

## Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 1er juillet 2021

Par

CHARLES VIAU

Né(e) le 21 juillet 1995 à Limoges

### **Insuffisance cardiaque : physiopathologie et stratégie de prise en charge.**

Thèse dirigée par Madame Christelle POUGET

Examineurs :

Mme Catherine FAGNERE, Professeur des Universités.

Présidente

Mme Christelle POUGET, Maître de Conférences des Universités.

Juge

Mme Marie Emilie PAPEL-ANDRIEUX, Docteur en Pharmacie

Juge

## Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 1er juillet 2021

Par CHARLES VIAU

Né(e) le 21 juillet 1995 à LIMOGES

### **Insuffisance cardiaque : physiopathologie et stratégie de prise en charge.**

Thèse dirigée par Madame Christelle POUGET

Examineurs :

Mme Catherine FAGNERE, Professeur des Universités

Présidente

Mme Christelle POUGET, Maître de Conférence des Universités

Juge

Mme Marie Emilie PAPEL-ANDRIEUX, Docteur en Pharmacie

Juge



## Liste des enseignants

---

Doyen de la Faculté  
**M. le Professeur COURTIoux Bertrand**

Vice-doyen de la Faculté  
**M. LÉGER David, Maître de conférences**

Assesseurs de la Faculté  
**M. le Professeur BATTU Serge**                      **M. le Professeur PICARD Nicolas**

### Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
<b>M. PICARD Nicolas</b>	Pharmacologie	<b>M. BATTU Serge</b>	Chimie analytique et bromatologie
<b>Mme ROGEZ Sylvie</b>	Microbiologie, Parasitologie, Immunologie et Hématologie	<b>M. CARDOT Philippe</b>	Chimie analytique et bromatologie
<b>M. SAINT-MARCOUX Franck</b>	Toxicologie	<b>M. COURTIoux Bertrand</b>	Microbiologie, Parasitologie, Immunologie et Hématologie
		<b>M. DESMOULLIÈRE Alexis</b>	Physiologie
		<b>M. DUROUX Jean-Luc</b>	Biophysique et mathématiques
		<b>Mme FAGNÈRE Catherine</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
		<b>M. LIAGRE Bertrand</b>	Biochimie et biologie moléculaire
		<b>Mme MAMBU Lengo</b>	<b>I.1.1. Pharmacognosie</b>
		<b>M. TROUILLAS Patrick</b>	<b>I.1.2. Biophysique et mathématiques</b>
		<b>Mme VIANA Marylène</b>	<b>I.1.3. Pharmacie galénique</b>

### Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
<b>Mme CHAUZEIX Jasmine</b>	Microbiologie, Parasitologie, Immunologie et Hématologie	<b>M. BASLY Jean-Philippe (*)</b>	Chimie analytique et bromatologie

**M. JOST  
Jérémy**

Chimie organique,  
thérapeutique et  
pharmacie clinique

**Mme BEAUBRUN-  
GIRY Karine**

Pharmacie galénique

**Mme BÉGAUD Gaëlle**

Chimie analytique et  
bromatologie

**M. BILLET Fabrice**

Physiologie

**M. CALLISTE Claude**

Biophysique et  
mathématiques

**M. CHEMIN Guillaume**

Biochimie et biologie  
moléculaire

**Mme CLÉDAT**

Chimie analytique et  
bromatologie

**Dominique**

**M. COMBY Francis**

Chimie organique,  
thérapeutique et  
pharmacie clinique

**Mme COOK-MOREAU**

Microbiologie,  
Parasitologie,  
Immunologie et  
Hématologie

**Jeanne**

**Mme DELEBASSÉE**

Microbiologie,  
Parasitologie,  
Immunologie et  
Hématologie

**Sylvie**

**Mme DEMIOT Claire-  
Élise (\*)**

Pharmacologie

**M. FABRE Gabin**

Biophysique et  
mathématiques

**M. FROISSARD Didier**

Botanique et  
cryptogamie

**Mme JAMBUT Anne-  
Catherine (\*)**

Chimie organique,  
thérapeutique et  
pharmacie clinique

**M. LABROUSSE**

Botanique et  
cryptogamie

**Pascal (\*)**

**Mme LAVERDET**

Pharmacie galénique

**Betty**

**M. LAWSON Roland**

Pharmacologie

**M. LÉGER David**

Biochimie et biologie  
moléculaire

**Mme MARRE-  
FOURNIER Françoise**

Biochimie et biologie  
moléculaire

**M. MERCIER Aurélien**

Microbiologie,  
Parasitologie,  
Immunologie et  
Hématologie

**Mme MILLOT Marion  
(\*)**

Pharmacognosie

**Mme PASCAUD-  
MATHIEU Patricia**

Pharmacie galénique

**Mme POUGET**

Chimie organique,  
thérapeutique et  
pharmacie clinique

**Christelle (\*)**

**M. VIGNOLES**

Biophysique et  
mathématiques

**Philippe (\*)**

**(\*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)**

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

**M. MARCHAND  
Guillaume**

Chimie organique,  
thérapeutique et  
pharmacie clinique

**Mme AUDITEAU  
Émilie**

Épidémiologie,  
statistique, santé  
publique

### Enseignants d'anglais

**Mme  
VERCELLIN  
Karen**

Professeur certifié

**M. HEGARTY  
Andrew**

Chargé de cours

## Remerciements

---

A ma directrice de thèse, Mme Christelle POUGET, merci d'avoir pris du temps pour m'accompagner dans la rédaction de cette thèse et d'avoir fait preuve de patience dans sa correction. Votre rigueur a été précieuse pour moi dans ce travail.

A ma présidente de jury, Mme Catherine FAGNERE, merci d'avoir accepté de présider cette soutenance de thèse. Votre pédagogie dans les enseignements de thérapeutique durant mes études a été une des raisons qui font que j'aime mon métier aujourd'hui.

A Mme PAPEL-ANDRIEUX Marie-Emilie, merci de m'avoir tout appris. Vous et toute l'équipe de la Pharmacie du Tilleul êtes à l'origine du pharmacien que je suis aujourd'hui. Merci pour tous ces moments, et pour tous ceux à venir.

A toute l'équipe de la Pharmacie de Beaublanc, merci de m'avoir si bien accueilli au sein de votre équipe. J'ai hâte d'évoluer avec vous dans cette super officine.

A tous les membres d'Ouh la panthère, merci d'être de si bons copains depuis 8 ans. Je signe sans hésiter pour le reste de ma vie avec vous.

Merci à Etienne J, Quentin D, Antoine M, Boris P, Elliott C, Laura L, Clara V, Jordan S, William F, Sarah S, Eva A, et tous ceux que j'oublie d'être de si bons amis sur qui je peux compter aveuglément.

Merci particulièrement à toi, Soufyane, d'être ce meilleur ami depuis de si longues années et d'être assurément mon meilleur partenaire pour toutes nos péripéties de vie.

Merci à toi, Louanne, d'avoir débarqué dans ma vie. Merci d'être la personne formidable que tu es, de m'accompagner chaque jour. J'ai hâte que notre vie ensemble soit aussi belle qu'on se le souhaite, j'ai hâte de te rendre au centuple le bonheur que tu m'apportes.

Merci à ma famille d'être si aimante, mais beaucoup trop nombreuse pour tous vous citer un à un. Je vous aime.

Merci à toi Maman, d'être la mère formidable que tu es. Sans toi je ne serai rien. Tu es mon modèle, mon phare dans la nuit. A tes côtés, je sais que rien ne peut m'arriver. Merci pour tous ces voyages, tous ces moments de vie que je n'oublierai jamais. Tu es sans aucun doute, la meilleure mère que quiconque puisse espérer. Je t'aime.

Et enfin, Merci à toi Papa, d'avoir été cet homme formidable. C'est grâce à toi que je suis l'homme que je suis aujourd'hui. Toi et maman avaient été les meilleurs parents qu'on puisse espérer. Si plus tard, j'arrive à être un mari et un père aussi formidable que tu l'as été, alors je sais que j'aurai réussi ma vie. J'espère que tu es fier de là où tu es, tu me manques terriblement. Je t'aime.

## 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

---

Introduction .....	14
I. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque.....	15
I.1. Définition.....	15
I.2. Physiologie d'un cœur sain .....	15
I.2.1. Définition .....	15
I.2.2. Le cycle cardiaque.....	16
I.2.3. Débit cardiaque .....	17
I.3. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque .....	19
I.3.1. Processus d'adaptation .....	19
I.3.2. Classifications de l'insuffisance cardiaque .....	20
I.3.2.1. Insuffisance cardiaque droite, gauche et globale.....	21
I.3.2.2. Insuffisance cardiaque aiguë et chronique .....	21
I.3.2.3. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée ou conservée .....	22
I.3.2.4. Classification fonctionnelle .....	22
I.3.3. Étiologies de l'insuffisance cardiaque .....	23
I.3.3.1. Étiologies de l'insuffisance cardiaque gauche .....	23
I.3.3.2. Étiologies de l'insuffisance cardiaque droite .....	24
I.3.4. Sémiologies de l'insuffisance cardiaque .....	25
I.3.5. Examens pour le diagnostic.....	27
I.3.5.1. La radiographie pulmonaire.....	27
I.3.5.2. L'électrocardiogramme.....	28
I.3.5.3. Bilan biologique.....	29
I.3.5.4. L'échographie cardiaque .....	30
I.3.5.5. L'IRM cardiaque .....	31
I.4. Épidémiologie .....	31
I.4.1. Un taux de mortalité plus élevé chez les hommes .....	31
I.4.2. Un nombre de décès en diminution depuis 1990 .....	32
I.4.3. Un nombre élevé de ré-hospitalisations après une première hospitalisation pour décompensation.....	33
I.4.4. Une augmentation des hospitalisations entre 2002 et 2014.....	33
II. Stratégie thérapeutique et traitements de l'insuffisance cardiaque .....	35
II.1. Introduction .....	35
II.2. Traitements médicamenteux .....	36
II.2.1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.....	37
II.2.1.1. Molécules.....	37
II.2.1.2. Indications.....	37
II.2.1.3. Mode d'action.....	37
II.2.1.4. Principaux effets indésirables.....	38
II.2.1.5. Interactions médicamenteuses.....	39
II.2.2. Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II.....	39
II.2.2.1. Molécules.....	39
II.2.2.2. Indications.....	40
II.2.2.3. Mode d'action.....	40
II.2.2.4. Principaux effets indésirables.....	40
II.2.2.5. Interactions médicamenteuses.....	41

II.2.3. Les bêtabloquants .....	41
II.2.3.1. Molécules.....	41
II.2.3.2. Indications.....	42
II.2.3.3. Mode d'action.....	42
II.2.3.4. Principaux effets indésirables.....	43
II.2.3.5. Contre-indications .....	44
II.2.3.6. Interactions médicamenteuses.....	44
II.2.4. Les antagonistes de l'aldostérone .....	45
II.2.4.1. Molécules.....	45
II.2.4.2. Indications.....	45
II.2.4.3. Mode d'action.....	45
II.2.4.4. Principaux effets indésirables.....	45
II.2.4.5. Interactions médicamenteuses.....	46
II.2.5. Diurétiques de l'anse .....	46
II.2.5.1. Molécules.....	46
II.2.5.2. Indications.....	46
II.2.5.3. Mode d'action.....	47
II.2.5.4. Principaux effets indésirables.....	47
II.2.5.5. Interactions médicamenteuses.....	48
II.2.6. Diurétiques thiazidiques et apparentés .....	48
II.2.6.1. Molécules.....	48
II.2.6.2. Indications.....	48
II.2.6.3. Mode d'action.....	49
II.2.6.4. Principaux effets indésirables.....	49
II.2.6.5. Interactions médicamenteuses.....	49
II.2.7. Ivabradine.....	50
II.2.7.1. Molécule .....	50
II.2.7.2. Indication .....	50
II.2.7.3. Mode d'action.....	50
II.2.7.4. Principaux effets indésirables.....	50
II.2.7.5. Interactions médicamenteuses.....	51
II.2.8. La digoxine : un hétéroside cardiotonique .....	51
II.2.8.1. Molécule .....	51
II.2.8.2. Indication .....	51
II.2.8.3. Mode d'action.....	52
II.2.8.4. Principaux effets indésirables.....	52
II.2.8.5. Interactions médicamenteuses.....	52
II.3. Traitements non médicamenteux .....	53
II.3.1. Conseils et règles hygiéno-diététiques .....	54
II.3.1.1. Régime sans sel.....	54
II.3.1.2. Une activité physique régulière .....	56
II.3.1.3. Réduction des facteurs de risques .....	56
II.3.2. La réadaptation cardiovasculaire .....	58
II.3.2.1. La réadaptation cardiovasculaire à l'hôpital et en ambulatoire .....	58
II.3.2.2. Les alternatives à la réadaptation cardiovasculaire .....	59
II.3.2.3. Contre-indication à la réadaptation cardiovasculaire et à la pratique sportive chez le patient insuffisant cardiaque chronique.....	60
II.3.3. Les traitements chirurgicaux.....	60

II.3.3.1. La revascularisation post-infarctus .....	61
II.3.3.2. La chirurgie de valve .....	61
II.3.3.3. La resynchronisation cardiaque <i>via</i> un dispositif implantable .....	61
II.3.3.4. La greffe cardiaque .....	62
III. L'Entresto <sup>®</sup> , nouvelle thérapeutique d'avenir dans l'insuffisance cardiaque ?.....	64
III.1. L'omapatrilat .....	65
III.1.1. L'étude OVERTURE .....	65
III.1.2. L'étude OCTAVE .....	66
III.1.3. Conclusion sur l'omapatrilat.....	66
III.2. L'Entresto <sup>®</sup> .....	67
III.2.1. Présentation .....	67
III.2.2. Mécanisme d'action .....	67
III.2.3. Principaux effets indésirables .....	69
III.2.4. Interactions médicamenteuses .....	69
III.3. L'étude PARADIGM-HF .....	70
III.3.1. Critères d'inclusion et d'exclusion .....	70
III.3.2. Population .....	71
III.3.3. Plan d'étude .....	71
III.3.4. Résultats .....	72
III.3.5. Conclusion de l'étude .....	73
III.4. L'étude PARAGON-HF .....	74
III.4.1. Critère d'inclusion et d'exclusion.....	74
III.4.2. Population .....	75
III.4.3. Plan d'étude .....	75
III.4.4. Résultats .....	76
III.4.5. Conclusion de l'étude .....	77
III.5. Pour conclure à propos de l'Entresto <sup>®</sup> .....	78
Conclusion .....	79
Références bibliographiques .....	80
Serment De Galien.....	82

## Table des illustrations

---

Figure 1 : le cycle cardiaque.....	18
Figure 2 : Cardiomégalie .....	28
Figure 3 : Œdème aigu du poumon .....	28
Figure 4 : Valeurs prédictives de pro-BNP dans le diagnostic de l'IC.....	29
Figure 5 : Évolution des taux de décès par IC selon le sexe de 2000 à 2013 .....	32
Figure 6 : Évolution des taux de patients hospitalisés pour IC selon le sexe de 2002 à 2014 .....	34
Figure 7 : Système rénine-angiotensine .....	38
Figure 8 : Aliments riche en sel à éviter dans le cadre d'un régime hyposodé .....	55
Figure 9 : Tableau de l'HAS relatif aux contre-indications à la réadaptation cardiovasculaire et à l'activité physique chez le patient insuffisant cardiaque <sup>[11]</sup> .....	60
Figure 10 : schéma d'action de l'association sacubtril/valsartan .....	68
Figure 11 : LCZ696 contre enalapril sur les 2 composantes du critère primaire de l'étude PARADIGM-hf.....	72
Figure 12 : LCZ696 contre enalapril sur la mortalité toutes causes confondues lors de l'étude PARADIGM-hf.....	72
Figure 13 Comparaison de résultats entre les deux groupes pour le critère primaire de jugement de l'étude PARAGON-HF.....	76

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Symptômes et signes cliniques de l'insuffisance cardiaque <sup>[7]</sup> .....	26
Tableau 2 : Molécules de la famille des IEC .....	37
Tableau 3 : Molécules de la famille des ARA II.....	39
Tableau 4 : Molécules de la famille des bêtabloquants ayant une indication dans l'insuffisance cardiaque .....	41
Tableau 5 : Récepteurs adrénergiques et stimulation/inhibition .....	42
Tableau 6 : Molécules de la famille des antagonistes de l'aldostérone .....	45
Tableau 7 : Molécules de la famille des diurétiques de l'anse.....	46
Tableau 8 : Molécules de la famille des diurétiques thiazidiques et apparentés.....	48
Tableau 9 : Molécule Ivabradine et principes .....	50
Tableau 10 : Digoxine et principes .....	51

## Introduction

---

L'insuffisance cardiaque est une pathologie cardiovasculaire très répandue dans la population, c'est à ce jour en France la première cause d'hospitalisation après 65 ans, ici dont le pronostic n'est pas favorable. Elle se définit par une défaillance du muscle cardiaque pouvant avoir de différentes étiologies.

Pour comprendre cette pathologie, nous aborderons dans un premier temps les bases de la physiologie cardiaque, les origines de l'insuffisance cardiaque, et les différentes formes cliniques retrouvées et comment elles se caractérisent tant sur le plan clinique que paraclinique. L'intérêt de cette première partie est d'appréhender l'insuffisance cardiaque dans sa globalité et de comprendre les enjeux de sa prise en charge.

La seconde partie est un état des lieux de la stratégie thérapeutique et des différents types de prise en charge misent à notre disposition pour le patient. Tant sur le plan pharmacologique que médical, nous aborderons tous les outils dont les professionnels de santé disposent pour une prise en charge optimale.

Enfin, la troisième et dernière partie abordera plus particulièrement une nouvelle spécialité, association de deux molécules et appelée Entresto<sup>®</sup>. Nous montrerons son fonctionnement, les résultats d'études ayant permis à ce médicament d'avoir une autorisation de mise sur le marché, et quelles améliorations il apporte à la vie du patient insuffisant cardiaque.

## II. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque

---

### II.1. Définition

En imaginant le corps comme une mécanique dont chaque organe aurait un rôle à part entière dans son bon fonctionnement, le cœur occupe la place de pompe dont la mission est de propulser et donc fournir le sang nécessaire à un bon travail.

Est abordée la notion d'insuffisance cardiaque dès lors qu'on observe une défaillance des fonctions cardiaques, impliquant de fait un affaiblissement de la perfusion des organes et donc un mauvais apport métabolique et fonctionnel.

Pour bien comprendre ce dont on parle ici, nous avons affaire à un syndrome, c'est-à-dire à un ensemble de symptômes aboutissant à un état pathologique. Cet état pathologique est en l'occurrence défini par la Société Européenne de Cardiologie selon 3 points<sup>[1]</sup> :

- Présence de symptômes d'insuffisance cardiaque (au repos ou à l'effort)
- Associés à une preuve, de préférence échocardiographique, de dysfonction cardiaque systolique et/ou diastolique (au repos)
- Et en cas de doute, une réponse favorable au traitement habituel de l'insuffisance cardiaque.

Les deux premiers critères sont indispensables à la mise en place du diagnostic.

### II.2. Physiologie d'un cœur sain

#### II.2.1. Définition

Le cœur est un organe creux à fonctionnement alternatif grâce à deux pompes vulgairement résumées par cœur droit et gauche. Le premier assurant la perfusion systémique, le second à la circulation pulmonaire<sup>[2]</sup>.

Chacun de ces deux blocs est constitué d'une oreillette assurant la réception du sang et d'un ventricule propulsant le sang. Le ventricule droit assure donc la perfusion pulmonaire afin d'enrichir le sang en oxygène, et le ventricule gauche l'expulsion du sang *via* l'aorte à l'ensemble du corps et donc des organes. Le sang appauvri en oxygène, revenant des organes, arrive dans l'oreillette droite.

Tout ce mécanisme est régi par un enchaînement de contractions et de relaxations du muscle cardiaque, le myocarde, appelées respectivement systole et diastole. On retrouvera ces phases au sein des deux ventricules ainsi que des deux oreillettes, de manière simultanée droite et gauche, mais distincte entre oreillette et ventricule.

Ce processus s'intitule le cycle cardiaque.

### **II.2.2. Le cycle cardiaque**

Ce cycle cardiaque se subdivise en 4 phases<sup>[3]</sup> :

- Le remplissage : par convention, on assimile le commencement du cycle à la diastole. Le relâchement du cœur permet à la valve mitrale de s'ouvrir et de créer une aspiration due à la relaxation du ventricule. La pression intraventriculaire reste basse, puis augmente brutalement à la contraction auriculaire. Cette contraction permet de fermer l'orifice mitral et de mettre fin à la phase de remplissage. En fin de diastole, on peut mettre en évidence une notion importante dans l'insuffisance cardiaque qui est la capacité de compli-ance du cœur. C'est la capacité de celui-ci à adapter son volume en fonction d'une pression. Un cœur sain est alors capable de se distendre pour répondre aux besoins accrus en sang. A l'inverse, un cœur hypertrophié et insuffisant cardiaque est lui incapable d'adapter sa compli-ance à l'effort, augmentant par conséquent la pression télé diastolique du ventricule gauche et générant par la suite un essoufflement à l'effort.
- La contraction iso-volumétrique : ce n'est qu'une fois que la valve mitrale se ferme qu'on a une contraction du ventricule. On parle de contraction iso volumétrique parce que la pression intraventriculaire égale la pression aortique. Les valves aortiques sont donc repoussées mécaniquement et s'ouvrent permettant ainsi l'éjection.



- L'éjection : dans la première partie de l'éjection, la pression continue de monter dans le ventricule, permettant d'atteindre la pression systolique aortique et donc de favoriser la sortie du sang par l'orifice artériel. La contraction se termine, la pression décroît, parallèlement à la pression aortique, maintenant donc l'éjection du sang en périphérie.
- La relaxation iso volumétrique : à mesure que la relaxation progresse, la pression intraventriculaire diminue drastiquement. Une fois qu'elle devient nulle, la dépression provoque la fermeture de la valve aortique. La différence de pression nous ramène au point de départ, la valve mitrale va donc se rouvrir débutant un nouveau cycle cardiaque.

La vision du cycle cardiaque permet de mettre en évidence plusieurs notions qu'il est important de connaître afin d'appréhender les problèmes futurs qu'impliquera un cœur insuffisant.

### **II.2.3. Débit cardiaque**

La première est la notion de débit cardiaque, en effet, celui-ci se définit comme le produit du volume d'éjection par la fréquence cardiaque. Il est en moyenne de 3 à 4 litres par minute et par mètre carré. L'évaluation du débit cardiaque est un premier argument en faveur d'une pathologie.

Ensuite, deux facteurs sont à connaître pour la mise en évidence d'une insuffisance cardiaque.

- La pré-charge : c'est la pression et le volume diastolique qui déterminent la fin de cette phase. En d'autres termes, c'est grossièrement le volume sanguin intraventriculaire nécessaire pour augmenter la pression et donc provoquer une contraction.
- La post-charge : ici la post-charge est la résistance à l'écoulement du sang lors de son éjection. On regroupe au sein de ce terme, l'écoulement du sang, le passage de l'orifice aortique et les obstacles artériels.

Ces deux facteurs ont une influence sur le débit cardiaque. En effet, il diminue en cas d'augmentation de la post-charge et diminution de la pré-charge. On retrouve ces situations de manière consécutive à des rétrécissements anatomiques aortiques ou chez des patients hypertendus pour la post-charge, et lors de déshydratation ou choc hypovolémique pour la pré-charge<sup>[4]</sup>.

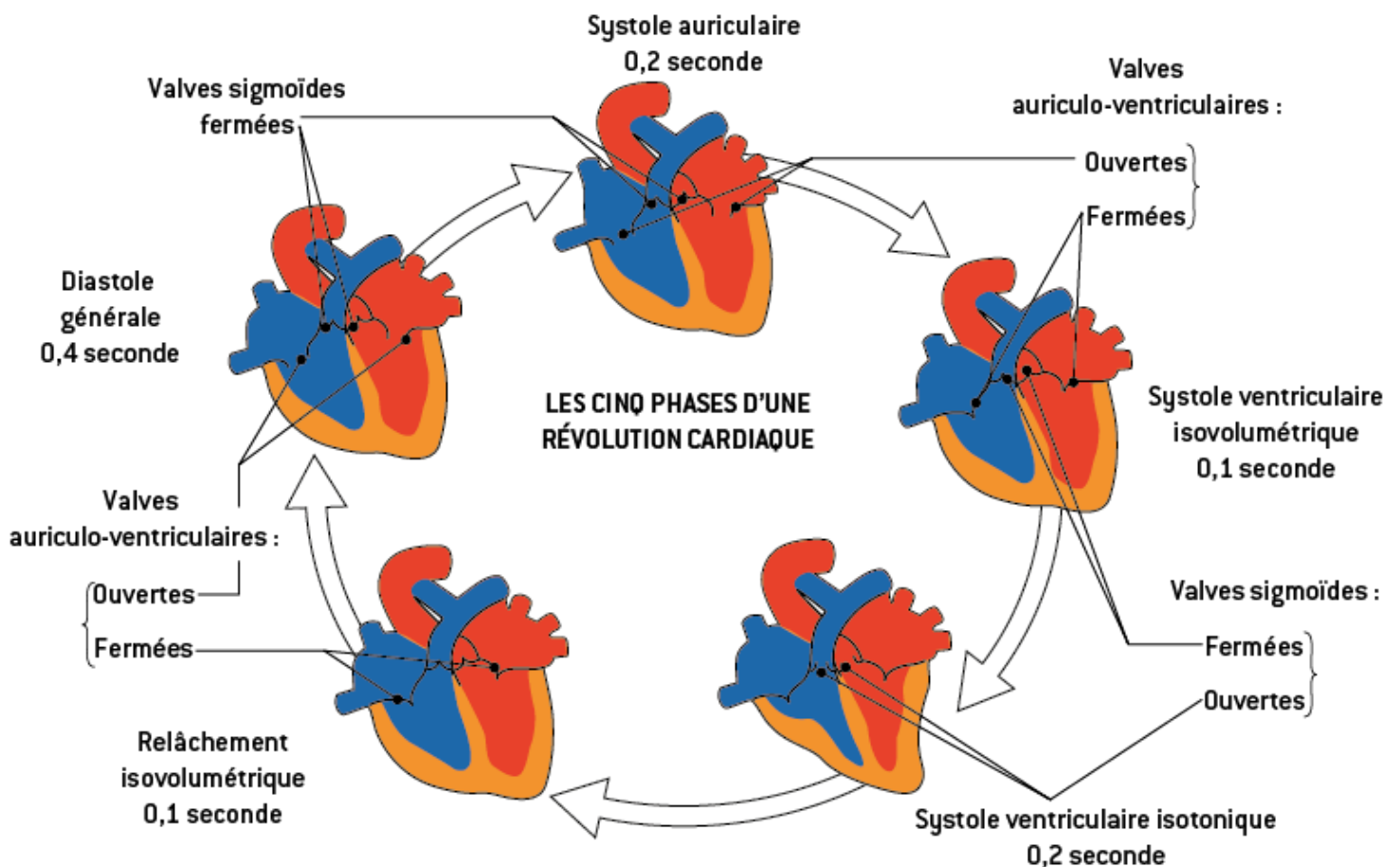


Figure 1 : le cycle cardiaque

## II.3. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque

La physiopathologie de l'insuffisance cardiaque est centrée autour de deux facteurs définis précédemment que sont la pré-charge et la post-charge<sup>[5]</sup>. En effet, des variations de ces deux composantes conduisent à un remodelage pathologique du ventricule gauche, notamment par le biais d'une hypertrophie ventriculaire gauche ainsi que sa dilatation dans le but de compenser la diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche, la surcharge volémique et la perte de contractilité. La compliance du ventricule est alors amenée à diminuer induisant une perte d'efficacité systolique et diastolique ventriculaire.

### II.3.1. Processus d'adaptation

Pour pallier ce problème, l'organisme met en place différents mécanismes de compensation<sup>[6]</sup> :

- La libération de noradrénaline *via* l'action du système sympathique. Le système adrénergique possède des récepteurs  $\beta 1$  cardiovasculaires, et leur activation conduit à une élévation de la fréquence cardiaque, de la force de contraction du cœur et une vasoconstriction artérielle. La compensation agit de manière à assurer un débit cardiaque de base face à une fraction d'éjection du ventricule gauche diminuée. La sollicitation de ce mécanisme compensateur à long terme induit une désensibilisation des récepteurs  $\beta 1$  et donc l'apparition de troubles du rythme et d'un état ischémique.
- Simultanément, le système rénine-angiotensine-aldostérone est sollicité lui aussi. Il provoque une rétention hydrosodée dont le but est de conserver un taux de sodium suffisant afin d'assurer une volémie assez élevée pour un débit sanguin efficace. La réaction consécutive à ce phénomène est une vasoconstriction du réseau vasculaire impliquant une augmentation de la pré-charge et de la post-charge. Par ailleurs, sur une durée étendue, l'aldostérone sollicitée est responsable d'une hypertrophie myocardique.
- Le système arginine-vasopressine : dans les phases terminales de l'insuffisance cardiaque, le corps induit une libération d'hormone antidiurétique : l'arginine-

vasopressine. Consécutivement, est observée une rétention hydrique accrue, et en excès vis-à-vis du sodium ce qui provoque une hyponatrémie aggravante.

- Les systèmes vasodilatateurs : aux premiers signes de l'insuffisance cardiaque, l'organisme sécrète deux principales substances vasodilatatrices :
  - Le Facteur Atrial Natriurétique (ANP) : secondaire à une distension auriculaire, il a un effet vasodilatateur.
  - Le Brain Natriuretic Peptide (BNP) : c'est le facteur majeur de l'insuffisance cardiaque. Sécrété par les ventricules et oreillettes, il est le principal élément dosé dans le diagnostic et le suivi de la pathologie. Son effet vasodilatateur s'oppose au système rénine-angiotensine en agissant sur la filtration glomérulaire rénale et la natriurèse.

On retrouve aussi une action des prostaglandines, hormones vasodilatatrices qui ici ont une action protectrice vis-à-vis du rein en réponse à une vasoconstriction accrue. C'est d'ailleurs pour cette raison qu'on retrouve des décompensations de l'équilibre cardiaque consécutives à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, puisque ces derniers altèrent la production des prostaglandines.

A travers ces différents mécanismes d'adaptations de l'organisme, nous comprenons bien le tableau clinique de l'insuffisance cardiaque qui sera développer plus loin : œdème pulmonaire, difficulté à l'effort, insuffisance rénale fonctionnelle et hyponatrémie.

### **II.3.2. Classifications de l'insuffisance cardiaque**

### **II.3.2.1. Insuffisance cardiaque droite, gauche et globale**

Cette classification se base sur le tableau clinique qui oriente sur la localisation de la pathologie.

En effet, l'insuffisance cardiaque gauche, la plus fréquente et de plus mauvais pronostic, réside dans l'incapacité du ventricule gauche à travailler pour fournir un volume sanguin optimal au bon fonctionnement de l'organisme. Il en ressort une clinique variée puisque l'ensemble du corps est touché, avec une dyspnée, une asthénie, une toux ou même un syndrome confusionnel.

*A contrario*, l'insuffisance cardiaque droite est, elle, l'inaptitude du ventricule droit à assurer une perfusion pulmonaire correcte induisant une mauvaise oxygénation du sang. La clinique ici est vraisemblablement composée d'œdèmes des membres inférieurs, d'oligurie et d'atteintes au niveau du foie. Il faut souligner qu'une insuffisance cardiaque droite est souvent la conséquence d'un trouble ventriculaire gauche déjà présent. C'est un signe d'avancée de la pathologie. Cette double insuffisance cardiaque droite et gauche, se résume en insuffisance cardiaque globale<sup>[5]</sup>.

### **II.3.2.2. Insuffisance cardiaque aiguë et chronique**

Le caractère aigu de l'insuffisance cardiaque est défini simplement par l'apparition brutale de symptômes en faveur de la pathologie. Dans un premier cas de figure, ce peut être consécutif à un trouble cardiaque venant d'apparaître, comme un infarctus du myocarde. Les lésions engendrées par le phénomène provoquent un déséquilibre cardiaque, qui bascule de fait dans une défaillance du cœur. Dans un second cas, ce peut être simplement une décompensation d'une insuffisance cardiaque chronique déjà existante mais qui était asymptomatique.

On retrouve des symptômes variés tels qu'un œdème pulmonaire, ou bien périphérique avec des œdèmes des membres inférieurs, ou un choc cardiogénique avec une hypo-perfusion de l'organisme<sup>[5]</sup>.

La brutalité de l'apparition de ce premier cas de figure en fait une urgence cardiologique car le pronostic vital du patient peut être engagé.

A l'inverse, l'insuffisance cardiaque chronique est un état d'équilibre, d'évolution lente. Le patient est souvent asymptomatique ou ne présente qu'une simple dyspnée d'effort. Elle est

due à un remodelage cardiaque s'effectuant sur le long terme, sans signe particulier tant que l'état d'équilibre est respecté.

### **II.3.2.3. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée ou conservée**

On parle d'insuffisance cardiaque associée à une fraction d'éjection diminuée à partir du moment où la fraction d'éjection ventriculaire gauche passe sous le seuil des 45%. C'est la forme classique de la pathologie.

Par opposition, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée signifie que les symptômes cliniques sont retrouvés chez le patient sans abaissement de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Cette forme clinique est le plus souvent retrouvée chez les patients âgés et les femmes.

Afin de différencier les deux formes, l'examen de référence est l'échocardiographie, puisque celle-ci permet de mesurer les fractions d'éjections ainsi que les pressions intracardiaques<sup>[5]</sup>.

### **II.3.2.4. Classification fonctionnelle**

La New York Heart Association (NYHA) a défini une classification de l'insuffisance cardiaque chronique en fonction de la clinique et de l'incidence des symptômes sur la vie quotidienne du patient.

Cette classification repose sur 4 stades distincts :

- **Stade I** : le patient est asymptomatique au repos. Il n'apparaît qu'une dyspnée d'effort modérée mais aucun trouble du quotidien.
- **Stade II** : le patient ne présente toujours pas de symptômes au repos mais la dyspnée commence à devenir handicapante dans le cadre de certaines activités physiques.
- **Stade III** : on entre dans la « limitation du quotidien ». Les symptômes apparaissent au moindre effort limitant la vie quotidienne du patient.

- Stade IV : les symptômes sont présents au repos, avec de fait un retentissement sur la qualité de vie du patient puisque la dyspnée est omniprésente dans l'activité quotidienne.

### **II.3.3. Étiologies de l'insuffisance cardiaque**

Il faut souligner dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque l'importance de la recherche étiologique du syndrome. En effet, il est important de traiter les conséquences mais il faut déterminer la cause. Bon nombre de pathologies cardiovasculaires peuvent être le point de départ de la décompensation cardiaque et de l'installation de l'insuffisance de la pompe.

Comme vu précédemment, l'atteinte peut être droite ou gauche tout en évoluant vers une insuffisance cardiaque globale. De fait, nous allons développer les origines d'abord gauches puis droites.

#### **II.3.3.1. Étiologies de l'insuffisance cardiaque gauche**

- Atteinte ischémique par athérosclérose coronarienne : première cause d'insuffisance cardiaque dans les pays industrialisés, particulièrement avant l'âge de 75 ans.
- Cardiomyopathie dilatée idiopathique (rare cardiomyopathie dilatée de forme familiale).
- Pathologies valvulaires : rétrécissement aortique, insuffisance aortique, insuffisance mitrale, rétrécissement mitral (en comprenant que le RM provoque une hypertension pulmonaire post-capillaire sans insuffisance ventriculaire gauche).
- Cardiomyopathie hypertensive.
- Cardiomyopathie toxique (alcool, anthracyclines) ou carencielle (avitaminose B1 ou bériberi).
- Cardiomyopathie hypertrophique obstructive et non obstructive.
- Cardiomyopathie restrictive.
- Myocardite (le plus souvent virale ; maladie de Chagas en Amérique du sud).

- Cardiopathie de surcharge (hémochromatose et amylose).
- Cardiopathie congénitale non corrigée.
- Cardiomyopathie du post-partum.
- Sarcoïdose, collagénose, myopathie.
- Insuffisance cardiaque par hyper débit : ses étiologies les plus fréquentes sont l'anémie, l'hyperthyroïdie, la présence d'une fistule artérioveineuse, la maladie de Paget, le bérubéri.
- Cardiomyopathie rythmique ou tachycardomyopathie due à un trouble du rythme rapide et prolongé, il s'agit en principe d'une altération réversible.

### **II.3.3.2. Étiologies de l'insuffisance cardiaque droite**

- Hypertension pulmonaire secondaire à
  - Insuffisance ventriculaire gauche
  - Rétrécissement mitral
  - Pathologie pulmonaire chronique
  - Embolie pulmonaire entraînant un cœur pulmonaire
- Hypertension artérielle pulmonaire : primitive ou sclérodermique
- Cardiopathie congénitale avec shunt gauche
- Valvulopathie droite (rare)
- Péricardite constrictive
- Insuffisance cardiaque par hyper débit
- Dysplasie arythmogène du ventricule droit
- Infarctus du ventricule droit



### II.3.4. Sémiologies de l'insuffisance cardiaque

Lors de l'évocation des signes cliniques de l'insuffisance cardiaque, il est préférable de subdiviser les symptômes en deux catégories, selon la localisation de ceux-ci. De fait, l'identification de la pathologie est plus évidente car les retentissements droits ou gauches ne se caractérisent pas de la même manière sur le plan clinique.

A noter comme vu précédemment qu'un patient peut souffrir à terme d'une insuffisance cardiaque globale et donc avoir l'ensemble des symptômes cités ci-dessous.

Dès lors, on retrouve dans l'insuffisance cardiaque gauche :

- Dyspnée d'effort ou au repos
- Orthopnée
- Toux nocturne ou lors d'un effort
- Respiration asthmatiforme, entendable à l'auscultation sous forme de râles crépitants ou de sibilants
- Expectoration rosée sous forme de mousse, caractéristique d'un œdème aigu du poumon
- Oligurie et nocturie
- Tachycardie
- Asthénie résiduelle
- Syndrome confusionnel

A noter que les expectorations rosées sont souvent accompagnées de râles crépitants obligeant le patient à se mettre en position semi-assise pour respirer normalement.

Les problèmes urinaires sont le reflet de l'hypoperfusion rénale. En effet, la journée, le débit sanguin diminué provoque une diminution de la fréquence urinaire, tandis que le retour à un débit normal la nuit, consécutif à la position allongée, favorise l'envie.

Le syndrome confusionnel est, quant à lui, une conséquence d'un bas débit cérébral impliquant des désorientations ainsi que des troubles de la mémoire.

L'auscultation pulmonaire permet de mettre en évidence des râles crépitants (liés à un œdème aigu du poumon) ou des sibilants, synonymes eux d'un pseudo-asthme cardiaque.

La classification de Killip permet de classer l'ampleur des râles chez le patient sous 4 formes :

- Killip 1 : pas de crépitation
- Killip 2 : crépitants sur moins de la moitié des champs pulmonaires
- Killip 3 : crépitants sur plus de la moitié des champs pulmonaires
- Killip 4 : idem + signes de choc (secondaires à un bas débit)

Par opposition, une insuffisance cardiaque droite est, elle, caractérisée par :

- Un gonflement de la veine jugulaire appelée turgescence jugulaire
- De l'ascite (épanchement liquidien dans la cavité péritonéale)
- Épanchements pleuraux
- Reflux hépato-jugulaire
- Œdème des membres inférieurs
- Hépatomégalie et hépatalgie
- Etat cachéxique, secondaire à une dénutrition profonde de l'organisme

Dans le diagnostic de la pathologie, le praticien se focalise aussi bien sur les symptômes cliniques décrits par le patient que sur les signes qu'il mettra en évidence lui-même. Ci-après le tableau de l'European Society of Cardiology regroupant en 2016 l'ensemble de ces données :

Tableau 1 : Symptômes et signes cliniques de l'insuffisance cardiaque<sup>[7]</sup>

Symptômes	Signes cliniques
-----------	------------------

Typiques	Plus spécifiques
Dyspnée Orthopnée Dyspnée paroxystique nocturne Réduction de la tolérance à l'effort Fatigue, épuisement, augmentation du temps de récupération après l'effort Gonflement des chevilles	Élévation de la pression veineuse jugulaire Reflux hépato-jugulaire Troisième bruit du cœur (rythme de galop) Déviation du choc de pointe
Moins typiques	Moins spécifiques
Toux nocturne Respiration sifflante Sensation de ballonnement Perte d'appétit Confusion mentale (surtout chez les personnes âgées) Dépression Palpitations Vertiges, étourdissements Syncopes	Prise de poids (> 2 kg/semaine) Perte de poids (IC avancée) Cachexie Souffle cardiaque` Œdèmes périphériques (cheville, sacrum, scrotum) Crépitants pulmonaires Réduction de l'entrée d'air et matité aux bases pulmonaires (épanchement pleural) Tachycardie Pouls irrégulier Tachypnée Respiration de Cheyne-Stokes Hépatomégalie Ascite Extrémités froides Oligurie Baisse de la pression pulsée

### II.3.5. Examens pour le diagnostic

#### II.3.5.1. La radiographie pulmonaire

La radiographie thoracique est l'examen de première intention à effectuer lorsque le diagnostic d'une insuffisance cardiaque doit être posé. En effet, elle renseigne sur deux éléments

importants, qui sont la présence ou non d'une cardiomégalie mais aussi de signes de stases pulmonaires et d'épanchements pleuraux

La figure 3 est évocatrice d'un œdème aigu du poumon, urgence vitale et secondaire à une insuffisance cardiaque gauche.

L'image 2 est, elle, la mise en évidence radiographique d'une cardiomégalie chez une patiente insuffisante cardiaque. Il faut calculer ici l'index cardiothoracique qui est le rapport entre la plus grande largeur de la silhouette cardiaque et la plus grande largeur du thorax. Si ce rapport est supérieur à 0,5, alors on parle de cardiomégalie.



Figure 3 : Œdème aigu du poumon



Figure 2 : Cardiomégalie

### II.3.5.2. L'électrocardiogramme

L'électrocardiogramme est l'examen de première intention qui a pour objectif de déterminer le rythme, la conduction et l'activité électrique intrinsèque du cœur.

Il est surtout important dans le cas d'une recherche étiologique sur une phase aiguë de la pathologie. En outre, l'ECG peut permettre de mettre en évidence des remodelages cardiaques tels que des hypertrophies auriculaires ou ventriculaires, témoins de l'installation d'une insuffisance cardiaque chez le patient.

### II.3.5.3. Bilan biologique

Le bilan biologique face à un tableau d'insuffisance cardiaque est relativement fourni de manière à mettre en évidence toutes les causes possibles. Un facteur reste malgré tout déterminant dans la démarche diagnostique : le peptide natriurétique de type B (pro-BNP).

A la suite d'un étirement des cellules myocardiques, le pro-BNP est sécrété par les ventricules cardiaques. Celui-ci est métabolisé en un métabolite actif, le BNP, et un métabolite inactif, le NT-proBNP.

Le BNP a un effet vasodilatateur sur les muscles lisses périphériques du système vasculaire diminuant ainsi la précharge. Au niveau rénal, il induit une augmentation de la diurèse et de la natriurie.

On retrouve également un effet inhibiteur du système rénine-angiotensine.

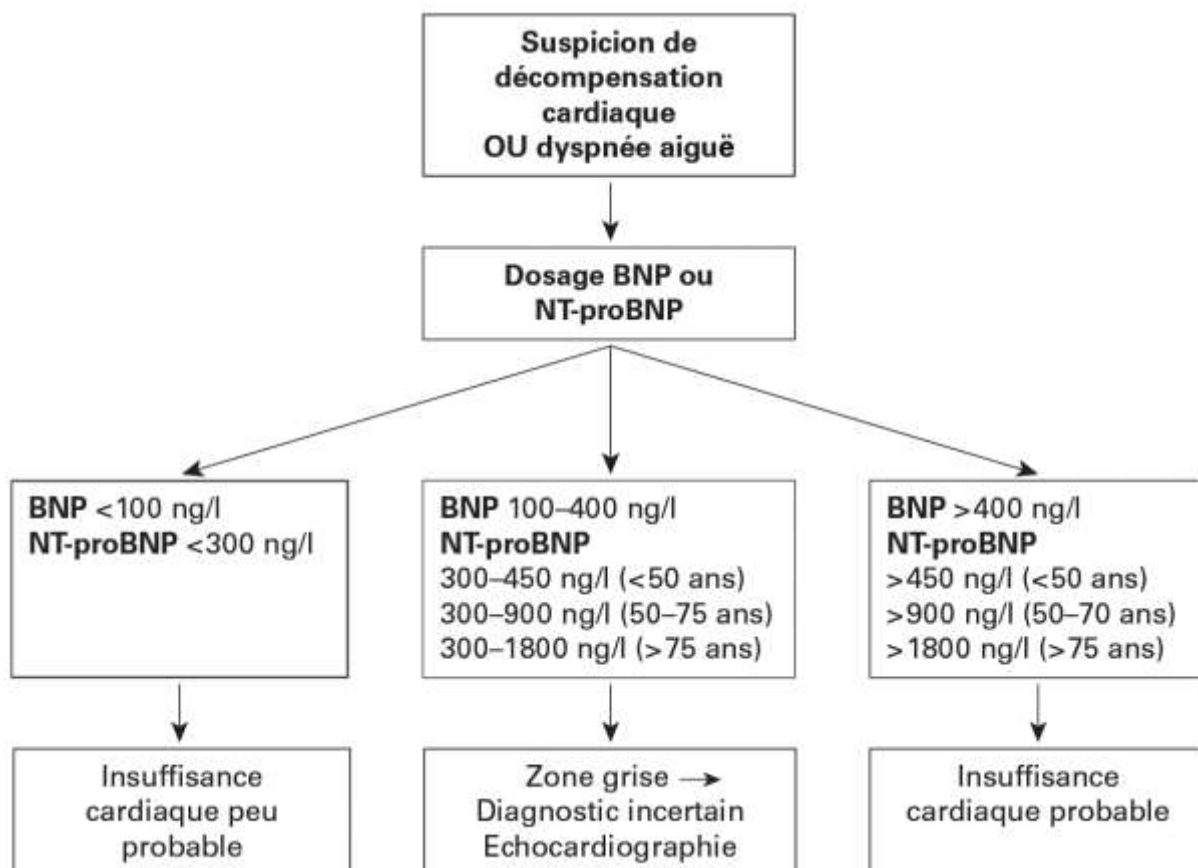


Figure 4 : Valeurs prédictives de pro-BNP dans le diagnostic de l'IC

Bien que ne permettant pas d'affirmer la localisation de l'insuffisance cardiaque dont souffre le patient, le dosage du pro-BNP est par contre utile dans un rôle de suivi du patient. Face à une valeur normalisée de référence, la mise en évidence d'une décompensation est immédiatement plus facile<sup>[8]</sup>.

Mais il est aussi intéressant de doser :

- Les troponines, reflet d'une souffrance cardiaque consécutive à un infarctus notamment.
- Un bilan hépatique en cas de foie cardiaque sur des insuffisances cardiaques droites. En effet, l'insuffisance cardiaque droite provoque une élévation de la pression veineuse centrale conduisant à une dilatation des veines centrolobulaires et sinusoides, des altérations des cellules hépatiques et une possible fibrose centrolobulaire. Toutes ces lésions sont réversibles si l'insuffisance cardiaque régresse<sup>[9]</sup>.
- Une recherche d'anémie, pouvant être un facteur en faveur d'une décompensation.
- Un déséquilibre ionique, concernant la natrémie et la kaliémie, souvent à cause du traitement médicamenteux.

La clairance rénale, témoin d'un bas débit rénal ou d'une déshydratation infra-clinique<sup>[5]</sup>.

#### **II.3.5.4. L'échographie cardiaque**

Indolore et non-invasive, l'échographie cardiaque est l'examen de référence dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque. Elle permet de mettre en évidence la pathologie, mais aussi de déterminer l'étiologie.

Son utilisation permet d'établir la présence ou non d'une dysfonction systolique et/ou diastolique.

On retrouve la mesure de différents paramètres tels que :

- La fraction d'éjection du ventricule gauche, permettant de faire la distinction entre une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée par rapport à celle conservée, expliquées toutes deux plus haut.
- La relaxation du ventricule gauche, aidant à différencier un problème systolique d'un problème diastolique.

Pour terminer, l'échographie est utile dans la recherche étiologique de l'insuffisance cardiaque, en mettant en évidence par exemple un accident vasculaire ischémique passé ou un problème valvulaire.

#### **II.3.5.5. L'IRM cardiaque**

Peu utilisée, l'IRM cardiaque trouve surtout un sens lorsque l'échographie du patient ne révèle pas les données recherchées. Cet examen permet de mettre en évidence les mêmes composantes que l'échographie, tout en aidant à la recherche étiologique de la pathologie<sup>6</sup>.

### **II.4. Épidémiologie**

A l'aide du dispositif de surveillance de Santé Publique France, nous allons pouvoir dresser un état des lieux de l'insuffisance cardiaque. Ces données sont relatives à un dossier publié en 2019.

#### **II.4.1. Un taux de mortalité plus élevé chez les hommes**

On recense en France en 2013 environ 70 000 décès liés à l'insuffisance cardiaque (initialement ou consécutivement)

Parmi les personnes décédées, les deux tiers étaient âgés de 85 ans ou plus. Le nombre de décès avant 65 ans reste faible puisqu'on dénombre seulement 4,7% des décès totaux consécutifs à l'insuffisance cardiaque. On dénombre dans les décès avant 65 ans uniquement 2,6% de femmes.

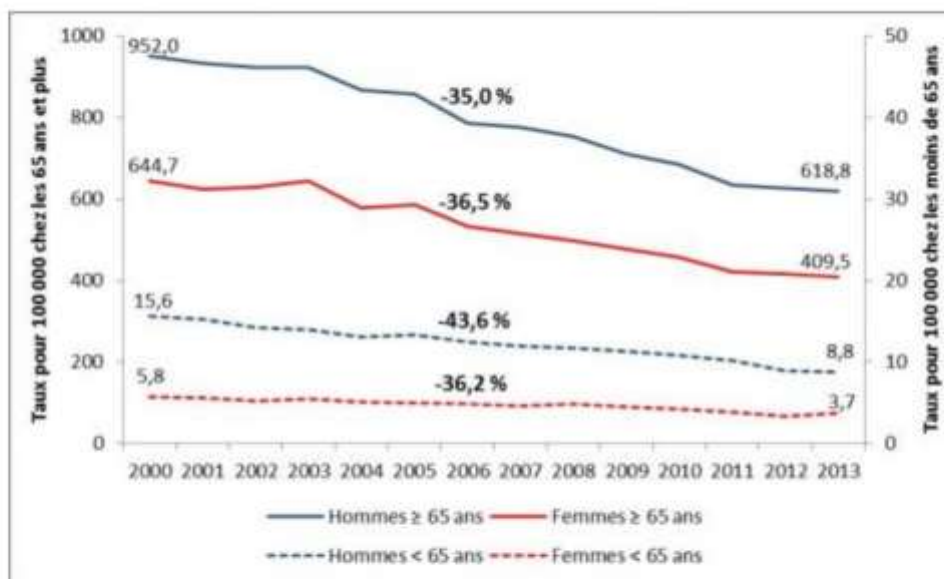
Après prise en compte de l'âge, le taux de mortalité estimé était à l'inverse plus élevé chez les hommes que chez les femmes (respectivement 127,7 vs 82,8 pour 100 000).

#### II.4.2. Un nombre de décès en diminution depuis 1990

Malgré un vieillissement de la population française, une diminution de 20% de décès liés à l'insuffisance cardiaque est observée entre 1990 et 2008.

« Cette réduction était plus marquée pour les taux standardisés sur l'âge (-39 %). Les tendances récentes sont encore plus marquées aussi bien chez les hommes que chez les femmes, avec une diminution globale de la mortalité de -36 % entre 2000 et 2013. Cette tendance est similaire lorsque l'on compare les décès survenus avant 65 ans versus à 65 ans et plus. »

Évolution des taux\* de décès par IC selon le sexe de 2000 à 2013



\*Taux pour 100 000 habitants, standardisés sur l'âge selon la population européenne 2010 (Eurostat 2013). Champ : France entière. Sources : données de mortalité : Inserm-CépiDc, statistiques démographiques : Insee.

Figure 5 : Évolution des taux de décès par IC selon le sexe de 2000 à 2013



### **II.4.3. Un nombre élevé de ré-hospitalisations après une première hospitalisation pour décompensation.**

On recense en 2014, 165 090 hospitalisations consécutives à une insuffisance cardiaque. Parmi ces hospitalisations, le rapport homme-femme est équilibré.

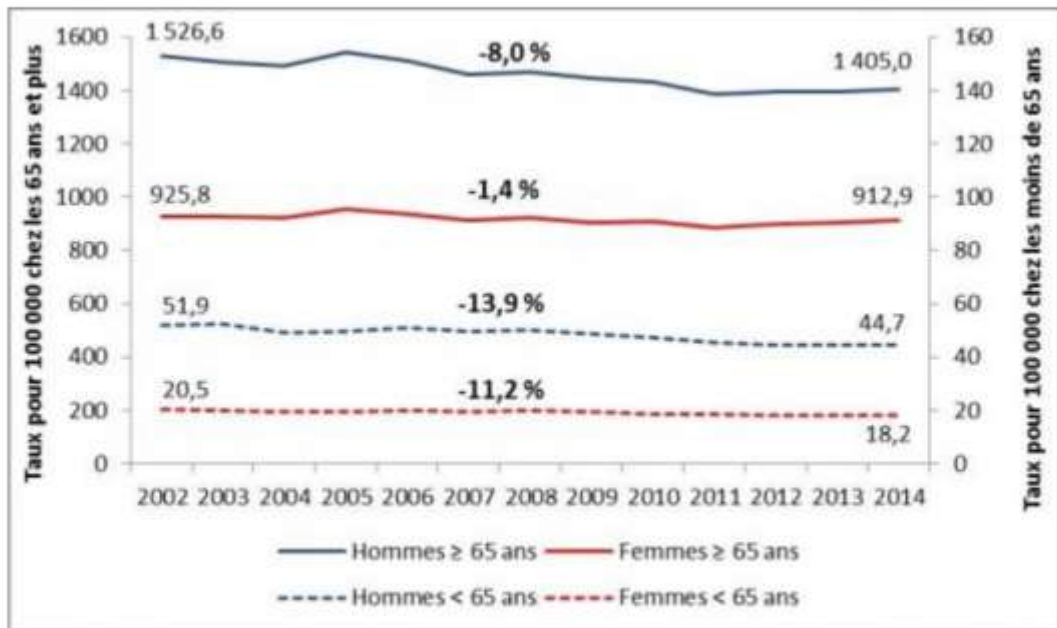
Sur ces hospitalisations, on retrouve 20% de ré-hospitalisations pour le même motif au cours de la même année. Le taux de ré-hospitalisations pour insuffisance cardiaque a augmenté de plus de 30 % depuis 2002.

### **II.4.4. Une augmentation des hospitalisations entre 2002 et 2014**

Les tendances mettent en évidence une élévation des hospitalisations liées à une insuffisance cardiaque entre 2002 et 2014, probablement due au vieillissement de la population et donc un plus grand risque de développer la pathologie.

Une autre explication peut être l'augmentation de la survie des patients ayant été victimes d'un accident ischémique cardiaque et dont l'insuffisance cardiaque est consécutive. Et finalement, la diminution de la mortalité de l'IC augmente logiquement le nombre de patients souffrant de cette maladie et donc les potentielles hospitalisations<sup>[10]</sup>.

## Évolution des taux\* de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque selon le sexe de 2002 à 2014



\*Taux pour 100 000 habitants standardisés sur l'âge de la population européenne 2010 de référence (Eurostat 2013) Champ: France entière Sources : Base nationale PMSI (ATIH), statistiques démographiques: Insee

Figure 6 : Évolution des taux de patients hospitalisés pour IC selon le sexe de 2002 à 2014

## III. Stratégie thérapeutique et traitements de l'insuffisance cardiaque

---

### III.1. Introduction

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque doit être comprise dans sa globalité, impliquant tous les professionnels de santé ainsi que le patient lui-même. La gestion du patient s'articule autour de 3 grands axes :

- Améliorer la qualité de vie du patient, c'est-à-dire permettre la reprise d'une activité quotidienne normale avec un soulagement des symptômes de la pathologie.
- Prévenir des épisodes de décompensations inévitables et par conséquent les hospitalisations potentielles qui en découlent.
- Freiner la progression de la pathologie et donc sa mortalité.

Pour se faire, le traitement se divise en deux principales composantes :

- Un traitement pharmacologique efficace, codifié et évolutif en fonction des différents stades de la pathologie.
- Un traitement non médicamenteux, englobant toutes les conduites à tenir sur le plan hygiéno-diététique. Ici chaque intervenant gravitant autour du patient a un rôle à jouer, aussi bien les proches que l'ensemble des soignants, tout en positionnant toujours le patient comme acteur principal de sa prise en charge<sup>[11]</sup>.

Enfin il est possible dans le cadre d'une insuffisance cardiaque globale, d'avoir recours à la chirurgie *via* l'implantation de dispositifs intracardiaques, tout ceci pouvant aboutir, si le patient y est éligible, à la greffe cardiaque.

### III.2. Traitements médicamenteux

Face à l'arsenal thérapeutique à notre disposition, la Société Européenne de Cardiologie a mis en place depuis 2012 un plan de traitement à suivre pour l'insuffisance cardiaque. Ce plan repose sur 3 grandes familles de médicaments :

- Les vasodilatateurs du système rénine angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II).
- Les bêtabloquants.
- Les antagonistes des récepteurs à l'aldostérone.

Bien que cette triade de traitement soit la première intention de prescription, il est très régulièrement possible d'observer qu'elle ne suffit pas à contenir l'avancement de la pathologie. En fonction du stade et des symptômes retrouvés chez le patient, à d'autres molécules peuvent être introduites ; elles seront évoquées par la suite.

A souligner avant de les aborder, que les médicaments diurétiques ne sont pas les grands oubliés de ce schéma de traitement, mais qu'ils interviennent en réponse à une manifestation symptomatique aigue consécutive a des décompensations de l'équilibre cardiaque. Bien que pouvant être pris dans une grande majorité des cas de manière systématique sur des patients instables, ils n'ont pour l'heure pas démontré d'impact sur la mortalité lors d'utilisation à long terme.

### III.2.1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

#### III.2.1.1. Molécules

Tableau 2 : Molécules de la famille des IEC

Captopril	LOPRIL®
Enalapril	RENITEC®
Fosinopril	FOZITEC®
Lisinopril	ZESTRIL®
Périndopril	COVERSYL®
Ramipril	TRIA TEC®

#### III.2.1.2. Indications

- Hypertension artérielle
- Insuffisance cardiaque NHYA de I à IV avec dysfonction systolique du ventriculaire gauche
- Post-infarctus du myocarde chez des patients hémodynamiquement stables
- Réduction de la protéinurie chez des patients atteints de glomérulopathies

#### III.2.1.3. Mode d'action

En inhibant l'action de l'enzyme de conversion, les IEC ont un impact direct sur la production d'angiotensine II. Sa diminution présente plusieurs conséquences sur l'organisme :

- Un abaissement de la tension artérielle par diminution des résistances périphériques
- Une diminution de la pré-charge et de la post-charge limitant ainsi le remodelage cardiaque
- Une baisse de la rétention hydro-sodée
- Une action générale vasodilatatrice

L'effet de cette classe médicamenteuse trouve tout son sens dans l'insuffisance cardiaque puisque l'abaissement de la pré-charge et de la post-charge a un impact positif direct sur le débit cardiaque et le ventricule gauche. En diminuant le travail ventriculaire gauche, le remodelage cardiaque est retardé.

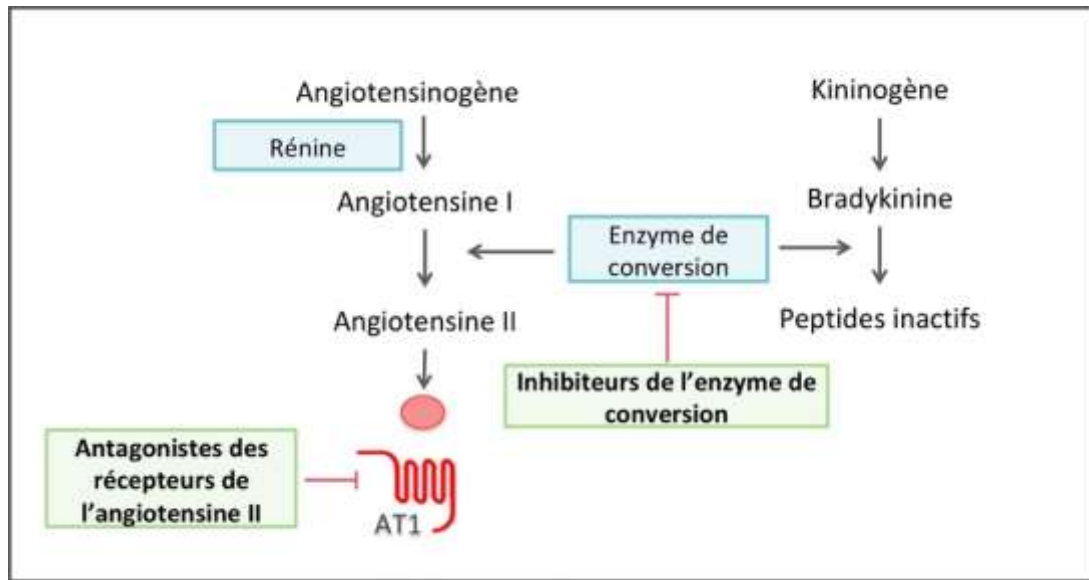


Figure 7 : Système rénine-angiotensine

#### III.2.1.4. Principaux effets indésirables

- Une toux sèche : en effet, l'enzyme de conversion dégrade en parallèle, la bradykinine. Dès lors que l'enzyme est inhibée, une accumulation de cette molécule est retrouvée, entraînant l'apparition d'une potentielle toux d'irritation. Cet effet constitue un motif d'arrêt du traitement. Le pharmacien a un rôle observationnel important lors de la délivrance, pour déceler la présence de cet effet indésirable et en avertir le médecin.
- L'angio-œdème d'hypersensibilité, consécutif à l'accumulation là aussi de bradykinine. Relativement rare, il n'est néanmoins pas très dangereux.
- Hypotension artérielle brutale en cas de déplétion sodée préalable pouvant être accompagnée de vertiges et de céphalées.
- Hyperkaliémie (kaliémie à surveiller avec attention)

### III.2.1.5. Interactions médicamenteuses

- Contre-indications absolues
  - Triple association IEC + ARA II + anti-aldostérone
- Associations déconseillées
  - ARA II + IEC
  - Lithium : par augmentation de la lithiémie et donc majoration de sa toxicité rénale
  - Racécadotril : par majoration du risque d'angio-œdème
  - Inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 : majoration du risque d'angio-œdème
- Associations à utiliser avec précaution
  - Anti-inflammatoires non stéroïdiens
  - Médicaments hypotenseurs
  - Antidiabétiques oraux (majoration de l'hypoglycémie)
  - Diurétiques hyperkaliémiants<sup>[12],[13],[14]</sup>.

### III.2.2. Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II)

#### III.2.2.1. Molécules

Tableau 3 : Molécules de la famille des ARA II

Candesartan	KENZEN <sup>®</sup> ,ATACAND <sup>®</sup>
Irbesartan	APROVEL <sup>®</sup>
Valsartan	TAREG <sup>®</sup> ,NISIS <sup>®</sup>
Losartan	COZAAR <sup>®</sup>

### III.2.2.2. Indications

- Hypertension artérielle
- Insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche dans le cas où les IEC sont mal tolérés par le patient

### III.2.2.3. Mode d'action

L'intérêt des ARA II réside dans le simple fait que leur action provoque les mêmes effets que ceux des IEC mais pas par le même biais. En effet, ils ne bloquent pas l'action de l'enzyme de conversion mais agissent au niveau des récepteurs sur lesquels agit l'angiotensine II. De fait, les effets indésirables imputés aux IEC via l'accumulation de bradykinine sont évités.

L'angiotensine II ayant une action vasoconstrictrice, l'antagonisme de ses récepteurs provoque de fait une vasodilatation et donc une baisse de la pression artérielle.

### III.2.2.4. Principaux effets indésirables

Agissant sensiblement sur la même cascade enzymatique, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II ont les mêmes effets indésirables que les IEC à l'exception de la toux et des angio-oedèmes (ils sont possibles mais suffisamment rare pour être négligeables<sup>[15]</sup>) (liés à l'accumulation de bradykinine) :

- Hyperkaliémie
- Hypotension
- Altération de la fonction rénale, nécessitant une surveillance accrue de celle-ci et une grande vigilance vis-à-vis de l'automédication et du reste du traitement



### III.2.2.5. Interactions médicamenteuses

- Contre-indications absolues :
  - Triple association IEC + ARA II + anti-aldostérone
- Associations déconseillées :
  - Lithium : par augmentation de la lithiémie et donc majoration de sa toxicité rénale
  - Médicaments altérant la fonction rénale
  - Association IEC + ARA II
- Avec précautions d'emploi :
  - Anti-inflammatoires non stéroïdiens
  - Médicaments hypotenseurs
  - Diurétiques hyperkaliémiants<sup>[13],[14]</sup>

### III.2.3. Les bêtabloquants

#### III.2.3.1. Molécules

Ici, nous n'évoquerons que les 4 molécules ayant l'autorisation de mise sur le marché en France dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, bien qu'il existe de nombreux autres bêtabloquants pour d'autres indications.

Tableau 4 : Molécules de la famille des bêtabloquants ayant une indication dans l'insuffisance cardiaque

Bisoprolol	CARDENSIEL <sup>®</sup> DETENSIEL <sup>®</sup>
Carvédilol	KREDEX <sup>®</sup>
Métoprolol	SELOKEN <sup>®</sup> LOPRESSOR <sup>®</sup>
Nébivolol	TEMERIT <sup>®</sup> NEBILOX <sup>®</sup>

### III.2.3.2. Indications

- Hypertension artérielle.
- Prise en charge médicamenteuse au long cours en post-infarctus du myocarde.
- Prévention de crises d'angor.
- Insuffisance cardiaque systolique contrôlée.

### III.2.3.3. Mode d'action

Les bêtabloquants sont des molécules qui entraînent une inhibition sélective et compétitrice sur les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, ils s'opposent ainsi à l'action des catécholamines.

Dans l'organisme, deux types de récepteurs  $\beta$  sont retrouvés :

- Récepteurs  $\beta_1$  : retrouvés au niveau cardiaque et rénal.
- Récepteurs  $\beta_2$  : retrouvés au niveau bronchique et vasculaire.

Tableau 5 : Récepteurs adrénérgiques et stimulation/inhibition

Récepteurs	Localisation	Stimulation	Inhibition	Effet du bêtabloquant
$\beta_1$	Cœur	Chronotrope + Inotrope +	Chronotrope – Inotrope -	Diminution de la pression artérielle
	Rein	Augmentation de la sécrétion de rénine	Diminution de la sécrétion de rénine	Diminution de la pression artérielle
$\beta_2$	Vaisseaux	Vasodilatation	Vasoconstriction	Augmentation de la pression artérielle
	Bronches	Broncho dilatation	Bronchoconstriction	

L'action des bêtabloquants sur les récepteurs adrénergiques ayant été décrite, il est important de souligner deux caractéristiques propres à certaines molécules de cette classe médicamenteuse :

- La cardio-sélectivité : le bisoprolol, le nébivolol et le métoprolol ont une action préférentielle sur les récepteurs  $\beta_1$ . De fait, l'impact sur les bronches est grandement limité et ceci facilite leur utilisation chez des patients asthmatiques ou atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive.
- Une activité sympathomimétique intrinsèque : cette activité permet de limiter l'effet bradycardisant et la vasoconstriction induite. L'utilisation de ces bêtabloquants est donc intéressante chez des patients atteints par exemple de syndrome de Raynaud. Les quatre molécules indiquées dans l'insuffisance cardiaque ne sont pas concernées par cette activité sympathomimétique intrinsèque.

En considérant l'insuffisance cardiaque, l'intérêt des bêtabloquants réside dans leur capacité à améliorer la systole ventriculaire et donc à diminuer les résistances périphériques. En soulageant le travail du cœur, on constate assez facilement une diminution du débit cardiaque et donc des effets consécutifs à celle-ci.

A noter enfin que les bêtabloquants ont un effet stabilisant de membrane qui peut être utile dans l'apparition de troubles du rythme chez le patient.

#### **III.2.3.4. Principaux effets indésirables**

- Asthénie à l'instauration du traitement
- Bradycardie (ne devant pas aller en dessous de 50 battements par minute)
- Bloc auriculo-ventriculaire
- Risque de crise d'asthme
- Hypoglycémie
- Insomnie et ou cauchemars

### III.2.3.5. Contre-indications

- Bradycardie inférieure à 50 battements par minute
- Asthme
- Hypotension artérielle sévère
- Insuffisance cardiaque non contrôlée
- Syndrome de Raynaud
- Bloc auriculo-ventriculaire de degré 1

A noter que l'instauration d'un traitement à base de bêtabloquants doit être réalisée dans le cadre d'une insuffisance cardiaque stabilisée, sous contrôle médical. On effectue une titration afin de trouver la dose minimale efficace en fonction du profil de tolérance du patient.

### III.2.3.6. Interactions médicamenteuses

- Contre-indication absolue
  - Floctafénine (aggravation de l'hypotension induite)
- Associations à prendre en compte :
  - Inhibiteurs calciques (Dihydropyridine, Verapamil et Diltiazem)
  - Amiodarone
  - Médicaments torsadogènes
  - Anticholinestérasiques (majoration bradycardie)
  - Sulfamides hypoglycémiant<sup>[13],[14]</sup>

### III.2.4. Les antagonistes de l'aldostérone

#### III.2.4.1. Molécules

Tableau 6 : Molécules de la famille des antagonistes de l'aldostérone

Spironolactone	ALDACTONE®
Eplérénone	INSPRA®

#### III.2.4.2. Indications

- Hypertension artérielle
- Insuffisance cardiaque chronique en association avec IEC et diurétique
- Diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire

#### III.2.4.3. Mode d'action

Un antagonisme sur les récepteurs de l'aldostérone sur la partie distale du tubule rénal, a pour conséquences de favoriser l'élimination du sodium urinaire et d'épargner le potassium.

Ainsi, sont retrouvées une diminution de la natrémie et une stabilisation de la kaliémie. Les antagonistes des récepteurs à l'aldostérone provoquant une élimination urinaire, on parle donc de diurétique, dont la caractéristique principale est ici de conserver le potassium intracellulaire, il s'agit donc au final de diurétiques épargneurs de potassium.

#### III.2.4.4. Principaux effets indésirables

- Important risque d'hyperkaliémie. Ce paramètre biologique est à surveiller avec rigueur, et ces médicaments sont donc souvent associés à un diurétique hypokaliémiant.
- Apparition d'une possible gynécomastie réversible à l'arrêt du traitement.
- Mastodynie et dysménorrhée chez les femmes

- Divers troubles digestifs possibles, somnolence et éruptions cutanées.

### III.2.4.5. Interactions médicamenteuses

- Contre-indication absolue :
  - Triple association IEC, ARA II et anti-aldostérone
  - Autres diurétiques hyperkaliémiants
  - Potassium et/ou sel désodé au potassium
- Association déconseillée :
  - Lithium : augmentation de la lithiémie et de sa toxicité rénale
- Association à prendre en compte :
  - Anti-inflammatoires non stéroïdiens
  - Biguanides
  - Diurétiques hypokaliémiants
  - IEC, ARA II<sup>[13],[14],[12]</sup>

### III.2.5. Diurétiques de l'anse

#### III.2.5.1. Molécules

Tableau 7 : Molécules de la famille des diurétiques de l'anse

Furosémide	LASILIX®
Bumétanide	BURINEX®

#### III.2.5.2. Indications

- Hypertension artérielle
- Rétention sodée d'origine cardiaque ou rénale
- Œdème aigu du poumon
- Poussée hypertensive

L'intérêt de ces diurétiques dans l'insuffisance cardiaque est de maintenir un équilibre hydro-sodé adapté à un bon fonctionnement cardiaque. Ils ne traitent pas la pathologie mais les symptômes qui en découlent.

### **III.2.5.3. Mode d'action**

Agissant au niveau de l'anse de Henlé sur la partie ascendante du tubule rénal, les diurétiques de l'anse ont comme principale particularité d'inhiber la réabsorption du sodium et du chlore. De fait, ces diurétiques favorisent la natriurèse et augmentent drastiquement la diurèse ce qui logiquement diminue en aval les résistances périphériques et soulage le travail cardiaque. Il est important de souligner le fait que les diurétiques de l'anse n'altèrent pas la filtration glomérulaire et donc permettent de préserver la fonction rénale intacte. C'est utile chez des patients souffrant d'insuffisance rénale ou chez des patients âgés dont la fonction rénale est fragile.

### **III.2.5.4. Principaux effets indésirables**

- L'ototoxicité du furosémide, bien que rare, est un effet indésirable à prendre en compte, c'est un motif d'arrêt du traitement.
- La diminution de la volémie liée à son mode d'action doit alerter les patients mais aussi les soignants sur les risques d'asthénie au long cours et d'hypotensions orthostatiques.
- Mais le principal effet indésirable à surveiller impérativement est la variation de la kaliémie. En effet, les diurétiques de l'anse sont hypokaliémisants et l'hypokaliémie chez le sujet âgé ou insuffisant cardiaque est un facteur de mauvais pronostic. Il faut évaluer le bilan électrolytique régulièrement, et mettre en place un mécanisme compensateur si besoin avec un sel de potassium ou avec un diurétique épargneur de potassium comme vu au-dessus.
- Effets métaboliques : hyperglycémie, alcalose métabolique, hypomagnésie, altération du profil lipidique (diminution du HDL-cholestérol et augmentation du cholestérol total, triglycérides et LDL-cholestérol).
- La déshydratation induite par la prise de furosémide est à surveiller.

### III.2.5.5. Interactions médicamenteuses

- Association déconseillée :
  - Lithium : néphrotoxicité de la lithiémie car risque de surdosage.
- Association avec précaution d'emploi :
  - Anti-inflammatoires non stéroïdiens
  - Metformine
  - IEC et ARA II par altération de la filtration glomérulaire et donc un risque d'insuffisance rénale induite.
  - Médicaments hypokaliémiants
  - Médicaments favorisant l'hypotension orthostatique.<sup>[13],[14],[16]</sup>

### III.2.6. Diurétiques thiazidiques et apparentés

#### III.2.6.1. Molécules

Tableau 8 : Molécules de la famille des diurétiques thiazidiques et apparentés

Hydrochlorothiazide	ESIDREX®
Indapamide	FLUDEX®
Ciclétanine	TENSTATEN®

#### III.2.6.2. Indications

- Hypertension artérielle à fonction rénale conservée.
- Œdèmes rénaux ou hépatiques.
- Insuffisance cardiaque.



### III.2.6.3. Mode d'action

Agissant au niveau du tubule rénal, sur la partie proximale du tube contourné distal, ils permettent d'inhiber la réabsorption de sodium. Cela induit une augmentation du volume urinaire, et au même titre que les diurétiques d'anse, une fuite ionique de sodium, de potassium et de calcium. Ce sont donc des diurétiques hyponatrémiants et hypokaliémiants.

A la différence des diurétiques de l'anse, ceux-ci ne pourront être utilisés chez l'insuffisant rénal (risque de majoration de l'insuffisance), c'est pourquoi en pratique, et afin de préserver la fonction rénale, les premiers sont préférés.

### III.2.6.4. Principaux effets indésirables

- Hyponatrémie et déshydratation pouvant aboutir à des troubles d'hypotension orthostatique.
- Hypokaliémie
- Hyperuricémie
- Hyperglycémie
- Augmentation du LDL cholestérol et des triglycérides

### III.2.6.5. Interactions médicamenteuses

- Associations déconseillées :
  - Lithium
  - Médicaments torsadogènes
  - Médicaments hypokaliémiants
- Associations à utiliser avec précaution d'emploi :
  - Anti-inflammatoires non stéroïdiens
  - Biguanides
  - Ciclosporine
  - Médicaments pouvant induire des hypotensions orthostatiques

### III.2.7. Ivabradine

#### III.2.7.1. Molécule

Tableau 9 : Molécule Ivabradine et princeps

Ivabradine	PROCORALAN®
------------	-------------

#### III.2.7.2. Indication

L'ivabradine est utilisée dans les états d'insuffisance cardiaque où le patient présente une fréquence cardiaque supérieure à 75 battements par minute.

#### III.2.7.3. Mode d'action

En agissant au niveau du nœud sinusal cardiaque, l'ivabradine inhibe ses canaux *if* induisant une baisse de la fréquence cardiaque. En diminuant le travail du cœur et donc ses besoins en oxygène, on retrouve un effet sur la fréquence sans influence sur le reste des paramètres.

L'avantage de cette molécule est qu'elle n'agit que sur le courant de polarisation cardiaque et n'a donc aucun impact sur la conduction, la contraction ou sur la repolarisation ventriculaire.

Son intérêt dans l'insuffisance cardiaque est donc de suppléer l'activité des béta-bloquants en association ou bien de les remplacer en cas de contre-indication.

#### III.2.7.4. Principaux effets indésirables

- Bradycardie, hypotension et vertiges
- Des effets indésirables oculaires appelés phosphènes : c'est une vision troublée avec une photosensibilité accrue.
- Céphalées

### III.2.7.5. Interactions médicamenteuses

- Association contre-indiquée :
  - L'ivabradine est un substrat du cytochrome P450 3A4 et est donc contre-indiquée avec tous les inhibiteurs de celui-ci (antifongiques azolés, macrolide, pamplemousse...)
- Associations déconseillées :
  - Médicaments torsadogènes
  - Inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque (Vérapamil et Diltiazem)<sup>[13],[14]</sup>

### III.2.8. La digoxine : un hétéroside cardiotonique

#### III.2.8.1. Molécule

Tableau 10 : Digoxine et princeps

Digoxine	DIGOXINE NATIVELLE <sup>®</sup> 0,25mg
	HEMIGOXINE NATIVELLE <sup>®</sup> 0,125mg

Parmi les hétérosides cardiotoniques, il ne reste en pratique que la digoxine qui est utilisée à ce jour.

#### III.2.8.2. Indications

- Insuffisance cardiaque à bas débit
- Troubles du rythme supraventriculaire

### III.2.8.3. Mode d'action

La digoxine est un hétéroside cardiotonique qui agit sur la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase. En inhibant son fonctionnement, elle augmente le sodium et le potassium intracellulaire. Cela provoque une diminution de la fréquence cardiaque et de la conduction du cœur.

La digoxine répond à la règle des 3R qui est : Renforce (inotrope positif), Régularise (dromotrope négatif) et Ralentit (chronotrope négatif).

### III.2.8.4. Principaux effets indésirables

- Hyperexcitabilité ventriculaire
- Troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements) : premiers signes de surdosage.
- Troubles visuels : coloration jaune-vert
- Une perte d'appétit et un dégoût des aliments est un signe d'intoxication à la digoxine.

### III.2.8.5. Interactions médicamenteuses

- Associations déconseillées
  - Médicaments augmentant la concentration sanguine de digoxine (par inhibition du CYP3A4) :
    - Macrolides
    - Cordarone
    - Verapamil et diltiazem
    - Antifongiques azolés
  - Calcium I.V : augmentation de la toxicité des digitaliques (effet bathmotrope positif)
  - Médicaments torsadogènes
  - Acarbose
  - Inducteurs enzymatiques (milepertuis...)<sup>[13],[14],[17],[18]</sup>

### III.3. Traitements non médicamenteux

Pour une prise en charge globale de l'insuffisance cardiaque, il ne suffit pas d'intervenir uniquement *via* les traitements médicamenteux auprès du patient. En effet, un changement du quotidien du patient ainsi que de celui de son entourage doit être opéré afin de fournir à celui-ci les meilleures chances.

Dans les traitements non médicamenteux, trois éléments importants sont retrouvés :

- Les règles hygiéno-diététiques

Celles-ci sont un ensemble de nouvelles habitudes à adopter aussi bien par le patient que par son entourage pour améliorer sa qualité de vie mais aussi sa survie à long terme face à cette pathologie. Aussi bien sous forme d'éducation thérapeutique, qu'au comptoir en discutant, le pharmacien a ici un important rôle à jouer.

- La réadaptation cardiovasculaire chez le patient insuffisant cardiaque chronique

C'est une prise en charge multidisciplinaire visant à réadapter le patient à sa nouvelle vie par le biais de séances d'éducation thérapeutique et d'un réentraînement physique adapté.

- Les traitements chirurgicaux

Comme un dernier rempart, les apports chirurgicaux dans cette pathologie ne sont que trop peu utilisés. En effet, ils n'interviennent souvent qu'à des stades de la pathologie relativement avancés et ne sont pas forcément synonymes d'amélioration du patient. Nous les évoquerons quand même car ils ont le mérite d'exister dans la prise en charge.

### **III.3.1. Conseils et règles hygiéno-diététiques**

#### **III.3.1.1. Régime sans sel**

Bien que communément appelé « régime sans sel », il est préférable de parler de régime appauvri en sel ou hyposodé. En effet, l'objectif est de diminuer au maximum le sel superflu de l'alimentation du patient sans pour autant le supprimer totalement. Le tout est question d'équilibre. Il faut éviter la perte d'appétit qui, chez une personne âgée, peut vite provoquer une dénutrition (cachéxie).

L'intérêt de diminuer le sel journalier du régime alimentaire du patient est concordant avec la pathologie. En effet, nous avons vu dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque qu'une décompensation se traduisait souvent par une accumulation hydrique au niveau des membres inférieurs sous forme d'œdèmes notamment. En prévenant en amont une potentielle élévation de la natrémie, les déséquilibres consécutifs sont de fait prévenus.

L'objectif journalier de l'apport sodé d'un patient insuffisant cardiaque doit être autour de 5 à 6 grammes par jour. Cela peut sembler relativement normal présenté de cette manière mais la principale difficulté réside dans ce qu'on appelle les « sels cachés ». En effet, un taux élevé de sel est retrouvé dans beaucoup de produits transformés ce qui devient très vite problématique dans l'insuffisance cardiaque.

Afin d'accompagner au mieux le patient, le pharmacien peut voir avec lui une liste des aliments riches en sel à éviter dans son alimentation quotidienne. Ci-dessous un exemple de documentation pouvant être fournie au patient.

## Aliments riche en sel à éviter



Figure 8 : Aliments riche en sel à éviter dans le cadre d'un régime hyposodé

Dans cette illustration, on retrouve beaucoup de nourriture industrialisée, puisque l'ajout de sel permet une meilleure conservation de ces aliments.

Le pharmacien peut aussi apporter des conseils supplémentaires au patient dans le but d'améliorer son hygiène de vie sans grands efforts :

- Ne pas saler en cuisinant.
- Bien choisir son eau gazeuse, certaines sont riches en sel.
- Apprendre à lire les étiquettes. On retrouve souvent du sel où on ne l'imagine pas
- Retirer la salière de la table. Cela évite les tentations.
- Discuter avec son médecin traitant de la possibilité d'utiliser des substituts de sel (mais à utiliser avec prudence, car ceux-ci sont souvent enrichis en potassium ce qui est à déconseiller dans le cas présent).

- Utiliser des épices comme exhausteur de goût à défaut de saler le plat.
- Faire attention avec les formes effervescentes médicamenteuses, riches en sel<sup>[11]</sup>.

### **III.3.1.2. Une activité physique régulière**

L'activité physique modérée régulière est indispensable au patient insuffisant cardiaque. Elle doit être adaptée à chacun et a un but précis. En effet, elle permet à l'organisme d'habituer les muscles périphériques à une demande accrue d'oxygène dans la vie courante.

En pratique, lorsqu'un effort est réclamé par le corps, les muscles travaillent d'avantage et ont donc besoin de plus d'oxygène pour suivre la cadence. Pour ce faire, le cœur accélère sa fréquence ainsi que son débit pour répondre au besoin.

En ayant une activité physique régulière, le patient augmente la capacité musculaire à prélever l'oxygène dans le sang et par conséquent diminue la demande cardiaque.

Il s'en suit donc logiquement un allègement du travail liés aux efforts de la vie courante, puisque le corps est déjà habitué à répondre à des stimuli plus intenses lors des séances d'activités physiques. Le travail du cœur est donc diminué dans la vie quotidienne.

La Haute Autorité de Santé préconise dans son rapport sur l'insuffisance cardiaque de 2014, d'avoir recours à une activité physique modérée telle que de la marche, du vélo ou du jardinage à hauteur d'une heure trois fois par semaines ou bien 30 minutes 6 fois dans la semaine. Bien entendu, cette activité doit être adaptée au patient. Le but n'est pas d'être délétère vis-à-vis de sa fonction cardiaque et de créer une décompensation de celle-ci<sup>[19]</sup>.

### **III.3.1.3. Réduction des facteurs de risques**

- Le tabac

Le tabac doit être réduit drastiquement, et dans la mesure du possible arrêté. Afin d'encourager dans cette démarche, l'équipe soignante peut encadrer le patient dans son processus d'arrêt. Le pharmacien d'officine pourra mettre à la disposition du patient un ensemble de documentation pour l'aider dans cet objectif. Il pourra bien entendu avoir recours à des substituts nicotiques quel qu'ils soient (patch, gommes, spray).



- L'alcool

Pour un individu sain, il est préconisé de ne pas dépasser la dose de deux verres d'alcool par jour, cinq jours par semaine. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, il est bien entendu vivement conseillé de diminuer voire d'arrêter sa consommation d'alcool. Dans le cas contraire, un maximum d'un verre par jour 3 jours dans la semaine est une recommandation de la Haute Autorité de Santé.

L'arrêt de l'alcool est, quoi qu'il arrive, un facteur favorisant dans le cadre des pathologies cardiovasculaires.

- Perte de poids

La perte de poids chez le sujet en surcharge pondérale est indispensable si le patient souffre d'insuffisance cardiaque. En effet, un surpoids est vecteur de comorbidités dont on doit se passer : diabète, dyslipidémies, hypertension artérielle. La perte de poids doit bien entendu être douce et comprise par le patient, le but n'étant pas de le décourager face à sa pathologie.

- Enseigner au patient les signes d'alertes

Dans une démarche de réduction de risque, l'autonomie du patient sur les signes d'alertes de sa pathologie est primordiale. Il est le premier à pouvoir anticiper une décompensation en devenir. Parmi ces signes, sont retrouvés la prise de poids soudaine (deux, trois kilogrammes en quelques jours), les œdèmes des membres inférieurs, l'essoufflement au repos ou l'hypotension orthostatique.

- Prévenir les décompensations extérieures

Une décompensation extérieure correspond à une décompensation évitable dont, les phénomènes dits contrôlables sont à l'origine.

Ainsi, alerter le patient sur l'importance d'une vaccination annuelle grippale est une recommandation primordiale.

La vaccination contre le pneumocoque est aussi indispensable pour ces patients fragiles.

### **III.3.2. La réadaptation cardiovasculaire**

Chez l'insuffisant cardiaque chronique, et peu importe l'avancement de sa pathologie, la réadaptation cardiovasculaire est indispensable. En lien avec les nouvelles règles hygiéno-diététiques vues précédemment, elle englobe une prise en charge pluridisciplinaire visant, par le biais de séances d'éducation thérapeutique ainsi qu'un réentraînement physique adapté, à diminuer la fréquence d'hospitalisation des patients.

#### **III.3.2.1. La réadaptation cardiovasculaire à l'hôpital et en ambulatoire**

Celle-ci s'articule autour de 3 phases bien distinctes

- Phase 1 : consécutive à l'apparition du trouble (décompensation, infarctus du myocarde...).

Elle consiste en une reprise de la déambulation et de la mobilisation, une appréciation de l'état de la condition physique du patient, de la gravité de son insuffisance cardiaque et d'une introduction à l'éducation thérapeutique.

- Phase 2 : en fonction de l'état du patient, cela se passe en service de soin de suite et de réadaptation (SSR) ou en ambulatoire.

A la suite d'une épreuve d'effort fonctionnelle avec analyse des gaz expirés, un programme individuel et personnalisé est mis en place par l'équipe soignante pour le patient. Ce programme contient un renforcement musculaire adapté et une reprise du travail d'endurance fonctionnelle.

Il est primordial qu'au cours de cette phase 2, le patient soit éduqué sur l'intensité de l'exercice qu'il est capable de faire ainsi que sur les signes évocateurs d'une intolérance de l'exercice pouvant conduire à une décompensation.

Dans l'idéal, la phase 2 se termine lorsque le patient est autonome dans son entraînement ; celui-ci peut donc basculer en phase 3.

- Phase 3 : Le médecin traitant prescrit une activité physique adaptée, d'intensité modérée et régulière débutant au retour au domicile et devant s'inclure dans les habitudes de vie, comme vu précédemment.

### **III.3.2.2. Les alternatives à la réadaptation cardiovasculaire**

A présent, il nous faut aborder les alternatives à cette réadaptation car en pratique, uniquement 20% des patients suivent consciencieusement celle-ci. Ce faible pourcentage s'explique surtout par le manque de motivation des patients mais aussi par les difficultés techniques pour mettre en œuvre tout ce processus.

C'est pourquoi des programmes de sessions supervisées ont été mis en place pour tenter de pallier ce problème. On retrouve des séances à distance sous forme de télémédecine, mais aussi des structures adaptées en ambulatoire avec un personnel formé à la réadaptation des patients.

### III.3.2.3. Contre-indication à la réadaptation cardiovasculaire et à la pratique sportive chez le patient insuffisant cardiaque chronique

Les contre-indications pour une réadaptation physique	Les contre-indications pour une pratique sportive
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome coronarien aigu instable</li> <li>• HTA sévère non contrôlée</li> <li>• Insuffisance cardiaque non compensée</li> <li>• Obstacle symptomatique et/ou sévère sur la chambre de chasse du ventricule gauche</li> <li>• Hypertension artérielle pulmonaire sévère et symptomatique</li> <li>• Arythmie ventriculaire sévère non contrôlée</li> <li>• Thrombus intracardiaque à haut risque d'embolie</li> <li>• Épanchement péricardique modéré à sévère</li> <li>• Épisode récent de thrombophlébite avec ou sans embolie pulmonaire</li> <li>• Pathologie inflammatoire ou infectieuse aiguë ou progressive</li> <li>• Incapacité temporaire ou exceptionnellement définitive à pratiquer un exercice physique pour un handicap moteur (ostéo-articulaire ou neurologique) ou une autre cause</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysfonction myocardique sévère</li> <li>• Péricardite chronique constrictive</li> <li>• Faible capacité d'effort (&lt; 5 à 6 METs)</li> <li>• Échocardiographie d'effort avec ischémie, majoration d'une fuite mitrale, d'un asynchronisme de contraction, et/ou d'une hypertension artérielle pulmonaire</li> </ul>

Figure 9 : Tableau de l'HAS relatif aux contre-indications à la réadaptation cardiovasculaire et à l'activité physique chez le patient insuffisant cardiaque<sup>[11]</sup>

### III.3.3. Les traitements chirurgicaux

Malgré l'arsenal thérapeutique vu jusqu'ici, certaines situations conduisent à une impasse. En effet, à des stades avancés voire très avancés de la maladie, les traitements peuvent ne plus être efficaces et la chirurgie est alors une option thérapeutique. La chirurgie cardiaque est souvent utilisée en derniers recours. Le but n'est pas la réversibilité de l'insuffisance cardiaque, mais de traiter la cause à l'origine de la pathologie.

Dans de rares cas, et si le patient répond aux critères nécessaires, la greffe cardiaque est envisageable.

### **III.3.3.1. La revascularisation post-infarctus**

À la suite d'un infarctus du myocarde, des lésions consécutives à l'incident provoquent un déséquilibre du cœur et donc une insuffisance cardiaque. L'intérêt de la revascularisation est donc de limiter au maximum, immédiatement après l'infarctus, l'impact de celui-ci sur le cœur. On agit en phase aiguë de l'insuffisance. Le bénéfice est moindre voire nul une fois que l'insuffisance cardiaque est installée, c'est pourquoi on parle bien de post-infarctus<sup>[20]</sup>.

### **III.3.3.2. La chirurgie de valve**

On parle de chirurgie de valve pour les opérations consistant au remplacement des différentes valves du cœur. En effet, il est possible qu'un patient développe une insuffisance cardiaque gauche secondaire à une valvulopathie.

### **III.3.3.3. La resynchronisation cardiaque *via* un dispositif implantable**

Dans le cas d'un patient atteint d'insuffisance cardiaque NYHA III ou IV, à FEVG  $\leq$  35%, la resynchronisation cardiaque est envisagée. Le but est de diminuer les symptômes et donc le remodelage cardiaque qui en découle. Il est retrouvé une amélioration de la qualité de vie chez 80% des patients ayant subi cette intervention.

L'asynchronisme dont on parle ici est mécanique, c'est-à-dire qu'il existe un défaut de remplissage atrioventriculaire, interventriculaire ou même intraventriculaire gauche. Ce dernier est le plus important, il provoque un défaut de contraction de la paroi ventriculaire et donc une mauvaise éjection du ventricule.

La resynchronisation cardiaque est faite *via* l'implantation d'un dispositif, un défibrillateur bi-ventriculaire, qui a un certain coût. La balance bénéfice/risque doit être étudiée, car à la différence des thérapeutiques médicamenteuses qui peuvent être arrêtées à tout instant, c'est option est, elle, irréversible<sup>[21]</sup>.

### III.3.3.4. La greffe cardiaque

Face à une insuffisance cardiaque terminale et résistante aux traitements vus précédemment, la transplantation cardiaque est l'ultime alternative envisagée. C'est une option relativement rare à l'heure actuelle par manque de donneur dans les centres de transplantation. Celle-ci est couteuse, risquée et ne garantit pas pour autant une survie importante. Les critères d'inclusion à la transplantation sont rigoureux et doivent être tous « côchés » par le patient.

Cette liste évoque les facteurs contre indiquant cette pratique :

- Âge > 65 ans au moment de la mise sur liste
- Affection rénale ou hépatique irréversible
- Hypertension pulmonaire sévère avec résistances artérielles pulmonaires élevée
- Diabète insulino-requérant avec rétinopathie proliférative
- Insuffisance respiratoire chronique grave
- Infection active ou pouvant être aggravée par l'immunosuppression
- Infarctus pulmonaire récent
- Ulcère digestif actif
- Toute affection qui pourrait être aggravée par le traitement de corticoïdes
- Toxicomanie avérée sans abstinence > 6 mois
- Toute maladie générale qui pourrait compromettre la survie post-opératoire (pathologies oncologiques, rhumatologiques et infectieuses chroniques)
- Sérologie HIV positive
- Sérologie positive pour l'hépatite B avec ADN circulant mis en évidence quantitativement
- Hépatite virale chronique
- Maladie vasculaire périphérique grave
- Obésité morbide
- Pathologie psychiatrique grave et non contrôlable
- Toute pathologie cardiaque récidivant potentiellement dans le greffon (amyloïdose, hémochromatose secondaire à une affection non corrigible)<sup>[22]</sup>

Il faut, compte tenu de tous ces critères d'exclusion prendre en compte l'importance de cette décision, tant sur le plan personnel du patient que sur le plan éthique. La décision doit être la plus juste et la meilleure quant à la survie du patient mais aussi aux besoins d'autres patients en attente de greffe.

Sans rentrer dans les détails, il existe des alternatives à la transplantation cardiaque dans la situation où il n'y a pas de cœur disponible à la transplantation. Nous les citerons juste :

- Ventriculectomie partielle selon Batista
- Chirurgie des anévrismes selon Dor
- Cardiomyopathie dynamique
- Réduction du volume du ventricule gauche par le système Acorn
- Réduction du volume par le système Myosplint<sup>[23]</sup>

## **IV. L'Entresto<sup>®</sup>, nouvelle thérapeutique d'avenir dans l'insuffisance cardiaque ?**

---

Depuis quelques années, est apparue une nouvelle thérapeutique dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque sous forme d'une association de deux molécules commercialisées sous le nom Entresto<sup>®</sup>[24].

Cette association n'est pas apparue par hasard. En effet, elle est le fruit d'études antérieures sur d'autres molécules, dont les résultats n'ont pas été concluants. Cependant, même si les résultats des études n'ont pas abouti à la commercialisation d'un médicament, ils ont été l'introduction aux études menant à l'Entresto<sup>®</sup>. En l'occurrence, les études OVERTURE et OCTAVE sur l'omapatrilat sont les prémisses de ce nouveau médicament.

Utilisée dans l'insuffisance cardiaque, cette thérapeutique particulière n'est encore que trop peu utilisée et uniquement dans des stades d'insuffisance cardiaque terminale bien souvent.

C'est volontairement que cette thérapeutique n'a pas été abordée dans le catalogue de médicaments vus précédemment, car elle mérite une place particulière. En effet, une étude en 2014 a mis en évidence son impact colossal dans les formes d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection abaissée et génère un réel espoir vis-à-vis de ce syndrome mortel touchant beaucoup de personnes.

Mais en 2019, une seconde étude parue a elle mit en évidence la non-efficacité du médicament dans les formes à fraction d'éjection conservée. Le souci est que la raison de cette inefficacité est encore inconnue.

Nous détaillerons ces deux études par la suite afin de bien comprendre les investigations qui ont été menées autour de ce traitement.



## IV.1. L'omapatrilat

L'omapatrilat est un nouvel agent antihypertenseur apparu au début des années 2000 qui semblait prometteur. En effet, l'intérêt de cette thérapeutique résidait dans sa double inhibition de l'enzyme de conversion et du peptide natriurétique cardiaque.

Cette nouvelle classe, les inhibiteurs de la vasopeptidase<sup>[25]</sup> (double inhibition de l'enzyme de conversion et de la neprilysine), avait donc un potentiel hypotenseur intéressant, mais il a été démontré dans les études OVERTURE et OCTAVE que le rapport bénéfice/risque n'était pas favorable. En effet, la fréquence des angio-oedèmes était trop élevé comparé à celle liée à la prise d'un IEC seul.

### IV.1.1. L'étude OVERTURE

L'étude OVERTURE a été menée en 2002 et son but était de comparer au sein de deux populations distinctes l'omapatrilat et un IEC seul pour voir le bénéfice apporté chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique.

Pour se faire, l'étude en double aveugle a randomisé 5800 patients souffrant d'une insuffisance de stade NYHA II à IV. Durant 14 mois, un groupe recevait un IEC seul, deux fois par jour à la dose de 10 mg, et un autre l'omapatrilat, une seule fois par jour à 40 mg. Les conclusions ont montré qu'au terme de cette période de 14 mois, le risque de décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque nécessitant un traitement intraveineux n'était pas statistiquement différent entre les 2 groupes (baisse de seulement 6% en faveur de l'omapatrilat).

En se basant sur les critères de l'étude SOLVD<sup>[26]</sup>, c'est-à-dire en incluant les décès et l'ensemble des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, on obtient alors une baisse de 11% en faveur de l'omapatrilat, qui est ici significative.

Les risques d'angio-oedemes étaient sensiblement les mêmes qu'avec les IEC et l'étude a conclu d'intensifier les recherches en faveur de l'omapatrilat<sup>[27],[28]</sup>.

#### **IV.1.2. L'étude OCTAVE**

L'étude OCTAVE ne s'est pas intéressée à des patients souffrant d'insuffisance cardiaque mais d'hypertension artérielle.

Cette fois, 25 300 patients ont été inclus durant 24 semaines et ceux-ci souffraient d'hypertension de stade 1 non traitée ou traitée non contrôlée ou bien des hypertendus modérés à sévères. Ces patients recevaient en double aveugle une dose d'enalapril ou d'omapatrilat.

L'étude a montré qu'à 8 semaines, la tension artérielle était diminuée significativement avec l'omapatrilat, et que les besoins en traitement adjuvant à 24 semaines étaient eux aussi diminués significativement.

Cependant, la survenue d'angio-oedèmes a été retrouvée trois fois plus élevée qu'avec l'enalapril seul. Par ailleurs, la survenue d'autres effets indésirables était sensiblement la même avec les deux molécules<sup>[29],[30]</sup>.

#### **IV.1.3. Conclusion sur l'omapatrilat**

Bien que les études OVERTURE et OCTAVE laissent entendre un besoin supplémentaire de recherche en faveur de l'omapatrilat, notamment à des posologies différentes, cette thérapeutique a reçu un accueil mitigé au sein du monde médical. En effet, la trop grande fréquence d'angio-oedèmes n'a pas convaincu les médecins dans le bénéfice apporté par cette molécule. C'est pourquoi les recherches ont été arrêtées et le médicament n'a jamais été commercialisé.

Néanmoins ces études ont quand même ouvert la voie pour un médicament utilisé à ce jour, l'Entresto®.

## IV.2. L'Entresto®

### IV.2.1. Présentation

L'Entresto® est une association de deux molécules combinant un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II, le valsartan, et un inhibiteur de la néprilysine, le sacubitril<sup>[31]</sup>.

Cette association existe actuellement en trois dosages (sacubitril/valsartan) :

- 24,3 mg / 25,7 mg
- 48,6 mg / 51,4 mg
- 97,2 mg / 102,8 mg

Ce traitement est prescrit<sup>32</sup> dans le cadre d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection abaissée et dont la résistance aux autres traitements a été prouvée. La tendance est à une prescription plus précoce<sup>[13]</sup>.

### IV.2.2. Mécanisme d'action

Pour comprendre le mécanisme d'action de cette association, il faut d'abord expliquer la nouveauté de celle-ci, donc présenter le sacubitril.

Le sacubitril est ce qu'on appelle un NEPI, c'est-à-dire un Neutral EndoPeptidase Inhibitor, en d'autres termes il agit sur l'inhibition de la neprilysine qui est une endopeptidase membranaire dont la fonction est de dégrader différents peptides endogènes dont le BNP<sup>[33]</sup>.

L'Entresto®, ou LCZ696, est en proportion égale entre le valsartan et le sacubitril, AHU 377, qui lui-même se dégrade en métabolite actif, le LBQ 657. Celui-ci induit une augmentation de la concentration des peptides dégradés normalement par la néprilysine<sup>[31]</sup>.

Il existe une synergie d'action entre le sacubitril et le valsartan qui entraîne un blocage simultané des récepteurs à l'angiotensine II. Les conséquences de cette synergie sont :

- Une vasodilatation,
- Une natriurèse et une diurèse
- Une augmentation de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal,
- Une inhibition de la libération de rénine et d'aldostérone
- Une diminution de l'activité sympathique, et des effets anti-hypertrophique et anti-fibrotique.

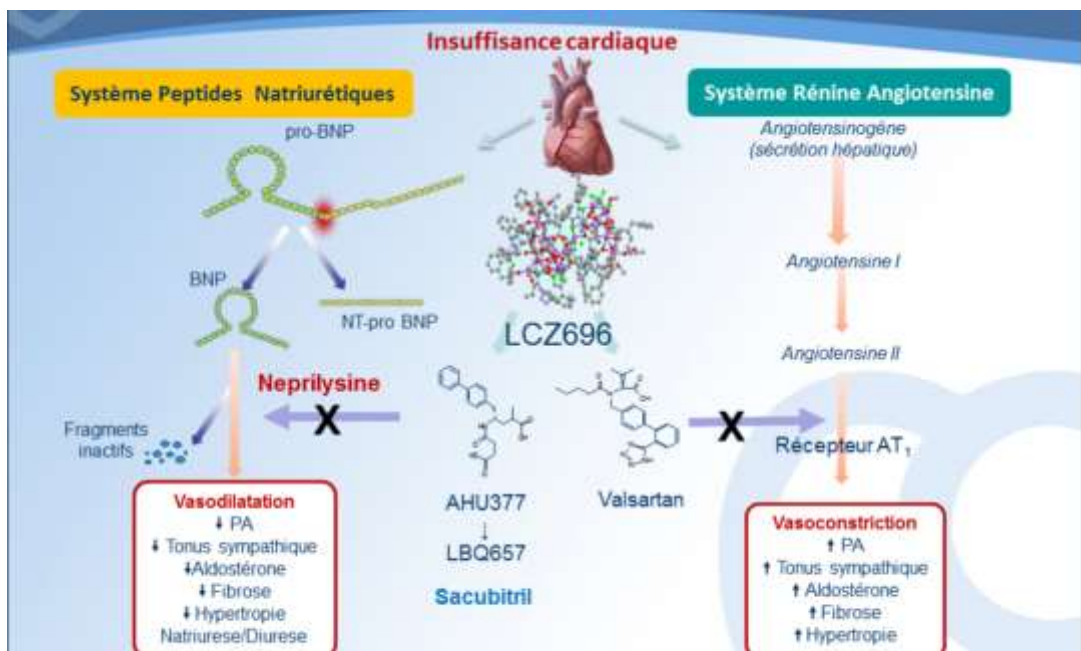


Figure 10 : schéma d'action de l'association sacubitril/valsartan

### IV.2.3. Principaux effets indésirables

- Variation de la kaliémie et hyperkaliémie : c'est un paramètre crucial dans la surveillance de l'insuffisance cardiaque, et son déséquilibre peut être problématique. Ce paramètre est à surveiller avec précaution, même si les variations de la kaliémie sont moindres par rapport à celles retrouvées avec les IEC.
- Hypotension artérielle : une surveillance vis-à-vis d'apparition d'hypotension orthostatique est à effectuer avec cette association médicamenteuse.
- Altération de la fonction rénale.
- Risque d'angioedèmes<sup>[34]</sup>.

### IV.2.4. Interactions médicamenteuses

L'Entresto<sup>®</sup> est surtout contre-indiqué avec les IEC et ARA II. En effet, à l'instauration du traitement, il faut respecter un intervalle de 36 heures entre l'arrêt d'une de ces deux molécules et l'initiation du traitement.

L'incidence des angio-oedèmes est plus élevée par rapport à celle liée à la prise d'IEC.

On retrouve néanmoins des précautions d'emplois avec :

- Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 : par majoration de l'hypotension orthostatique induite
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens : risque accru de dégradation de la fonction rénale
- La metformine : on retrouve chez certains patients une diminution des concentrations maximale de chaque médicament, sans explication clinique connue. Il faut donc introduire l'Entresto<sup>®</sup> avec prudence<sup>[14]</sup>.

### **IV.3. L'étude PARADIGM-HF**

C'est en 2014 qu'a été menée l'étude PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI [Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor] with ACEI [Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor] to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial).

Le but était de comparer au sein d'un échantillon de patients les IEC qui sont le traitement de référence dans l'insuffisance cardiaque avec l'Entresto® (association inhibiteur de la néprilysine et inhibiteur de l'angiotensine II) pour des patients insuffisants cardiaque à fraction d'éjection abaissée<sup>[35]</sup>.

#### **IV.3.1. Critères d'inclusion et d'exclusion**

Dans cette étude en double aveugle, les patients devaient être âgés de 18 ans minimum et présenter une insuffisance cardiaque NYHA de type II, III ou IV avec une fraction d'éjection inférieure ou égale à 40%.

Devaient être présents comme critères d'inclusion :

- Un BNP supérieur ou égal à 150 pg/mL ou un NT-proBNP supérieur ou égal à 600 pg/mL
- Avoir reçu une dose stable d'IEC et d'ARA II ainsi que de bêtabloquants pendant les 4 semaines précédant l'inclusion.

Pour ce qui est des critères d'exclusion, n'étaient pas retenus les patients chez qui étaient retrouvés :

- Une hypotension artérielle à moins de 100 mm Hg au screening
- Un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Une kaliémie supérieure à 5,2 mmol/L
- Des antécédents graves d'angio-œdèmes consécutifs à la prise d'IEC ou d'ARA II<sup>36</sup>.

### **IV.3.2. Population**

10521 patients ont été recrutés et retenus pour la phase de run-in (phase d'introduction), dans 47 pays et 1043 centres entre décembre 2009 et novembre 2012. A la suite de ça, 8399 patients randomisés et inclus dans l'étude : 4187 sous LCZ696, 4212 sous Enalapril.

### **IV.3.3. Plan d'étude**

La première étape, avant la randomisation, a été de remplacer le traitement de l'ensemble des patients par 10 mg d'énalapril deux fois par jour pendant deux semaines dans le but de s'assurer de la bonne tolérance du traitement.

Dans l'ensemble de ces patients, 1102 ont été exclus à cause d'une intolérance liée au traitement ou d'un décès (49 d'entre eux).

La seconde étape a consisté à s'assurer de la tolérance des patients au LCZ696. Une fois le relais fait (avec 24h d'intervalle pour évincer les risques d'angio-oedèmes), il leur a été administré une dose biquotidienne de 100 mg augmentée pendant 4 semaines suivant le profil de tolérance des patients jusqu'à 200 mg (de LCZ696) deux fois par jour.

La troisième et dernière étape a été de répartir aléatoirement et en double aveugle les 8399 patients, 4212 dans un premier groupe recevant 10 mg d'énalapril deux fois par jour et 4187 patients dans un second groupe recevant 200 mg de LCZ696 deux fois par jour.

Au terme de la randomisation, un suivi toutes les 2 à 8 semaines a été opéré pendant 4 mois puis une fois tous les 4 mois pour surveiller ou non la présence d'effets indésirables a posteriori avec les doses cibles<sup>[35]</sup>.

#### IV.3.4. Résultats

A l'analyse des résultats il est intéressant de noter une situation inédite. En effet, après 27 mois de suivi, l'efficacité du LCZ696 a été considérée suffisamment supérieure à l'énalapril pour arrêter l'étude et conclure sur les résultats.

Pour ce critère primaire, c'est-à-dire l'association des décès cardiovasculaires et la primo-hospitalisation pour insuffisance cardiaque, le LCZ696 a conduit à une diminution de 20% des décès cardiovasculaire et de 21% des primo-hospitalisations.

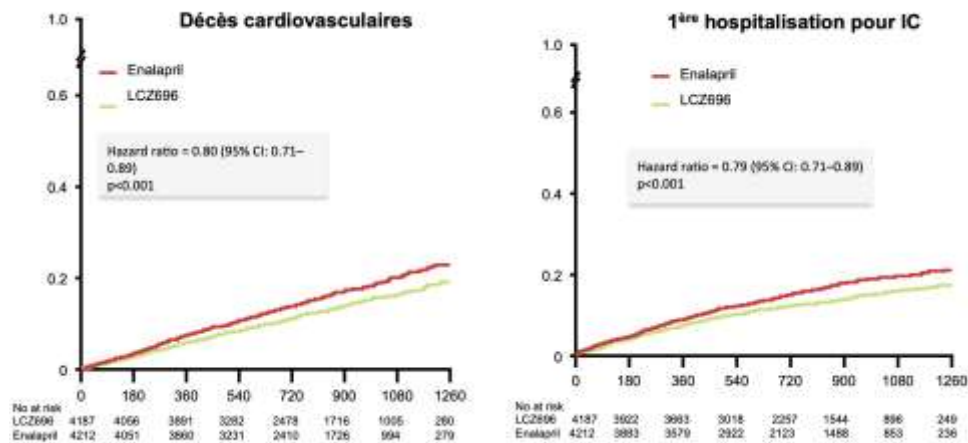


Figure 11 : LCZ696 contre enalapril sur les 2 composantes du critère primaire de l'étude PARADIGM-hf

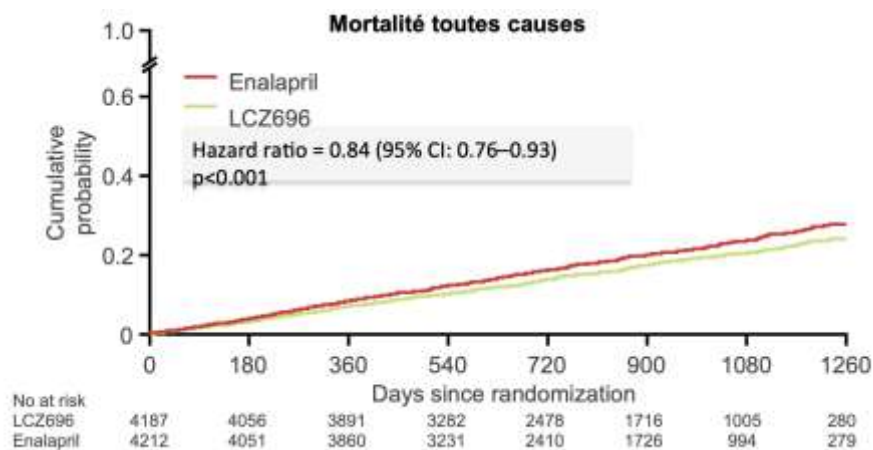


Figure 12 : LCZ696 contre enalapril sur la mortalité toutes causes confondues lors de l'étude PARADIGM-hf



Et pour terminer sur la comparaison des deux médicaments, il a été mis en évidence des différences sur leurs effets indésirables :

- Pour le LCZ696 :
  - Les hypotensions symptomatiques sont plus nombreuses
  - Tout comme les angio-oedèmes non graves et sans complication
  
- Pour l'énalapril<sup>[26]</sup> :
  - Une toux plus fréquente (due à la dégradation de la bradykinine)
  - Une élévation de la créatinémie supérieure ou égale à 2,5 g/L
  - Une hyperkaliémie supérieure ou égale à 6 mmol/L

#### **IV.3.5. Conclusion de l'étude**

Cette étude a mis en lumière l'intérêt de l'Entresto<sup>®</sup> dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque symptomatique à fraction d'éjection diminuée. Cette association sacubitril/valsartan permet de diminuer de 20% la mortalité de la pathologie mais aussi de retarder la primo-hospitalisation consécutive à l'insuffisance cardiaque.

Au regard des résultats de l'étude, le Committee for Medicinal Products of Human Use a émis un avis favorable et une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) pour l'Entresto<sup>®</sup> en avril 2015.

Par la suite, la spécialité s'est vu attribuer une autorisation de mise sur le marché par la Food and Drug Administration le 4 juillet 2015, suivie de près par une autorisation de mise sur le marché européenne le 24 novembre 2015.

Cette étude apporte un élément conséquent pour faire de l'Entresto<sup>®</sup> un candidat sérieux au remplacement de l'IEC dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à un stade prématuré de la prise en charge du patient.

#### **IV.4. L'étude PARAGON-HF**

En 2014, l'étude PARADIGM-HF a mis en évidence l'intérêt de l'Entresto® dans les insuffisances cardiaques à fraction d'éjection diminuée. C'est pourquoi en 2019, l'étude PARAGON-HF a été menée pour affirmer ou infirmer son efficacité dans les insuffisances cardiaques à fraction d'éjection conservée.

Dans le même principe que l'étude PARADIGM-HF, deux groupes de patients ont été observés, l'un avec de l'Entresto®, l'autre avec du valsartan et l'objectif était de voir si, comme pour les fractions d'éjections diminuées, l'association allait réduire le risque de mortalité ainsi que les primo-hospitalisations consécutives à des décompensations d'insuffisance cardiaque<sup>[37]</sup>.

##### **IV.4.1. Critères d'inclusion et d'exclusion**

Les critères sont sensiblement les mêmes que dans l'étude précédente. Les critères d'inclusions sont :

- Age minimum de 50 ans
- Présence de signes d'insuffisance cardiaque
- Une insuffisance cardiaque de stade NYHA II, III ou IV
- Une fraction d'éjection du ventricule gauche supérieure ou égale à 45%
- Une majoration des BNP
- Un traitement diurétique en cours

Pour ce qui est des critères d'exclusion :

- Une mesure antérieure de la FEVG inférieure ou égale à 45%.
- Une décompensation cardiaque au moment de l'inclusion.
- D'autres étiologies cardiovasculaires pouvant justifier l'état du patient.

#### **IV.4.2. Population**

Sur le même schéma, 5746 patients ont été retenus pour la phase de run-in (introduction à l'étude), pour finalement 4822 d'entre eux ont été conservés et randomisés. Sur ces 4822 patients, 2407 ont été placés dans le groupe sacubitril-valsartan et 2389 dans le groupe valsartan seul.

#### **IV.4.3. Plan d'étude**

Sur le même principe que l'étude précédente, les patients ont dû subir des essais de tolérance aux deux médicaments.

Le valsartan seul a d'abord été testé à la dose de 40 à 80 mg deux fois par jour pendant 2 semaines. Ensuite le sacubitril-valsartan, 49/51mg deux fois par jour pendant 2 semaines, a été évalué.

La randomisation a donc pu débuter à l'issue de cette phase de run-in et les patients ont été séparés en deux groupes :

- Le premier groupe de 2407 patients recevant le sacubitril-valsartan 97/103 mg deux fois par jour.
- Le second groupe de 2389 patients recevant le valsartan seul à la dose de 160 mg deux fois par jour.

Au terme de la randomisation, un suivi a été effectué toutes les 4 à 16 semaines sur une période étendue sur 8 mois.

A la différence de l'étude PARADIGM-HF, le critère primaire retenu comprenait les hospitalisations totales pour insuffisance cardiaque et la mortalité cardiovasculaire.

Pour les critères secondaires, on retrouvait l'amélioration de la qualité de vie du patient et l'évolution positive de la classe NYHA du patient, ainsi que la mortalité.

#### IV.4.4. Résultats

Pour une médiane de suivi de 35 mois pour les deux groupes, peu de différences ont été observées pour les deux traitements. En effet, dans les deux groupes, 1009 événements pour le Valsartan seul et 895 événements pour le groupe de l'association ont été recensés pour le critère primaire.

Ces résultats ne permettent pas de statuer sur une différence significative des deux traitements.

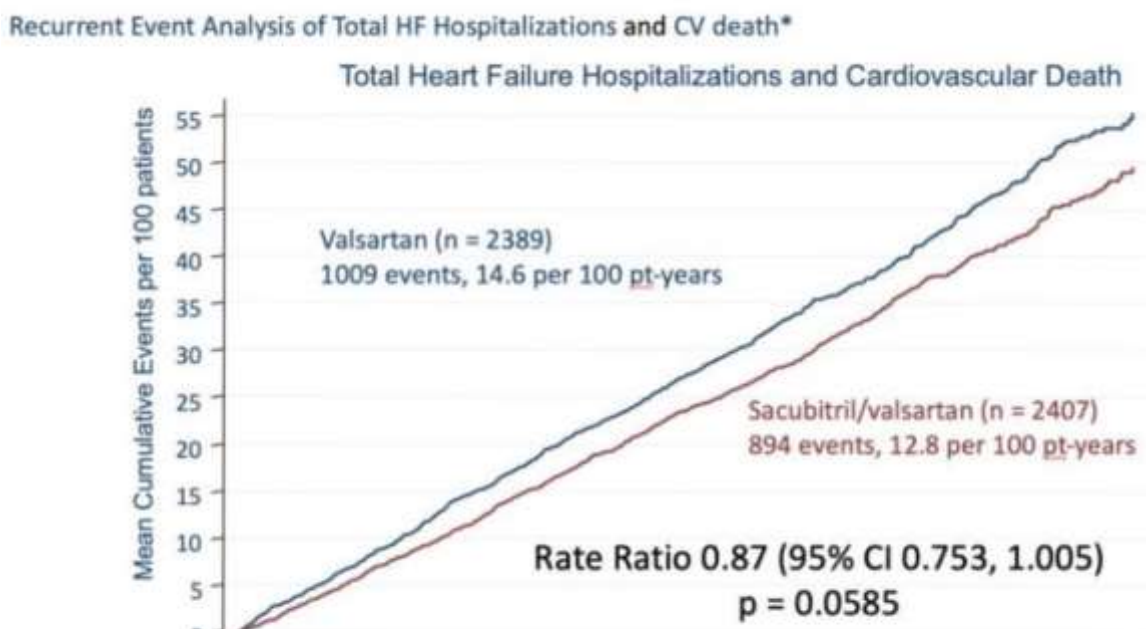


Figure 13 Comparaison de résultats entre les deux groupes pour le critère primaire de jugement de l'étude PARAGON-HF

On ne retrouve qu'une légère amélioration des décès et des hospitalisations dans le groupe sacubitril/valsartan dans deux cas de figures :

- Les patients ayant une FEVG entre 45% et 57%.
- Chez une population féminine.

Pour les critères secondaires :

- L'amélioration de la qualité de vie était supérieure dans le groupe valsartan seul
- L'amélioration du stade NYHA était supérieure dans le groupe sacubitril/valsartan
- Il n'y avait pas de de différence significative entre les deux groupes concernat la mortalité.

Sur les effets secondaires des deux groupes, les mêmes effets que dans ceux identifiés dans l'étude PARADIGM-HF étaient retrouvés mais avec une majoration d'hypotension et d'angio-oedemes.

A noter que la kaliémie et la fonction rénale ont été moins impactées cette fois.

#### **IV.4.5. Conclusion de l'étude**

En conclusion, l'étude PARAGON-HF n'a pas mis en évidence un réel intérêt de l'Entresto® par rapport au valsartan dans les insuffisances cardiaques à fraction d'éjection conservée.

Cette pathologie reste obscure pour sa prise en charge, même si un intérêt a été soulevé pour les fractions d'éjection entre 45% et 57%. La question se pose donc sur son utilisation en fonction de la fraction d'éjection du patient.

D'autres études sont nécessaires pour statuer sur l'utilité du médicament dans cette pathologie<sup>[38]</sup>.

#### **IV.5. Pour conclure à propos de l'Entresto®**

L'Entresto est le premier médicament d'une nouvelle famille thérapeutique prometteuse. On ne peut pas encore aujourd'hui parler de révolution thérapeutique dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque mais c'est, à mon sens, une porte d'entrée.

C'est un médicament d'espoir mais d'un espoir mesuré car il ne révolutionne pas la prise en charge et son rapport bénéfice/risque reste modéré. En effet, bien que soient retrouvées des améliorations dans les insuffisances à fraction d'éjection diminuée, l'Entresto® n'a démontré aucun impact dans la prise en charge des fractions conservées.

De surcroît, ses effets indésirables restent encore un problème chez les patients à qui il est prescrit. Son impact sur l'équilibre ionique, la tension artérielle et la fonction rénale n'en fait pas un candidat indiscutable.

La majorité des patients recevant l'Entresto® sont à des stades avancés de leur pathologie, et le risque d'effets secondaires est à évaluer avant la prescription, compte tenu du lourd impact de ses effets indésirables.

La question de sa prescription à un stade précoce de la maladie doit être posée et des études doivent être réalisées pour savoir si un impact positif existe vis-à-vis de ces formes précoces.

Néanmoins, il est surprenant de ne pas retrouver de nouvelles études sur le développement de nouveaux inhibiteurs de la néprilysine.

## Conclusion

---

L'insuffisance cardiaque est une pathologie meurtrière et fréquente puisqu'elle est la première cause d'hospitalisation chez les français de plus de 65 ans. Nous avons vu, à travers ce travail, la complexité de celle-ci et la difficulté de sa prise en charge. L'impact de cette maladie pouvant survenir brutalement est très lourd sur le quotidien du patient.

Toutefois, il existe de nombreux points sur lesquels agir pour une prise en charge optimale. Tout d'abord, un arsenal thérapeutique varié, codifié afin de répondre à chaque symptôme dont souffre le patient mais aussi pour retarder l'avancée de sa pathologie.

Ensuite l'impact d'un changement d'habitude de vie est crucial pour améliorer le confort de vie du patient mais aussi pour éviter un avancement trop rapide de sa défaillance cardiaque. Le suivi et le respect des mesures hygiéno-diététique vont de pair avec la prise en charge thérapeutique.

Enfin, nous avons vu qu'il existe différentes approches chirurgicales pour tenter de limiter l'atteinte de ce syndrome, pouvant aboutir jusqu'à la greffe en derniers recours si, toutefois les conditions le permettant, sont réunies

Bien que l'insuffisance cardiaque augmente au sein de la population dû à son vieillissement, nous avons vu qu'il demeure des avancées médicales. L'Entresto® en est le parfait exemple, puisqu'il ouvre vers une nouvelle voie thérapeutique et avec de bons résultats.

Pour conclure, je souhaiterais souligner l'importance de la coopération pluridisciplinaire des professionnels de santé dans la prise en charge de cette pathologie, et c'est dans ce but que ce travail a été fait : permettre à tous de mieux connaître l'insuffisance cardiaque pour intervenir de la manière la plus optimale pour la santé du patient.

## Références bibliographiques

---

- (1) Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sur le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique. *Réalités Cardiologiques*, 2017.
- (2) Bases de la cardiologie. 18.
- (3) Cours [http://campus.cerimes.fr/semiologie-cardiologique/enseignement/cardiologie/site/html/2\\_4.html](http://campus.cerimes.fr/semiologie-cardiologique/enseignement/cardiologie/site/html/2_4.html) (accessed Oct 13, 2020).
- (4) FEDECARDIO | L'insuffisance cardiaque <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/linsuffisance-cardiaque> (accessed Sep 13, 2020).
- (5) ELSEVIER MASSON S.A.S. *Cardiologie Sous l'égide Du Collège National Des Enseignants de Cardiologie*; Lacroix, D, 2010.
- (6) Item 250 : Insuffisance cardiaque de l'adulte. 21.
- (7) Delahaye\_insuffisance\_cardiaque.Pdf. [https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2018/01/Delahaye\\_insuffisance\\_cardiaque.pdf](https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2018/01/Delahaye_insuffisance_cardiaque.pdf)
- (8) Dosage des peptides natriurétiques lors de décompensation aiguë - Forum Médical Suisse <https://medicalforum.ch/fr/detail/doi/fms.2020.08398> (accessed Feb 23, 2021).
- (9) FMPMC-PS - Objectifs en Hépto-Gastro-Entérologie - Niveau DCEM1 et internat <http://www.chups.jussieu.fr/polys/gastro/POLY.Chp.6.12.html> (accessed Feb 23, 2021).
- (10) Insuffisance cardiaque – Santé publique France <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/insuffisance-cardiaque/donnees/#tabs> (accessed Feb 22, 2021).
- (11) Haute Autorité de Santé - Guide parcours de soins insuffisance cardiaque [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1242988/fr/parcours-de-soins-insuffisance-cardiaque](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1242988/fr/parcours-de-soins-insuffisance-cardiaque) (accessed Feb 22, 2021).
- (12) Médicaments du Système Rénine-Angiotensine <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-du-systeme-renine-angiotensine> (accessed Feb 22, 2021).
- (13) VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin <https://www.vidal.fr/> (accessed Feb 23, 2021).
- (14) Accueil - Base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> (accessed Feb 23, 2021).
- (15) Andrejak.Pdf.
- (16) Diurétiques de l'anse <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/diuretiques-de-l-anse> (accessed Feb 24, 2021).
- (17) digoxine: si elle est indispensable, attention aux interactions! [http://www.bichat-larib.com/revue.presse/revue.presse.resume.affichage.php?numero\\_resume=126](http://www.bichat-larib.com/revue.presse/revue.presse.resume.affichage.php?numero_resume=126) (accessed Feb 22, 2021).
- (18) Digitaliques <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/digitaliques> (accessed Feb 22, 2021).
- (19) App\_244\_ref\_aps\_icc\_vf.Pdf.
- (20) Netgen. Options chirurgicales pour l'insuffisance cardiaque terminale <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-21/30434> (accessed Feb 22, 2021).
- (21) Place de la resynchronisation dans le traitement de l'insuffisance cardiaque - Revue Médicale Suisse <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-193/Place-de-la-resynchronisation-dans-le-traitement-de-l-insuffisance-cardiaque> (accessed Feb 22, 2021).
- (22) Seydoux, C.; Mueller, X.; Tinguly, F.; Goy, J.; Stumpe, F.; von Segesser, L. Transplantation cardiaque: prise en charge d'un patient en insuffisance cardiaque terminale. *Forum Med Suisse* **2001**. <https://doi.org/10.4414/fms.2001.04319>.



- (23) Insuffisance Cardiaque Résistant Au Traitement Médicamenteux :Greffes et Alternatives - Revue Médicale Suisse.
- (24) Dr HAZRIJE MUSTAFIC Dr SORAN KARIMZADEH. ARNI, Nouvelle Abréviation Pour Un Traitement de l'insuffisance Cardiaque. 2017.
- (25) Quaschnig, T.; Hocher, B.; Ruhl, S.; Kraemer-Guth, A.; Tilgner, J.; Wanner, C.; Galle, J. Vasopeptidase Inhibition Normalizes Blood Pressure and Restores Endothelial Function in Renovascular Hypertension. *Kidney Blood Press Res* **2006**, *29* (6), 351–359. <https://doi.org/10.1159/000097625>.
- (26) Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine* **1991**, *325* (5), 293–302. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501>.
- (27) Coats, A. J. S. Omapatrilat--the Story of Overture and Octave. *Int J Cardiol* **2002**, *86* (1), 1–4. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(02\)00389-3](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(02)00389-3).
- (28) Packer, M.; Califf, R. M.; Konstam, M. A.; Krum, H.; McMurray, J. J.; Rouleau, J.-L.; Swedberg, K. Comparison of Omapatrilat and Enalapril in Patients with Chronic Heart Failure: The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* **2002**, *106* (8), 920–926. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000029801.86489.50>.
- (29) La Société québécoise d'hypertension artérielle <https://sqha.hypertension.qc.ca/> (accessed Apr 19, 2021).
- (30) Kostis, J. B.; Packer, M.; Black, H. R.; Schmieder, R.; Henry, D.; Levy, E. Omapatrilat and Enalapril in Patients with Hypertension: The Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) Trial. *Am J Hypertens* **2004**, *17* (2), 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2003.09.014>.
- (31) Entresto-Epar-Product-Information\_fr.Pdf.
- (32) Pardeep S Jhund, John J V McMurray. The Nprilysin Pathway in Heart Failure: A Review and Guide on the Use of Sacubitril/Valsartan. May 20, 2016 <https://heart.bmj.com/content/102/17/1342>
- (33) CAROLE EMILE. Nouvelles Thérapies de l'insuffisance Cardiaque (Entresto®) et Problématique Du Dosage Du BNP versus Le NT-pro BNP.
- (34) Inhibiteurs de la néprilysine/antagonistes de l'angiotensine II <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/traitements-de-l-anemie-les-points-essentiels-2> (accessed Feb 22, 2021).
- (35) Angiotensin–Nepriylisin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure | NEJM <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1409077> (accessed Feb 22, 2021).
- (36) Galinier, P. M. Sacubitril/valsartan (Entresto®) Evolu4on ou révolu4on dans le traitement de l'insuffisance cardiaque Mode d'ac4on, résultats de l'étude PARADIGM et modalités d'u4lisa4on. 44.
- (37) Angiotensin–Nepriylisin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction | NEJM <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1908655> (accessed Feb 22, 2021).
- (38) PARAGON : le SACUBITRIL ne sera pas le traitement modèle de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée – Insuffisant Cardiologue <https://insuffisantcardiologue.com/2019/09/02/paragon-le-sacubitril-ne-sera-pas-le-traitement-modele-de-linsuffisance-cardiaque-a-fevg-preservée/> (accessed Feb 22, 2021).

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

## **Insuffisance cardiaque : physiopathologie et stratégie de prise en charge**

---

L'insuffisance cardiaque est une pathologie aigüe ou chronique, caractérisée par une défaillance des fonctions cardiaques, qui touche un grand nombre de personnes dans la population. D'étiologies multiples, cette pathologie est de très mauvais pronostic. Toutefois, il existe de nombreux points sur lesquels chaque acteur de santé peut agir pour améliorer la vie du patient. On retrouve un grand nombre de traitements, codifiés et permettant d'intervenir à chaque stade de la maladie. Il existe aussi des mesures non médicamenteuses incluant des règles hygiéno-diététiques ; celles-ci sont primordiales pour une bonne prise en charge du patient. Enfin, de nouvelles thérapies émergent comme l'Entresto® et sont, à l'heure actuelle, une voie d'espoir pour les patients insuffisants cardiaques.

---

Mots-clés : Insuffisance cardiaque, décompensation cardiaque, prise en charge médicamenteuse, règles hygiéno-diététiques, Entresto

## **Heart failure: physiopathology and healthcare strategy**

---

Heart failure is an acute or chronic disease, which can be explained by a failure of the different cardiac functions. A large number of people in the population is affected by this disease. With multiple etiologies, this pathology has a very poor prognosis. However, there are many points on which each healthcare professional can act to improve the patient's life. There are a large number of treatments, codified and allowing intervention at each stage of the disease. Non-drug measures also exist including hygiene-dietetic rules and are essential for good patient care. Finally, new therapies are emerging, such as Entresto®, and are currently a source of hope for patients with heart failure.

---

Keywords: Heart failure, cardiac decompensation, drug management, hygiene-dietetic rules, Entresto

