiratoires : définies par des variations cycliques de la ventilation à l'effort avec des périodes d'hypopnée et d'hyperpnée et non entrecoupées de périodes d'apnée. On parle d'oscillations respiratoires lorsqu'il y a des oscillations pendant au moins 60% du temps de l'effort avec une amplitude d'au moins 15% du volume d'expiration moyen, avec une longueur de cycle d'au moins 30 secondes et de trois oscillations régulières d'affilée. La présence d'oscillations respiratoires est un critère de mauvais pronostic (60).

II.2.5. Aboutissement

D'un point de vue fonctionnel, l'épreuve d'effort, avec analyses des gaz expirés, permet d'évaluer les patients insuffisants cardiaques ; leur pronostic et d'établir un programme d'entraînement à l'effort, individualisé. Le point essentiel de cet examen est d'analyser l'ensemble des données entre elles. Par exemple, s'il existe une accumulation de facteurs de mauvais pronostic, comme un rapport VE/VCO2 > 35, une puissance circulatoire < 2000 ou une VO2 max inférieur à 50% de la théorique, cette accumulation de facteurs va nous guider vers une prise en charge plus agressive surtout chez les patients avec une FEVG approchant les 40%.

Ça permet donc d'orienter la stratégie thérapeutique, et d'évaluer son bénéfice par la suite en fonction de l'évolution des paramètres (post resynchronisation ou post introduction du S/V par exemple). En cas d'implantation de défibrillateur (DAI), le test cardiorespiratoire aide à l'optimisation des réglages du dispositif implanté.

Si les performances restent basses malgré un traitement optimal, le patient peut être orienté vers un centre de compétence de greffe.

III. Des connaissances à notre objectif

Dans l'essai PARADIGM (62) étudiant la supériorité du S/V à l'Enalapril, seulement chez l'insuffisant cardiaque à FEVG altérée, une analyse secondaire retrouve amélioration de la qualité de vie des patients dans leurs activités physiques et sociales sous S/V. Rappelons que le Sacubitril est un inhibiteur de la néprilysine. Ceci permet une augmentation du taux du BNP comme nous l'avons déjà expliqué. Cette accumulation du taux de BNP permet de renforcer les effets des systèmes vasodilatateurs et donc au niveau cardiaque d'une diminution de la pré-charge et de la post-charge. Au niveau rénal, le BNP a une action vasodilatatrice au niveau de l'artère afférente et une action vasoconstrictive de l'artère efférente, augmentant alors la filtration glomérulaire et l'excrétion hydrosodée. Un autre rôle supposé du BNP est l'élévation des capacités conductrices hydraulique au niveau capillaire, améliorant donc la perfusion capillaire et possiblement la perfusion musculaire (61).

Devant les propriétés du S/V, qui apporte un inhibiteur de la néprilysine en plus des effets bénéfiques du Valsartan sur le SRAA et des descriptions d'amélioration fonctionnel sous S/V, on peut s'attendre à une amélioration plus importante des performances à l'effort sous S/V en comparaison au traitement conventionnel. D'autant plus que la RCV a un effet synergique, permettant une diminution d'activités du SRAA et une augmentation de la force musculaire.

C'est pour cela que nous essayons de savoir si le S/V permet une amélioration des paramètres du test cardiorespiratoire par rapport au traitement de référence par IEC ou ARA II dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée associée à la RCV.

L'objectif de cette étude est de montrer, au vu de l'apport supplémentaire physiopathologique du S/V, une amélioration des performances physiques chez le patient insuffisant cardiaque à FEVG réduite en comparaison au traitement par IEC ou ARA II associée à la RCV.

Notre hypothèse est que le traitement par S/V, associé à une RCV, améliore de façon significative la VO₂ max en comparaison à un groupe de patients sous IEC ou ARA II passé en RCV.

IV. Méthodes et matériels

IV.1. Méthode

Cette étude est une étude de cohorte rétrospective, analytique et monocentrique, ayant pour objectif de comparer l'amélioration de la capacité maximale à l'effort après un suivi de 6 mois entre les patients sous S/V, les patients sous traitement classique ayant réalisé une RCV et ceux sous S/V seul.

La population de cette étude est constituée de trois groupes de patients ayant une altération de la FEVG, quelle que soit l'étiologie de la dysfonction ventriculaire gauche. Les patients inclus ont bénéficié d'une RCV au CHU de Limoges entre janvier 2016 et février 2020, pour les deux groupes ayant réalisés la RCV. Le troisième groupe est composé de patients qui n'ont pas participé à la RCV et chez qui le S/V a été introduit durant cette même période.

Dans les deux groupes sous S/V, le traitement a été mis en place en associations aux thérapeutiques habituelles de l'insuffisance cardiaque à dose maximale tolérée qu'ils aient réalisé la RCV ou non. Concernant les sujets contrôles, nous avons sélectionné des patients ayant aussi réalisé une RCV au CHU de Limoges avec une FEVG altérée, mais ces derniers étaient sous Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) associée au reste du traitement de l'insuffisance cardiaque comme vu ci-dessus.

Les mineurs ainsi que les patients greffés ou avec une assistance mécanique n'ont pas été inclus.

Le recueil de données initial s'effectuait au moment de l'introduction du S/V et au début de la RCV pour les sujets contrôles. Puis un nouveau recueil était effectué à 6 mois post RCV et ainsi qu'à la date des dernières nouvelles.

Les valeurs ont été recueillies en consultant le dossier médical informatique et papier des patients. Le suivi a été assuré par consultation du dossier informatique pour certains et par un cardiologue en dehors du CHU pour d'autres. Dans ce dernier cas la date de dernières nouvelles a été obtenue par appel de leur cardiologue.

IV.1.1. Critère de jugement

Le critère de jugement principal correspond à la comparaison de l'amélioration de la Vo_{2max} à 6 mois par rapport à l'état de base ($\Delta VO_2 = VO_{2max}$ en fin de RCV – VO_{2max} de base).

Les critères de jugement secondaires sont principalement la puissance fournie lors des efforts, le premier seuil ventilatoire, le rapport VE/VCO_2 , l'amélioration de la FEVG et les réhospitalisations pour cause cardiologique.

IV.1.2. Données cliniques

Les données cliniques ont été recueillies, pour la plupart, au moment de l'inclusion des patients. Un surpoids était défini par un IMC $> 25\text{kg/m}^2$. Une hypertension artérielle était définie par une tension supérieure ou égale à 140/90mmHg ou par la notion d'hypertension artérielle dans les antécédents du patient. La variable dyslipidémie était définie par la présence d'un traitement par Statine avant l'inclusion ou par la présence d'antécédents de dyslipidémie. La consommation tabagique était retenue comme actif si le patient fumait lors de son inclusion,

sevrée, s'il était précisé que l'intoxication tabagique avait bien été stoppée et absente s'il n'était pas précisé de consommation de tabac. Le diabète était défini par la prise de traitement anti-diabétique oral ou injectable au moment de l'inclusion. Concernant l'hérédité cardiovasculaire, les antécédents de cardiomyopathie étaient pris en compte chez les apparentés du premier degré ainsi que les événements coronariens précoces. Enfin était notée la consommation alcoolique, composante non négligeable de cardiomyopathie dilatée (63), d'autant plus qu'une abstinence permet dans certains cas, une normalisation de l'état cardiaque (64). Cette variable était définie par la notion de consommation alcoolique exagérée au moment de l'inclusion, c'est-à-dire plus d'un verre par jour chez la femme et plus de deux verres par jour chez l'homme en prise quotidienne.

IV.1.3. Données échographiques, biologique et du test cardiorespiratoire

Les données échographiques ont été récoltées avant le début de la RCV ou de l'introduction du S/V puis à 6 mois post-RCV. Ces valeurs concernent la FEVG, le diamètre télédiastolique (DTD), les pressions artérielles pulmonaires systoliques (PAPS), le volume de l'oreillette gauche et les pressions de remplissage.

Au sujet des données des tests cardiorespiratoires, ces dernières ont été récoltées au même moment que les données échographiques. Les variables s'intéressent à la VO₂max, le seuil ventilatoire, la puissance en W et METS, la pente VE/VCO₂, la durée d'effort et la puissance circulatoire.

Au sujet des données biologiques, c'est le Nt-proBNP qui a été mesuré au même moment que les données précédentes. Le Nt-proBNP a été choisi et non pas le BNP, du fait d'une augmentation du BNP sous S/V (25)(65), qui est un inhibiteur de la néprylisine diminuant donc la dégradation du BNP qui lui est une molécule biologiquement active.

IV.1.4. Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel R version 4.0.5 (The R Foundation for Statistical Computing).

Concernant les comparaisons des moyennes des variables quantitatives continues issues, des trois échantillons indépendants (sous-populations) issus de la population source étudiée, ont été réalisées à l'aide d'une analyse de variance (ANOVA, ANalysis Of VAriance) ou d'un test de Kruskal-Wallis selon les conditions d'application. Afin de vérifier les conditions d'applications, pour chaque variable la compatibilité de la distribution observée dans la population globale avec une distribution théorique associée à une loi normale a été explorée. Cette modélisation a été explorée systématiquement de manière graphique (histogramme de fréquence et quantile-quantile plot avec droite de Henry).

Lorsqu'il existait une asymétrie forte ou une distribution à plusieurs modes, la distribution était considérée comme incompatible avec une loi normale (loi gaussienne, ou encore loi de Laplace-Gauss). Dans le cas contraire, pour vérifier si la distribution des données de la variable est réellement inconciliable avec la distribution normale, un test de Shapiro-Wilk a été utilisé pour statuer sur l'adéquation à la loi normale.

Pour la comparaison des moyennes d'une variable dont la distribution est conforme à une loi normale, une ANOVA à 1 facteur a été réalisée. Dans le cas contraire, un test non

paramétrique a été utilisé (test de Kruskal-Wallis, généralisation du test de Mann-Whitney à plus de deux échantillons).

Dans, le cas de l'utilisation d'une ANOVA, l'homogénéité des variances a été préalablement explorée par un test de Levene. En cas de rejet de l'hypothèse d'homogénéité des variances de la variable entre les sous-populations (si au moins la variance d'un sous-groupe est différente de celle d'un autre sous-groupe), l'ANOVA a été réalisée en prenant en compte l'inégalité des variances.

Pour les comparaisons des variables qualitatives, la comparaison de deux pourcentages ou plusieurs observés sur les trois échantillons indépendants a été réalisée à l'aide d'un test d'un χ^2 d'indépendance.

Concernant les variables quantitatives des comparaisons paires par paires (tests « post-hoc » après l'examen des résultats de l'ANOVA, test de Kruskal-Wallis ou test du χ^2) ont été réalisées afin de préciser quelles moyennes différaient significativement entre elles. De même, après un test de Kruskal-Wallis (équivalent non-paramétrique de l'ANOVA à 1 facteur) mettant en évidence l'existence d'au moins une moyenne différant significativement des deux autres, des comparaisons post-hoc, multiples, paires par paires ont été réalisées avec correction du risque α .

Les p-values des comparaisons sous-population par sous-population ont été corrigées/ajustées à l'aide de la méthode de Bonferroni afin de conserver un risque α global de 5%.

IV.2. Résultats

IV.2.1. Analyses descriptives de la population

La description des comorbidités des trois groupes est répertoriée et détaillé dans le **tableau 2**.

Il est à noter que les patients sous S/V seul ont une tendance à avoir un nombre de patients moins important à dose maximale que les deux autres groupes, un taux de resynchronisation plus important, une prévalence plus importante de FA, de HTA et de traitement par diurétique de l'anse. Bien évidemment, il existe aussi une proportion plus importante de patient ayant une FEVG < 40% dans les groupes S/V.

Variables	Données	Total n=169 ¹	RCV + IEC/ARA II n=58 ¹ ...%	RCV + S/V n=44, ...%	S/V n = 67, ...%	p-Value ²
Age, année	168	58 ± 10,3	56 +/- 9.8	58 ± 11,1	59 ± 10,2	0.140
Homme, n (%)	168	138 (82,1)	44 (75,9)	37 (84,1)	57 (86,4)	0.290
IMC, kg.m ²	162	27,7 ± 5.3	26,6 ± 4.8	28,6 ± 4,4	28,0 ± 6,2	0.109
Hypertension, n (%)	167	86 (51,5)	20 (34,5)	26 (59,1)	40 (61,5)	0.006
Diabète, n (%)	164	51 (31,1)	19 (32,8)	11 (25,0)	21 (33,9)	0.588
Tabagisme, n (%)	166					0.769
Non		53 (31,9)	21 (36,2)	13 (29,5)	19 (29,7)	
Actif		27 (16,3)	11 (19,0)	7 (15,9)	9 (14,1)	
Sevré		86 (51,8)	26 (44,8)	24 (54,5)	36 (56,2)	
Intoxication alcoolique	68					0,011
Non		34 (50,0)	17 (63,0)	3 (16,7)	14 (60,9)	
Oui		26 (38,2)	7 (25,9)	11 (61,1)	8 (34,8)	
Sevré		8 (11,8)	3 (11,1)	4 (22,2)	1 (4,3)	
Hémoglobine, g/dL	163	13,9 ± 1,8	14,2 ± 1,6	13,8 ± 1,5	13,6 ± 2,0	0,161
BPCO, n (%)	164	48 (28,3)	16 (27,6)	16 (36,4)	16 (25,8)	0,470
FA, n (%)	163	50 (30,7)	12 (20,7)	12 (27,3)	26 (42,6)	0,029
AOMI, n (%)	150	27 (18,0)	4 (8,5)	8 (20,5)	15 (23,4)	0,116
SCA, n (%)	167	91 (54,5)	26 (44,8)	24 (54,5)	41 (63,1)	0,128
Resynchronisation, n (%)	164	42 (25,6)	6 (10,3)	16 (37,2)	20 (31,7)	0,003
Diurétique de l'anse, n (%)	168	116 (69,0)	32 (55,2)	30 (68,2)	54 (81,8)	0,006
Aspirine, n (%)	168	90 (53,6)	33 (56,9)	26 (59,1)	31 (47,0)	0,377
Procoralan, n (%)	168	13 (7,7)	1 (1,7)	4 (9,1)	8 (12,1)	0,064
Inhibiteur P2Y12, n (%)	168	38 (22,6)	18 (31,0)	10 (22,7)	10 (15,2)	0,108
Anticoagulant, n (%)	168					0,053
Non		102 (60,7)	42 (72,4)	26 (59,1)	34 (51,5)	
HBPM		43 (25,6)	10 (17,2)	9 (20,5)	24 (36,4)	
NACO		23 (13,7)	6 (10,3)	9 (20,5)	8 (12,1)	
Anti-aldostérone, n (%)	168	135 (80,4)	41 (70,7)	38 (86,4)	56 (84,8)	0,071
Béta-bloquant, n (%)	168	161 (95,8)	56 (96,6)	44 (100,0)	61 (92,4)	0,152
Posologie ^a maximale, n (%)	168	59 (35,1)	15 (22,7)	19 (43,2)	25 (43,1)	0,026
FEVG < 40%, n (%)	168	160 (95,2)	52 (89,7)	42 (95,5)	66 (100,0)	0,015
Baseline FEVG (%)	168	29,4 ± 6,9	28,8 ± 7,8	30,4 (6,2)	29,3 ± 6,6	0,425
Baseline VO2 max	145	15,9 ± 3,9	16,9 ± 3,6	14,4 ± 3,6	15,9 ± 3,9	0,007
Hospitalisation CV, n (%)	163	74 (45,4)	22 (37,9)	20 (45,5)	32 (52,5)	0,282

¹ Moyenne +/- Écart-type, Effectif (%).

² Analyse de variance à un facteur (One-way ANOVA), Test de Kruskal-Wallis, Test du Chi-2 d'indépendance, Test exact de Fisher

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive, CV : Cardiovasculaire, FA : Fibrillation atriale, FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche, IMC : Indice de masse corporel, SCA : Syndrome coronarien aigu

^a: Posologie du S/V, d'IEC ou d'ARA

Tableau 2 : Caractéristiques de la population et comparaison des trois groupes

IV.2.2. Analyse de la VO₂max

Concernant les valeurs de VO₂max à T0, il existe une différence significative entre le groupe RCV + S/V par rapport au groupe RCV + IEC ou ARA II. Les valeurs de VO₂ max à M0 sont significativement plus grande dans le groupe RCV + IEC ou ARAII comparativement aux patients du groupe RCV + S/V.

A 6 mois, il existe une différence significative entre les groupes avec une valeur de VO₂ max à M6 qui est significativement plus grande dans le groupe RCV + IEC ou ARA II comparativement aux patients du groupe S/V seul. Il existe toujours une différence significative dans le groupe RCV + IEC ou ARAII comparativement aux patients du groupe RCV + S/V en faveur du premier (**Tableau 3**).

A propos de la différence absolue, il n'est pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre le groupe RCV + S/V et le groupe RCV + IEC ou ARAII. Mais il existe une différence de moyennes statistiquement significative entre le groupe RCV + IEC ou ARAII et le groupe S/V en faveur du premier.

En ce qui concerne la comparaison des différences relatives des deux mesures de VO₂ max entre les groupes, il n'existe pas de différence statistiquement significative.

VO ₂ max (mL/kg/min)	Données	Total N=169 ¹	RCV + IEC/ARA II N=58 ¹	RCV + S/V N=44 ¹	S/V N = 67 ¹	p-Value ²
Baseline	145					
Moyenne +/- ET		15,9 ± 3,9	16,9 ± 3,6	14,4 ± 3,6†	15,9±4,3	0,007
M6	79					
Moyenne +/- ET		16,4 ± 4,0	19,1 ± 4,0	15,4 ± 4,1†	15,3 ± 3,3*	< 0,001
Différence (M6-Baseline)	76					
Moyenne +/- ET		0,5 ± 2,9	1,8 ± 2,9	0,9 ± 2,8	-0,6 ± 2,7*	0,010
Différence relative (%)						
Moyenne +/-ET	76	5,5 ± 20,0	12,7 ± 21,2	8,4 ± 21,6	-2,0 ± 15,4	0,047

¹ Moyenne +/- Écart-type, Effectif (%).
² Analyse de variance à un facteur (One-way ANOVA), Test de Kruskal-Wallis.
* : différence significative avec S/V
† : différence significative avec RCV+S/V

Tableau 3 : VO₂max

Nous pouvons observer une différence significative de l'évolution de la VO₂ max sur l'analyse multivariée ajustée sur l'âge, le sexe, le la stratégie thérapeutique, la FA, l'HTA, l'existence d'une resynchronisation, la prise de diurétiques de l'anse, et la posologie de la molécule observée (S/V ou IEC/ARAII). En moyenne, le delta VO₂ max des patients du groupe S/V est significativement inférieure de 2,46 mL/kg/min (IC95% [-4,38 ; - 0,54]) par rapport à celui des patients du groupe RCV + IEC/ARAII (**Tableau 4**).

Variable	N	Coefficients	p-value
Age	72	0.03 (-0.04, 0.10)	0.41
Sexe			
	Femme 12		
	Homme 60	-0.45 (-2.47, 1.57)	0.66
Bras			
	RCV + IEC/ARAII 21		
	RCV + S/V 24	-0.94 (-2.87, 0.98)	0.33
	S/V seul 27	-2.46 (-4.38, -0.54)	0.01
FA			
	Non 50		
	Oui 22	-0.46 (-2.00, 1.09)	0.55
HTA			
	Non 41		
	Oui 31	0.09 (-1.44, 1.62)	0.90
Resynchronisation			
	Non 53		
	Oui 19	0.54 (-1.11, 2.19)	0.52
Diuretiques			
	Non 24		
	Oui 48	0.45 (-1.12, 2.03)	0.57
Dose max			
	Oui 26		
	Non 46	1.17 (-0.32, 2.65)	0.12

Tableau 4 : Analyse multivariée de l'évolution de la VO₂ max, ajustée sur l'âge, le sexe, la stratégie thérapeutique, la FA, l'HTA, l'existence d'une resynchronisation, la prise de diurétique de l'anse et la posologie de la molécule observée (S/V ou IEC/ARA II).

IV.2.3. Analyses des critères secondaires

Au sujet de la puissance développée durant les différents tests cardiorespiratoires, nous remarquons seulement une différence significative entre le groupe S/V seul et le groupe RCV + IEC ou ARA II. Concernant les différences absolues et les différences relatives, il est retrouvé une augmentation plus importante de la puissance développée au cours des tests cardiorespiratoire dans le groupe RCV + IEC ou ARA II (**Tableau 5**).

A propos du premier seuil ventilatoire, cette tendance est à nouveau retrouvée. Il existe une augmentation significativement plus importante dans le groupe contrôle par rapport au groupe S/V seul (**Tableau 6**). Étonnamment nous ne retrouvons pas de différence significative concernant l'évolution du rapport VE/VC02 entre les trois groupes (**Tableau 7**)

Puissance maximale (W)	Données	Total N=169 ¹	RCV + IEC/ARA II N=58 ¹	RCV + S/V N=44 ¹	S/V N = 67 ¹	p-Value²
Baseline	144					
Moyenne ± ET		98,4 ± 29,9	100 ± 33,3	96,3 ± 29,8	98,2 ± 25,6	
M6	78					
Moyenne ± ET		109,7 ± 30,9	117,8 ± 36,1	114,0 ± 33,3	100,6 ± 22,7	
Différence absolue	74					
Moyenne ± ET		10,9 ± 18,8	17,9 ± 12,9	13,3 ± 24,7	3,7 ± 13,8*	0,004
Différence relative (%)	74					
Moyenne ± ET		13,1 ± 23,0	20,0 ± 18,1	16,0 ± 30,6	5,5 ± 15,7*	0,009

¹ Moyenne +/- Écart-type
² Test de Kruskal-Wallis suivi de comparaison multiples post-hoc avec correction de Bonferroni
* : différence significative avec S/V

Tableau 5 : Évolution de la puissance maximale

Puissance seuil V1 (W)	Données	Total N=169 ¹	S/V N = 67 ¹	RCV + S/V N=44 ¹	RCV + IEC/ARA II N=58 ¹	p-Value²
Baseline	144					
Moyenne ± ET		67,8 ± 22,4	69,6 ± 19,4	65,1 ± 20,7	68,3 ± 25,6	
M6	77					
Moyenne ± ET		75,2 ± 22,6	68,7 ± 16,7	78,7 ± 24,2	80,5 ± 26,5	
Différence absolue	73					
Moyenne ± ET		7,0 ± 15,7	0,6 ± 12,9	10,6 ± 17,7	11,3 ± 14,4*	0,017
Différence relative (%)	73					
Moyenne ± ET		13,0 ± 25,4	3,1 ± 16,6	18,2 ± 29,3	20,3 ± 27,1*	0,030

¹ Moyenne ± Écart-type
² Test de Kruskal-Wallis
* : différence significative avec S/V
W : Watt
Seuil V1 : Premier seuil ventilatoire

Tableau 6 : Évolution du premier seuil ventilatoire

VE/CO2	Données	Total N=169 ¹	RCV + IEC/ARA II N=58 ¹	RCV + S/V N=44 ¹	S/V N = 67 ¹	p-Value ²
Baseline	14 3					
Moyenne ± ET		37,3 ± 6,9	34,8 ± 6,2	38,8 ± 6,4 [†]	39,1 ± 7,3*	0,001
M6	78					
Moyenne ± ET		36,6 ± 5,7	33,5 ± 3,7	37,4 ± 6,8	38,0 ± 5,1	
Différence absolue	73					
Moyenne ± ET		-1,9 ± 5,6	-2,4 ± 4,9	-1,4 ± 5,9	-1,9 ± 5,6	0,8
Différence relative (%)	73					
Moyenne ± ET		-3,6 ± 13,8	-5,2 ± 13,5	-2,8 ± 15,4	-3,6 ± 13,8	0,8

¹ Moyenne +/- Écart-type
² Test de Kruskal-Wallis suivi de comparaison multiples post-hoc avec correction de Bonferroni
* : différence significative avec S/V
† : différence significative avec RCV+S/V

Tableau 7 : Évolution du rapport VE/CO2

Concernant le calcul des METs, nous retrouvons une différence « limite » entre les trois groupes (p-value ajustée = 0.051). On pourrait qualifier cette augmentation plus importante de la MET entre M6 et M0 dans les groupes de patients ayant bénéficié d'une réadaptation cardiovasculaire comparativement aux patients traités uniquement par S/V (**Tableau 8**).

MET	Données	Total N=169 ¹	RCV + IEC/ARA II N=58 ¹	RCV + S/V N=44 ¹	S/V N = 67 ¹	p-Value ²
Baseline	139					
Moyenne ± ET		5,6 ± 1,4	5,8 ± 1,4	5,3 ± 1,4	5,5 ± 1,3	
M6	76					
Moyenne ± ET		6,0 ± 1,6	6,7 ± 1,7	5,8 ± 1,6	5,7 ± 1,3	
Différence absolue	72					
Moyenne ± ET		0,4 ± 0,9	0,7 ± 1,1	0,5 ± 1,0	0,1 ± 0,6	0,050
Différence relative (%)	72					
Moyenne ± ET		8,6 ± 18,5	13,2 ± 21,4	11,2 ± 21,7	2,8 ± 10,2	0,071

¹ Moyenne ± Écart-type
² Test de Kruskal-Wallis

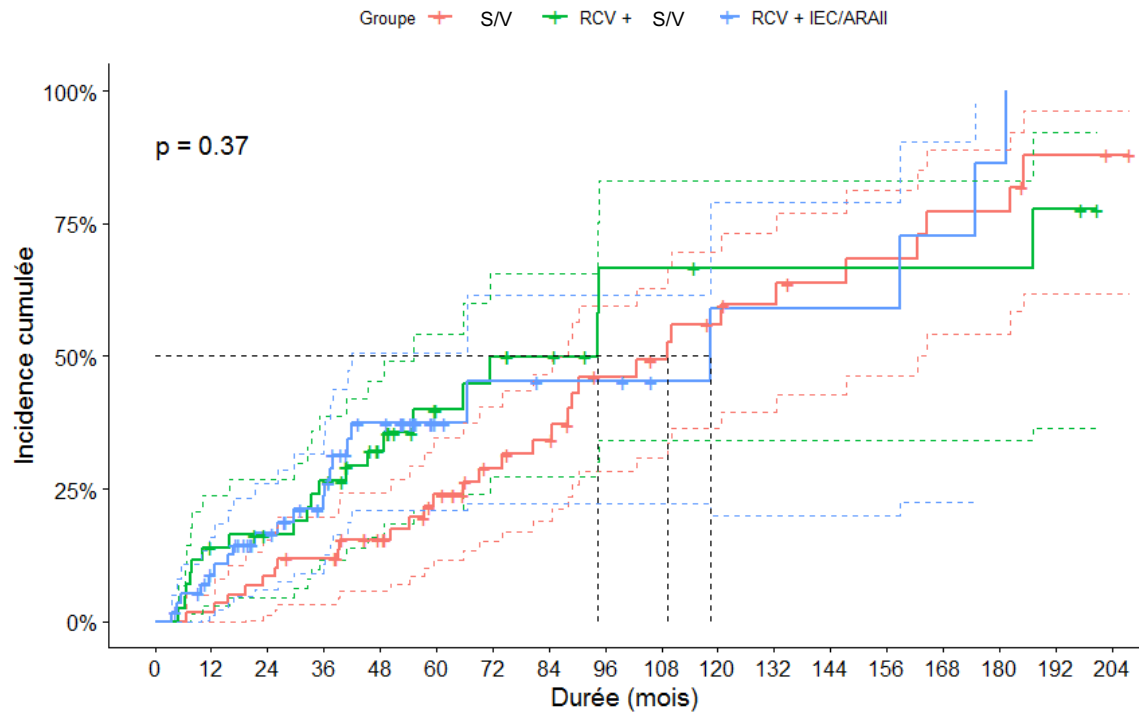
Tableau 8 : Évolution des METs

En observant l'évolution de la FEVG nous retrouvons une amélioration significative dans le groupe RCV + IEC ou ARA II par rapport aux deux autres groupes (**Tableau 9**).

FEVG (%)	Données	Total N=169 ¹	RCV + IEC/ARA II N=58 ¹	RCV + S/V N=44 ¹	S/V N = 67 ¹	p-Value ²
Baseline	168					
Moyenne ± ET		29,4 ± 6,9	28,8 ± 7,8	30,4 ± 6,2	29,3 ± 6,6	
M6	95					
Moyenne ± ET		37,9 ± 11,5	44,3 ± 11,4	37,0 ± 9,3 [†]	33,4 ± 10,7*	
Différence absolue	95					
Moyenne ± ET		8,6 ± 13,1	15,4 ± 14,5	6,6 ± 10,9 [†]	4,4 ± 11,2*	0,017
Différence relative (%)	95					
Moyenne ± ET		38,3 ± 60,8	66,0 ± 70,6	28,3 ± 50,3 [†]	22,6 ± 51,8*	0,030
¹ Moyenne ± Écart-type						
² Test de Kruskal-Wallis						
* : différence significative avec S/V						
† : différence significative avec RCV+S/V						

Tableau 9 : Évolution de la FEVG

Il n'existe pas non plus de différence de proportions statistiquement significative concernant les réhospitalisations pour causes cardiovasculaires entre les trois groupes (p-value = 0.282). Avec une analyse de probabilité d'hospitalisation pour une cause cardiologique selon la méthode de Kaplan-Meier il n'est pas retrouvé de différence significative entre les groupes (**Tableau 10**).



Nb. de patients à risque

Durée (mois)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192	204
Groupe S/V	59	58	54	51	43	35	27	24	17	15	12	10	8	7	5	5	2	1
Groupe RCV + S/V	43	37	33	29	20	13	10	8	4	4	3	3	3	3	3	3	2	0
Groupe RCV + IEC/ARAI	58	49	39	30	20	9	7	6	6	4	3	3	3	3	2	1	0	0

Tableau 10 : Probabilité d'hospitalisation pour une cause cardiologique selon la méthode de Kaplan-Meier

V. Discussion

V.1. Rappel des résultats

Dans cette étude de cohorte rétrospective, nous ne retrouvons pas d'augmentation significative de la VO₂ max chez les patients ayant réalisés une RCV sous Sacubitril/Valsartan par rapport aux patients sous IEC ou ARA II. Ce résultat infirme l'hypothèse initiale, qui suggérait que le Sacubitril/Valsartan aurait un effet bénéfique plus important que le traitement par IEC ou ARA II sur l'augmentation de la VO₂max.

Concernant notre population, il s'agit majoritairement d'hommes âgés en moyenne de 58 ans ayant une insuffisance cardiaque à FEVG diminuée. Le traitement par Béta-bloquants et par antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes était correctement suivi dans les trois groupes. Cependant nous remarquons, à l'état de base, une proportion de patients ayant un taux de FA, de resynchronisation ainsi qu'une utilisation de diurétique de l'anse plus important dans les deux groupes sous traitement par S/V.

En comparaison à une étude comparative entre le S/V et l'Enalapril (66), il est observé qu'il existe nettement plus de patients ayant une FA dans notre étude. Cet élément est un des marqueurs d'une cardiopathie évoluée. Nous retrouvons aussi, par rapport à cette étude, des performances maximales moindre chez nos patients à l'état de base (Vo₂max 14,4 ± 3,6 mL/Kg/min VS 19,35mL/kg/min).

Ces marqueurs suggèrent que les patients dans nos groupes S/V présentent une maladie cardiaque potentiellement plus avancées par rapport au groupe contrôle et aux autres études connues.

Le S/V est connu pour diminuer la mortalité et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (67). Certaines études montraient une augmentation de la capacité maximale à l'effort, mais ces dernières étaient rétrospectives, comme la nôtre mais surtout sans comparaison à une molécule de référence (3)(68). Dans notre étude, nous comparons le S/V par rapport à une molécule de référence. Nous pouvons constater l'absence de différence significative entre le groupe RCV + S/V et le groupe RCV + IEC ou ARA II, concernant l'amélioration de la VO₂max. Ce résultat est en concordance avec l'étude de *Dos Santos MR and al*, étude prospective sortie tout récemment (66). Mais nous retrouvons une VO₂ max entre l'inclusion et le 6^{ème} mois significativement plus importante dans le groupe RCV + IEC ou ARA II comparativement au groupe S/V seul. Dans l'étude de *Law CW and al*, l'analyse de l'effet du S/V dans la pratique quotidienne sans RCV, équivalent à notre groupe S/V seul, ne retrouvait pas d'augmentation significative de la VO₂ max lors d'un test cardiorespiratoire (69).

Il existe donc une augmentation de la VO₂ max significativement plus importante dans le groupe RCV + IEC ou ARA II que dans le groupe S/V, entre l'inclusion et le 6^{ème} mois. Mais l'amélioration de la VO₂ max du groupe RCV + S/V est au moins équivalente à celle du groupe contrôle. Nos données sont donc en concordance avec les connaissances actuelles.

Cette absence de supériorité du groupe RCV + S/V pourrait être liée à une proportion de patients plus graves dans les groupes sous S/V comme suggéré précédemment. A noter aussi que le principe de prise en charge pharmacologique durant cette étude était basé sur les recommandations de l'ESC de 2016. Ces dernières réservaient le traitement par S/V pour les patients les plus graves et notamment lorsque la FEVG était inférieure à 35%. Ceci est différent de nos jours car le S/V est recommandé dès les premiers stades de la maladie (11). On peut alors supposer, face à nos groupes de patients sous S/V qui présentent des marqueurs de

maladie cardiaque évolués (FA, resynchronisation), qu'une introduction plus précoce du S/V pourrait avoir un effet plus marqué sur les performances physiques.

Pour le rapport VE/VCO₂, qui est un marqueur pronostic important (58)(70), nous ne retrouvons pas d'amélioration significative entre les groupes, même entre les groupes ayant réalisés la RCV par rapport au groupe S/V seul. Ce résultat n'est pas en concordance avec les données actuelles (71). Dans cette étude de Cipriano G and al il est comparé quatre études différentes par Métaanalyse. Dans cette revue il est analysé l'évolution du rapport VE/VCO₂ avant et après RCV. Il est retrouvé globalement une amélioration significative de ce rapport après RCV, bien que sur ces quatre études deux d'entre elles ne retrouvent pas d'amélioration significative du rapport VE/VCO₂ après RCV. Ces données devront être approfondies par d'autres études.

Concernant les critères secondaires de puissance, il est retrouvé une puissance d'effort et un premier seuil ventilatoire significatif plus importante pour le groupe RCV + IEC ou ARA II par rapport au groupe S/V seul. Cette tendance est en accord avec l'étude des effets du S/V dans des conditions de pratique quotidienne sans RCV qui ne retrouve pas d'amélioration de la puissance maximale au pic de l'effort (69). En revanche nous ne constatons pas de différence significative entre les deux groupes ayant réalisés la RCV. Ce critère renforce le fait que la RCV est primordiale afin d'optimiser la prise en charge de ces patients qui sont déconditionnés sur le plan musculaire. Par ailleurs une prise en charge globale, médicamenteuse et par réentraînement, sont indissociables.

Au sujet des autres critères secondaires, on retrouve une différence significative concernant l'amélioration de la FEVG qui est faveur du groupe RCV + IEC ou ARA II, alors que de nombreuses études retrouvent une amélioration significative de ce paramètre échographique, après arrêt des IEC ou ARA II et introduction du S/V (72) (73). Concernant l'étude de Bayard G and al, il est introduit du S/V chez les patients qui ont été hospitalisés durant les 12 derniers mois. Une échographie cardiaque a été réalisée chez 52 patients avant l'introduction du S/V puis à 3 mois. Dès 3 mois il est retrouvé une amélioration significative de la FEVG de 4% ce qui semble insuffisant pour avoir une amélioration objective par la suite de la VO₂ max. Une métaanalyse de 2019, incluant 707 patients, retrouve une amélioration des paramètres de remodelage inverse sous S/V par rapport aux IEC ou ARA II (74), avec une nette diminution des volumes ventriculaire, des diamètres ventriculaire et une amélioration de la FEVG d'en moyenne de 5%. L'étude de Dos Santos MR and al, incluant seulement 52 patients, ne retrouve pas de différence significative sur l'amélioration de la FEVG après RCV entre le S/V et l'Enalapril (66), mais il est tout de même retrouvé en moyenne une augmentation moyenne de 8% de la FEVG dans le groupe S/V à 6 mois. Dans notre étude nous retrouvons une augmentation moyenne de 7% de la FEVG dans le groupe S/V à 6 mois aussi. Cette absence d'amélioration de la FEVG par rapport au traitement par IEC ou ARA II est possiblement liée à un manque de puissance de notre étude.

Concernant la variable Nt-pro BNP, nous retrouvons une tendance plutôt favorable dans le groupe RCV + IEC ou ARA II. Mais le nombre de données manquantes, suite à un dosage non approprié du BNP dans les laboratoires de ville ou bien un oubli des analyses, ne permettent pas d'avancer d'hypothèse fiable sur ce sujet.

Au total nous ne constatons pas d'amélioration significative de la VO₂ max sous S/V par rapport aux IEC ou ARA II. Cette constatation est potentiellement liée à une introduction trop tardive du S/V chez certains patients, qui resteront à identifier dans le futur. Mais les nouvelles recommandations préconisent aujourd'hui une introduction plus précoce de cette molécule.

Nous retrouvons aussi une amélioration des performances physiques dans les deux groupes ayant réalisé la RCV, où nous observons une tendance à l'amélioration tant sur la VO₂ max que sur les paramètres de puissance. Cela conforte l'importance de la RCV. Elle pourrait même être poursuivie, au domicile des patients grâce aux programmes dédiés et adaptés à chacun (75) ou dans des clubs de sport avec l'aide de l'association Limousin Sport Santé.

V.2. Limites de notre étude

Premièrement, notre étude est rétrospective et monocentrique. Ceci entraîne un certain nombre de biais, notamment la perte de données non négligeable pour certaines constantes, ne permettant pas d'extrapoler les résultats à l'ensemble de la population française.

Une autre limite de notre étude concerne les thérapeutiques médicamenteuses. Les patients ont été traités sur le plan médicamenteux en suivant les recommandations de l'ESC 2016 qui ont changé depuis peu. Rappelons également que les doses du S/V ou des IEC/ARA II ne sont pas à dose maximale pour tous les patients.

Le suivi ne porte que sur 6 mois. Un délai plus long pourrait possiblement permettre de mettre en évidence une différence entre les deux groupes ayant réalisé une RCV. A ce jour, la seule étude comparative se déroule également sur 6 mois. D'autres études complémentaires devront être effectuées sur une durée plus importante.

Le groupe, n'ayant pas réalisé de RCV, est à lui seul un facteur confondant. En effet, dans ce groupe la plupart des patients n'ont pu réaliser de RCV devant une impotence fonctionnelle extra-cardiologique ou une fragilité globale trop importante.

V.3. Points forts

L'adaptation des doses thérapeutiques des différentes molécules ont été effectuées en fonction des tolérances cliniques et biologiques. Le suivi des patients rapporte un reflet de la pratique quotidienne et donc proche de la vie réelle en l'absence de tout protocole clinique préétablie.

Les analyses cardiorespiratoires ont été réalisées par une seule personne, ainsi que les protocoles de RCV.

Un autre point fort est la comparaison réalisée par analyse multivariée permettant d'apparier les patients entre eux. Ce type d'analyse permet de réduire un certain nombre de biais, surtout dans ce contexte où il existe de nombreuses variables cliniques pouvant toutes être un facteur confondant dans l'interprétation d'un test cardiorespiratoire.

V.4. Perspectives

De nouvelles études prospectives et multicentriques, devraient être réalisées, en appliquant les nouvelles recommandations et sur une durée plus longue, afin de comparer l'amélioration des capacités à l'effort de ces patients. En effet nous savons que l'augmentation des capacités à l'effort est liée à une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque ainsi que de la mortalité (76). L'étude PARADIGM (77) sur le S/V retrouve des résultats ayant la même tendance, au sujet des hospitalisations et de la mortalité. Ceci laisse à penser que le lien entre le S/V et l'amélioration des capacités physiques à l'effort, n'a pas encore été trouvé dans ces

différentes études. Dans des recherches futures d'autres paramètres à l'effort devront être étudiés et il sera nécessaire d'utiliser un critère composite, car l'analyse des épreuves cardiorespiratoires reste avant tout une analyse multiparamétrique.

Conclusion

On peut observer une augmentation attendue des performances aérobies dans les groupes RCV + S/V et RCV + IEC ou ARA II. Mais on ne retrouve pas d'effet synergique significatif du groupe Sacubitril/Valsartan associé à la RCV en l'absence d'amélioration significative de la VO₂ max, en comparaison au traitement de référence par IEC ou ARA II associé à la RCV. Ce résultat est possiblement lié à une introduction trop tardive de cette molécule sur les anciennes recommandations et d'une sévérité des patients plus importante.

D'autres études, en lien avec les nouvelles recommandations, devront être menées afin de vérifier l'effet du Sacubitril/Valsartan au sujet des performances physique des patients insuffisants cardiaques à l'effort.

Références bibliographiques

1. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 8 avr 2009;301(14):1439-50.
2. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*. 9 mars 1999;99(9):1173-82.
3. Vitale G, Romano G, Di Franco A, Caccamo G, Nugara C, Ajello L, et al. Early Effects of Sacubitril/Valsartan on Exercise Tolerance in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Clin Med*. 20 févr 2019;8(2):E262.
4. Insuffisance cardiaque [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/insuffisance-cardiaque>
5. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 29 janv 2013;61(4):391-403.
6. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol*. 15 févr 2014;171(3):368-76.
7. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord*. 2 mai 2018;18(1):74.
8. Shafie AA, Tan YP, Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. *Heart Fail Rev*. janv 2018;23(1):131-45.
9. Bordoni B, Marelli F, Morabito B, Sacconi B. Depression and anxiety in patients with chronic heart failure. *Future Cardiol*. mars 2018;14(2):115-9.
10. ESC Guidelines on Acute and Chronic Heart Failure [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure>, <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure>
11. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehab368/6358045>
12. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. juin 2016;13(6):368-78.
13. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Hill SA, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev*. août 2014;19(4):453-70.
14. Kobirumaki-Shimozawa F, Inoue T, Shintani SA, Oyama K, Terui T, Minamisawa S, et al. Cardiac thin filament regulation and the Frank–Starling mechanism. *J Physiol Sci*. 2014;64(4):221-32.

15. Walley KR. Left ventricular function: time-varying elastance and left ventricular aortic coupling. *Crit Care Lond Engl*. 10 sept 2016;20:270.
16. van Empel VPM, De Windt LJ. Myocyte hypertrophy and apoptosis: a balancing act. *Cardiovasc Res*. 15 août 2004;63(3):487-99.
17. Denham NC, Pearman CM, Caldwell JL, Madders GWP, Eisner DA, Trafford AW, et al. Calcium in the Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Front Physiol*. 4 oct 2018;9:1380.
18. Dendorfer A, Thornagel A, Raasch W, Grisk O, Tempel K, Dominiak P. Angiotensin II Induces Catecholamine Release by Direct Ganglionic Excitation. *Hypertension*. 1 sept 2002;40(3):348-54.
19. McEwan PE, Gray GA, Sherry L, Webb DJ, Kenyon CJ. Differential effects of angiotensin II on cardiac cell proliferation and intramyocardial perivascular fibrosis in vivo. *Circulation*. 15 déc 1998;98(24):2765-73.
20. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol*. 15 déc 2015;6(1):187-214.
21. Kim H-N, Januzzi JL. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*. 10 mai 2011;123(18):2015-9.
22. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. sept 2008;10(9):824-39.
23. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1 août 1991;325(5):293-302.
24. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet Lond Engl*. 6 sept 2003;362(9386):772-6.
25. Singh JSS, Burrell LM, Cherif M, Squire IB, Clark AL, Lang CC. Sacubitril/valsartan: beyond natriuretic peptides. *Heart Br Card Soc*. oct 2017;103(20):1569-77.
26. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J*. oct 1975;37(10):1022-36.
27. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 16 janv 2013;346:f55.
28. Fowler MB. Effects of beta blockers on symptoms and functional capacity in heart failure. *Am J Cardiol*. 4 déc 1997;80(11A):55L-58L.
29. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 21 nov 2019;381(21):1995-2008.

30. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet Lond Engl.* 11 sept 2010;376(9744):875-85.
31. Ponikowski P, Kirwan B-A, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 12 déc 2020;396(10266):1895-904.
32. Cd M, Ge B, Jj W. Prolonged bed rest in the treatment of idiopathic cardiomyopathy. *Am J Med* [Internet]. janv 1972 [cité 12 juill 2021];52(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5058358/>
33. Exercise-based rehabilitation for heart failure - PubMed [Internet]. [cité 12 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24771460/>
34. Ismail H, McFarlane JR, Nojournian AH, Dieberg G, Smart NA. Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail.* déc 2013;1(6):514-22.
35. World Health Organization, Regional Office for Europe. Needs and action priorities in cardiac rehabilitation and secondary prevention in patients with CHD. Report on two WHO consultations. Geneva; 1993. [Internet]. [cité 12 juill 2021]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/38455/WHO_TRS_831.pdf?sequence=1&isAllowed=y
36. Décret n° 2008-376 du 17 avril 2008 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables à l'activité de soins de suite et de réadaptation. 2008-376 avr 17, 2008.
37. Décret n° 2008-377 du 17 avril 2008 relatif aux conditions d'implantation applicables à l'activité de soins de suite et de réadaptation. 2008-377 avr 17, 2008.
38. Pavy B, Iliou MC, Meurin P, Tabet J-Y, Corone S, Functional Evaluation and Cardiac Rehabilitation Working Group of the French Society of Cardiology. Safety of exercise training for cardiac patients: results of the French registry of complications during cardiac rehabilitation. *Arch Intern Med.* 27 nov 2006;166(21):2329-34.
39. Pavy B. RECOMMANDATIONS du Groupe Exercice Réadaptation Sport (GERS) DE LA SOCIETE FRANCAISE DE CARDIOLOGIE CONCERNANT LA PRATIQUE DE LA READAPTATION CARDIOVASCULAIRE CHEZ L'ADULTE. :36.
40. Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor C, Keteyian S, Landzberg J, Howlett J, et al. Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: the HF-ACTION randomized trial. *JAMA.* 1 août 2012;308(5):465-74.
41. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation.* juin 1992;85(6):2119-31.
42. Braith RW, Welsch MA, Feigenbaum MS, Kluess HA, Pepine CJ. Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance exercise training. *J Am Coll Cardiol.* oct 1999;34(4):1170-5.

43. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. 10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 16 oct 2012;60(16):1521-8.
44. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation*. févr 1990;81(2):518-27.
45. Lavie CJ, Arena R, Swift DL, Johannsen NM, Sui X, Lee D-C, et al. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circ Res*. 3 juill 2015;117(2):207-19.
46. Hellsten Y, Nyberg M. Cardiovascular Adaptations to Exercise Training. *Compr Physiol*. 15 déc 2015;6(1):1-32.
47. Myers J, Salleh A, Buchanan N, Smith D, Neutel J, Bowes E, et al. Ventilatory mechanisms of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J*. sept 1992;124(3):710-9.
48. Lund LH, Aaronson KD, Mancini DM. Validation of peak exercise oxygen consumption and the Heart Failure Survival Score for serial risk stratification in advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 15 mars 2005;95(6):734-41.
49. Jankowska EA, Pietruk-Kowalczyk J, Zymlński R, Witkowski T, Ponikowska B, Sebzda T, et al. The role of exercise ventilation in clinical evaluation and risk stratification in patients with chronic heart failure. *Kardiol Pol*. août 2003;59(8):115-27; commentary 126-127.
50. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers. *Circulation*. 10 mai 2005;111(18):2313-8.
51. Roguin A. Adolf Eugen Fick (1829-1901) - The Man Behind the Cardiac Output Equation. *Am J Cardiol*. 15 oct 2020;133:162-5.
52. Consommation maximale d'oxygène. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Consommation_maximale_d%27oxyg%C3%A8ne&oldid=182526561
53. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. mars 1991;83(3):778-86.
54. Peterson LR, Schechtman KB, Ewald GA, Geltman EM, de las Fuentes L, Meyer T, et al. Timing of cardiac transplantation in patients with heart failure receiving beta-adrenergic blockers. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. oct 2003;22(10):1141-8.
55. J S, Bm M, BI K, N T, J T. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* [Internet]. 4 janv 1985 [cité 20 sept 2021];55(8). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3984864/>
56. Mesures des échanges gazeux à l'effort dans l'insuffisance cardiaque : méthode et intérêts [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2013/12/09.pdf>

57. Hooreman H. Petit lexique de VO₂ à l'usage des non pratiquants. 2006;5.
58. Guazzi M, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. The added prognostic value of ventilatory efficiency to the Weber classification system in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 16 sept 2008;129(1):86-92.
59. Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M. A non-invasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J.* mai 2002;23(10):806-14.
60. Brack T. Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Swiss Med Wkly.* 13 déc 2003;133(45-46):605-10.
61. M V, M C, V M. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci Lond Engl* 1979 [Internet]. janv 2016 [cité 29 sept 2021];130(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26637405/>
62. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, Desai AS, Packer M, Zile MR, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Patients With Heart Failure: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 1 juin 2018;3(6):498-505.
63. Lopes MM. [Alcohol and the heart]. *Rev Port Cardiol Orgao Of Soc Port Cardiol Port J Cardiol Off J Port Soc Cardiol.* juin 1989;8(6):435-9.
64. Mansourati J, Forneiro I, Genet L, Le Pichon J, Blanc JJ. [Regression of dilated cardiomyopathy in a chronic alcoholic patient after abstinence from alcohol]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* nov 1990;83(12):1849-52; discussion 1853.
65. Sbolli M, deFilippi C. BNP and NT-proBNP Interpretation in the Nephilysin Inhibitor Era. *Curr Cardiol Rep.* 19 sept 2020;22(11):150.
66. Dos Santos MR, Alves M-J de NN, Jordão CP, Pinto CEN, Correa KTS, de Souza FR, et al. Sacubitril/valsartan versus enalapril on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A randomized, double-blind, active-controlled study. *Am Heart J.* sept 2021;239:1-10.
67. Angiotensin–Nephilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure | NEJM [Internet]. [cité 12 août 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1409077>
68. Malfatto G, Ravaro S, Caravita S, Baratto C, Sorropago A, Giglio A, et al. Improvement of functional capacity in sacubitril-valsartan treated patients assessed by cardiopulmonary exercise test. *Acta Cardiol.* déc 2020;75(8):732-6.
69. Lau CW, Martens P, Lambeets S, Dupont M, Mullens W. Effects of sacubitril/valsartan on functional status and exercise capacity in real-world patients. *Acta Cardiol.* oct 2019;74(5):405-12.
70. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Kitzman D, et al. Defining the optimal prognostic window for cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* mai 2010;3(3):405-11.

71. Cipriano G, Cipriano VTF, da Silva VZM, Cipriano GFB, Chiappa GR, de Lima ACGB, et al. Aerobic exercise effect on prognostic markers for systolic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* sept 2014;19(5):655-67.
72. Bayard G, Da Costa A, Pierrard R, Roméyer-Bouchard C, Guichard JB, Isaaz K. Impact of sacubitril/valsartan on echo parameters in heart failure patients with reduced ejection fraction a prospective evaluation. *Int J Cardiol Heart Vasc.* déc 2019;25:100418.
73. Januzzi JL, Camacho A, Piña IL, Rocha R, Williamson KM, Maisel AS, et al. Reverse Cardiac Remodeling and Outcome After Initiation of Sacubitril/Valsartan. *Circ Heart Fail.* juin 2020;13(6):e006946.
74. Wang Y, Zhou R, Lu C, Chen Q, Xu T, Li D. Effects of the Angiotensin-Receptor Nephilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2 juill 2019;8(13):e012272.
75. Chen Y-W, Wang C-Y, Lai Y-H, Liao Y-C, Wen Y-K, Chang S-T, et al. Home-based cardiac rehabilitation improves quality of life, aerobic capacity, and readmission rates in patients with chronic heart failure. *Medicine (Baltimore).* janv 2018;97(4):e9629.
76. Keteyian SJ, Kerrigan DJ, Lewis B, Ehrman JK, Brawner CA. Exercise training workloads in cardiac rehabilitation are associated with clinical outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J.* oct 2018;204:76-82.
77. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail.* sept 2013;15(9):1062-73.

//

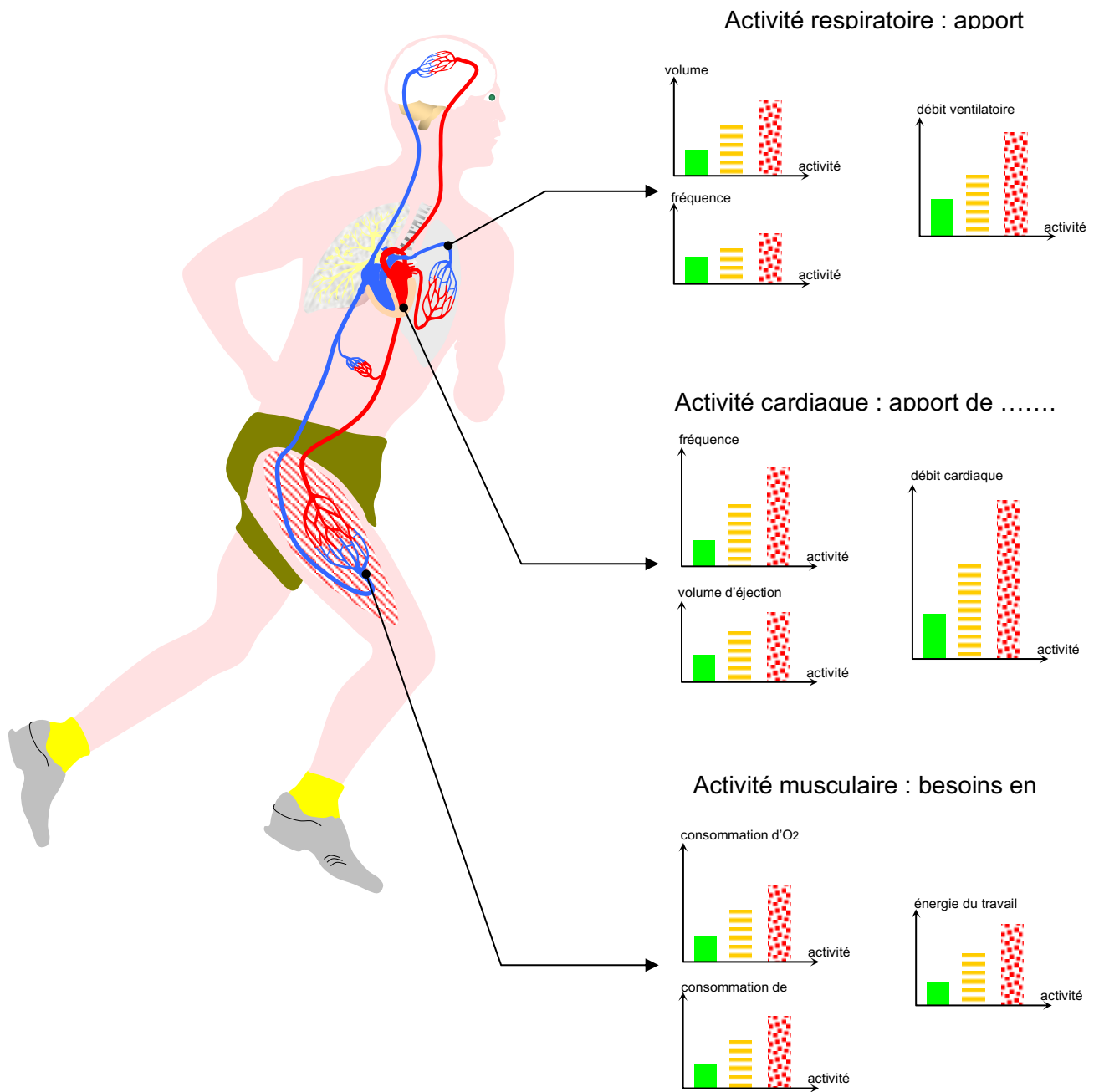


Figure 11 : Adaptation physiologique à l'effort

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.

Intérêt du Sacubitril/Valsartan pour l'amélioration objective de la capacité maximale à l'effort chez le patient insuffisant cardiaque à fraction d'éjection réduite

Introduction : La VO₂max mesurée lors d'un test cardiorespiratoire a une valeur pronostic importante dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. Il est démontré que le traitement par Béta-bloquant et par IEC ou ARA II sont à l'origine d'une augmentation des capacités physique à l'effort et d'une diminution de la mortalité. Le Sacubitril/Valsartan (S/V) a prouvé sa capacité à faire diminuer la mortalité chez les patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection réduite. Qu'en est-t-il de sa capacité à améliorer les performances physiques chez ce type de patients ?

Méthodes : Cette étude de cohorte rétrospective, analytique et monocentrique, inclue des patients pris en charge au CHU de Limoges de mars 2016 à février 2020 pour une réadaptation cardiovasculaire (RCV) ou chez qui une introduction de Sacubitril/Valsartan a été effectué sur cette période. Le critère primaire est l'évolution de la VO₂max à 6 mois.

Résultats : Nous avons étudié au total 168 patients dans trois bras différents. Un bras de patients ayant effectués la RCV associé à un traitement par IEC ou ARA II, un bras RCV associé à un traitement par S/V et un bras S/V seul sans RCV. Il n'a pas été retrouvé de différence significative sur la différence absolue entre la VO₂max initiale et celle à 6 mois entre le groupe RCV + IEC ou ARA II et le groupe RCV + S/V (p-value 0,631). Mais nous retrouvons une différence significative entre le groupe RCV + IEC ou ARA II et le groupe S/V seul en faveur du premier (p-value 0,01).

Conclusion : Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes qui ont réalisé une RCV. Mais nous retrouvons une amélioration significative de la VO₂max dans le groupe RCV + IEC ou ARA II par rapport au groupe S/V seul, soulignant encore l'importance d'une RCV chez ce type de patient.

Mots-clés : Insuffisance cardiaque, VO₂max, Fraction d'éjection réduite, Sacubitril/Valsartan

Interest of Sacubitril/Valsartan for the objective improvement of maximum exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

Introduction: The VO₂max measured during a cardiorespiratory test has an important prognostic value in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Treatment with beta-blocker and ACE inhibitors or ARBs has been shown to increase physical exercise capacity and decrease mortality. Sacubitril/Valsartan (S/V) has been shown to decrease mortality in heart failure patients with reduced ejection fraction. The synergetic benefit of S/V and cardiac rehabilitation has been poorly assessed yet.

Methods: This retrospective, analytical and single-center cohort study include patients managed at the Limoges University Hospital from March 2016 to February 2020 for cardiovascular rehabilitation (CVR) or in whom an introduction of Sacubitril / Valsartan was performed over this period. The primary endpoint was the VO₂ max at change at 6 months.

Results: We studied a total of 168 patients in three different arms: one with patients undergoing CVR associated with ACE inhibitor or ARB treatment, one with CVR associated with S/V treatment and last one with S/V only arm without CVR. There is no significant difference in the absolute difference between the baseline VO₂ max and that at 6 months between the CVR + ACE or ARB group and the CVR + S/V group (p-value 0.631). But we find a significant difference between the CVR + ACE or ARB group and the S/V group alone in favor of the first (p-value 0.01).

Conclusion: There is no significant difference between the two groups who performed CVR. However, we found a significant improvement in VO₂max in the CVR + ACE inhibitor/ARB group compared to the S/V only group, which again underlines the importance of an CVR in this type of patient.

Keywords : Heart failure, VO₂max, Reduce ejection fraction, Sacubitril/Valsartan



