

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 19 Septembre 2019

Par M. BIERLA GERMAIN

**L'insuffisance cardiaque chronique, nouvelles thérapies et rôle du
pharmacien d'officine**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER, Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Directeur, conseiller de thèse : Pr Thierry DINE, Professeur de Pharmacie Clinique à la faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Haubourdin

Assesseur(s) : Monsieur Bertrand HAVET, Docteur en Pharmacie, Aire-sur-la-Lys



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique

M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie

M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

À Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et d'évaluer le travail représentant la fin de mes études. Merci aussi pour vos enseignements qui ont participé à construire le pharmacien que je suis aujourd'hui.

À Monsieur le Professeur Thierry DINE, pour avoir accepté de diriger ce travail ainsi que de m'aider et me conseiller lors de sa rédaction. Je vous témoigne ici mon profond respect et mes remerciements les plus sincères.

À Monsieur Bertrand HAVET, pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Je tiens aussi à te remercier de m'avoir accueilli dans ta pharmacie dès mon premier stage et pour m'avoir transmis le goût de l'officine. Si je suis qui je suis aujourd'hui c'est aussi grâce à toi et tu as su m'accompagner pendant toutes ces années.

À ma famille, et plus particulièrement à ma mère et mon frère pour leur soutien pendant toutes mes études et pour avoir toujours répondu présent quand j'en avais le plus besoin. Je ne vous en remercierai jamais assez. Ces quelques lignes sont bien peu en comparaison de tout l'amour que je vous porte.

À Catherine, pour sa présence à mes côtés au quotidien et pour son aide lors de la rédaction de ce travail. Tu as toujours su être là pour moi malgré la distance (et le décalage horaire) afin de me conseiller, me rassurer, me faire rire. Et ce n'est que le début !

À mes amis, sans qui toutes ces années d'études n'auraient pas eu la même saveur. Merci encore pour tous ces moments passés ensemble.

À toute l'équipe de la Pharmacie Havet, car il n'y a pas que Bertrand mais aussi vous tous. Merci encore de m'avoir accompagné et aidé tout au long de mes études (et même après).

Table des matières

Glossaire	13
Introduction.....	15
Partie 1 : L'insuffisance Cardiaque Chronique.....	17
1. Epidémiologie	17
1.1. Dans le monde.....	17
1.2. En France	18
1.3. Au niveau régional : les Hauts-de-France.....	19
2. Physiologie	20
2.1. Rappels sur la physiologie cardiaque	20
2.2. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque chronique.....	21
2.2.1. Généralités	21
2.2.2. Les mécanismes compensateurs	23
2.2.3. Signes de l'insuffisance cardiaque chronique.....	24
3. Etiologie.....	26
3.1. Les cardiopathies ischémiques	27
3.2. L'hypertension artérielle.....	27
3.3. Les valvulopathies	28
3.4. Les cardiomyopathies	29
3.4.1. Les cardiomyopathies d'origine iatrogène, le cas des Anti- Inflammatoires Non-Stéroïdiens	29
Partie 2 : Les traitements de l'insuffisance cardiaque chronique	31
1. Les objectifs du traitement	31
2. Les traitements non médicamenteux	32
2.1. Les habitudes alimentaires et le mode de vie recommandés	32
2.2. La pratique d'une activité physique adaptée.....	33
2.3. Eviter toute automédication	33
2.4. La réadaptation cardiaque	34

3.	Les traitements médicamenteux disponibles en officine et leurs stratégies thérapeutiques	35
3.1.	Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion	35
3.2.	Les bêta-bloquants	36
3.3.	Les Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine II	37
3.4.	Les diurétiques.....	37
3.4.1.	Les diurétiques de l'anse.....	38
3.4.2.	Les diurétiques thiazidiques	38
3.4.3.	Les diurétiques épargneurs de potassium.....	39
3.5.	L'lvabradine	39
3.6.	La Digoxine	40
3.7.	La stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque chronique.....	41
3.8.	La vaccination	43
4.	Les dispositifs implantables	43
4.1.	Les Thérapies de Resynchronisation Cardiaque	44
4.2.	Le Défibrillateur Automatique Implantable	45
5.	L'Entresto®	46
5.1.	Généralités.....	46
5.2.	Mécanisme d'action	47
5.2.1.	La néprilysine	47
5.2.2.	Le peptide natriurétique.....	47
5.2.3.	Le Sacubitril.....	48
5.2.4.	Le Valsartan	48
5.3.	Le traitement et son efficacité	49
5.3.1.	Intérêt et place dans la stratégie thérapeutique actuelle	49
5.3.2.	L'étude PARADIGM-HF.....	50
5.3.3.	Données issues de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation	52
5.3.4.	Données issues de l'étude TITRATION.....	53
5.3.5.	La suite : l'étude TRANSITION.....	54

5.4.	Les caractéristiques du traitement	55
5.4.1.	Initiation du traitement	56
5.4.2.	Surveillance et ajustement de posologie	56
5.4.3.	Principaux effets indésirables de l'Entresto®	57
5.4.4.	Contre-indications et interactions médicamenteuses	57
5.5.	Actualités et avenir proche de l'Entresto®	58
Partie 3 : Le bilan partagé de médication dans l'insuffisance cardiaque chronique..		61
1.	Le bilan partagé de médication, nouvelle mission de santé publique	61
1.1.	Définition	61
1.2.	Population cible de ces bilans partagés de médication.....	61
1.3.	Les facteurs de fragilité chez le sujet âgé	62
1.3.1.	La polypathologie	63
1.3.2.	La polymédication	63
1.3.3.	L'altération des organes avec l'âge	64
1.4.	Les objectifs du bilan partagé de médication	65
1.4.1.	Evaluer l'observance	65
1.4.2.	Renforcer l'observance	65
1.5.	Le déroulement d'un bilan partagé de médication	66
1.5.1.	Le recueil des informations.....	67
1.5.2.	L'analyse des traitements.....	69
1.5.3.	L'entretien conseil	70
1.5.4.	Suivi de l'observance	71
2.	Présentation d'un bilan partagé de médication	71
2.1.	Contexte de ce bilan	71
2.2.	Déroulement du bilan partagé de médication	72
2.2.1.	Recueil des informations	72
2.2.2.	L'analyse des traitements de Monsieur M.	74
2.2.3.	L'entretien conseil	76
2.2.4.	Le suivi de Monsieur M.....	77

3. Le bilan partagé de médication, une valeur ajoutée dans les missions du pharmacien d'officine	78
4. Discussion : l'insuffisance cardiaque chronique et l'Entresto®	79
5. Discussion : le bilan partagé de médication	80
Conclusion.....	83
Annexes.....	85
Bibliographie.....	105

Glossaire

ACCF	<i>American College of Cardiology Foundation</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AINS	Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien
ALD	Affection Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANP	<i>Atrial Natriuretic Peptide</i>
AOD	Anticoagulant Oraux Directs
ARA II	Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine II
ASC	Aire sous la Courbe
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVK	Antivitamine K
BNP	<i>Brain Natriuretic Peptide</i>
CépiDc	Centré d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
Cmax	Concentration Maximale
CO₂	Dioxyde de carbone
COX	Cyclo-Oxygénases
CRT	Thérapies de Resynchronisation Cardiaque
DAI	Défibrillateur Automatique Implantable
DC	Débit Cardiaque
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DMP	Dossier Médical Partagé

EIM	Effet indésirable lié aux médicaments
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FC	Fréquence Cardiaque
FE	Fraction d'Ejection
FEVG	Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension Artérielle
HTAP	Hypertension Artérielle Pulmonaire
ICC	Insuffisance Cardiaque Chronique
IDE	Infirmier Diplômé d'Etat
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
InVS	Institut de Veille Sanitaire
NT-proBNP	<i>N-Terminal pro-B-type Natriuretic Peptide</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
O₂	Dioxygène
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SFGG	Société Française de Gériatrie et de Gérontologie
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
VES	Volume d'Ejection Systolique
VTD	Volume Télédiastolique
VTS	Volume Télésystolique

Introduction

L'insuffisance cardiaque chronique est une pathologie fréquente dans notre société moderne. Elle reste cependant peu connue du grand public en regard des autres grandes maladies chroniques alors que son pronostic reste assez sombre dans le temps et qu'elle représente la première cause d'hospitalisation en France chez les plus de 65 ans. Il s'agit d'une pathologie handicapante pour le malade dans son quotidien et dont l'évolution dans le temps n'est pas linéaire¹.

Les traitements pour cette maladie existent depuis plusieurs années et la stratégie thérapeutique n'avait que très peu évolué du point de vue médicamenteux. L'Entresto® fait alors surface en 2015 et bouscule la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique avec une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs de la néprilysine, offrant de nouvelles options pour le traitement des malades.

Ce travail aura pour but de présenter, dans un premier temps, l'insuffisance cardiaque chronique, la stratégie thérapeutique mise en place à son traitement et surtout l'Entresto®, son efficacité et sa place vis-à-vis des médicaments disponibles sur le marché avant lui.

De plus, les missions du pharmacien évoluent chaque année. C'est pourquoi, dans un second temps, nous allons présenter l'arrivée des bilans partagés de médication en officine et plus particulièrement un cas pratique réalisé chez un patient souffrant d'insuffisance cardiaque chronique afin de montrer le rôle que peut avoir le pharmacien pour faciliter la prise en charge de cette maladie et affirmer sa position dans un système de santé pluridisciplinaire.

Partie 1 : L'insuffisance Cardiaque Chronique

L'insuffisance cardiaque chronique (ICC) est définie selon l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) comme « une anomalie structurelle ou fonctionnelle du cœur conduisant à un apport en oxygène insuffisant pour répondre aux besoins métaboliques des différents organes »².

1. Epidémiologie

1.1. Dans le monde

L'ICC est un problème de santé majeur affectant 23 millions de personnes dans le monde et plus particulièrement dans les pays développés³.

De manière générale, il s'agit d'une pathologie touchant plus les hommes que les femmes et surtout les sujets plus âgés. En effet à 55 ans le risque de développer la pathologie est de 33% chez les hommes contre 28% chez les femmes⁴.

En Europe, cette pathologie a une mortalité et une morbidité élevées, ce qui augmente grandement les dépenses de santé. Il s'agit en effet de la principale cause d'hospitalisation chez les sujets âgés de plus de 65 ans¹.

La prévalence de l'ICC dépend de la définition et des critères appliqués mais, selon l'*European Society of Cardiology* (ESC), elle touche environ 1 à 2% de la population adulte européenne et concerne plus de 10% des sujets âgés de plus de 70 ans⁵.

D'autant que 74% des patients souffrant d'ICC ont au moins une comorbidité susceptible d'aggraver leur état de santé (tel que le diabète, une anémie ou une maladie rénale)⁶.

1.2. En France

En France, les chiffres s'avèrent plus élevés que ceux retrouvés en Europe ou dans le monde de manière générale. En effet, la prévalence de l'ICC dans la population française est estimée à 2,3% de la population adulte soit environ 1 130 000 personnes touchées par cette pathologie (1,8% dans l'ensemble de la population).

L'impact sur la qualité de vie est alors important car on retrouve presque deux fois moins de personnes actives chez les patients souffrant d'ICC par rapport aux sujets sains (38,8% contre 78%) sur la même tranche d'âge (25-60 ans) ^{2,7}.

Cette pathologie conserve une mortalité élevée et le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) a recensé près de 69 972 décès associés ou causés par une ICC en France en 2011.

Mais on observe une diminution de 20% de ce chiffre entre les années 90 et 2008, aussi bien chez l'homme que chez la femme pour les décès concernant directement l'ICC.

Cependant elle reste responsable d'un grand nombre d'hospitalisations chaque année avec, en 2013, pas moins de 165 231 personnes hospitalisées pour cause d'ICC avec une répartition homme-femme équilibrée (49%-51%) d'autant plus que 42% de ces patients avaient 85 ans ou plus. Il est également intéressant de noter que 20% de ces personnes ont été réhospitalisées la même année pour le même motif.

De manière générale, il y a 250 hospitalisations pour 100 000 habitants, tout âge confondu, pour cause d'ICC, d'après les données de l'InVS. Avec en moyenne 105 décès pour la même proportion de population, par an².

1.3. Au niveau régional : les Hauts-de-France

D'un point de vue régional, on observe une assez grande disparité avec des taux largement supérieurs aux moyennes nationales dans les Hauts-de-France.

C'est en effet dans cette région que l'on a le plus de décès par an en France en lien avec l'ICC avec 123 décès pour 100 000 personnes là où, comme vu précédemment, le taux moyen du pays est à 105 décès (hommes et femmes confondus).

En lien avec ce chiffre, le taux d'hospitalisation qui est lui aussi bien supérieur à la moyenne nationale avec 300 personnes hospitalisées pour cause d'ICC sur 100 000 habitants par an².

Plusieurs éléments peuvent être avancés pour expliquer cette disparité comme des niveaux de revenus plus bas que la moyenne impliquant des inégalités sociales, une forte prévalence de patients ayant des traitements contre l'hypertension artérielle (HTA), le diabète ou les dyslipidémies (en se basant sur les données de la sécurité sociale, les personnes sans traitement n'ont donc pas été incluses dans l'étude).

L'obésité ou encore une consommation de tabac et d'alcool élevée expliquent également cette disparité régionale concernant l'ICC et les maladies cardiovasculaires de manière générale⁸.

Au regard de ces chiffres, l'ICC est une pathologie touchant une part non négligeable de la population mondiale dans les pays industrialisés et est responsable de nombreux décès et hospitalisations chaque année. Elle reste une maladie au pronostic assez sombre avec 30% de survie sur 3 ans pour les formes les plus compliquées⁹.

2. Physiologie

Le cœur est un organe clé de l'organisme et est au centre de cette pathologie qu'est l'ICC. Il est donc primordial d'aborder rapidement son fonctionnement.

2.1. Rappels sur la physiologie cardiaque

Le cœur a un rôle de pompe qui aura pour but d'apporter au sang l'énergie (au sens physique du terme) nécessaire afin de garantir un l'écoulement de celui-ci vers les tissus de l'organisme.

Cet organe va être divisé en deux parties composées chacune d'une oreillette accueillant le sang arrivant dans le cœur, et d'un ventricule chargé d'envoyer le sang hors du cœur.

On désigne alors « le cœur gauche » et le « cœur droit », deux pompes aux fonctions bien distinctes séparées par un septum empêchant toute communication entre les deux cavités.

Ainsi, le sang désoxygéné arrivant de la circulation systémique revient vers le cœur par les veines caves et entre alors dans l'oreillette droite. Puis il passe dans le ventricule droit qui le pompe dans l'artère pulmonaire pour l'envoyer vers les deux poumons afin qu'il puisse relarguer le dioxyde de carbone (CO_2) et se recharger en dioxygène (O_2) avant d'arriver dans l'oreillette gauche par les veines pulmonaires.

Le sang, alors riche en O_2 , gagne le ventricule gauche et est propulsé dans tout l'organisme afin d'alimenter les tissus en O_2 ¹⁰.

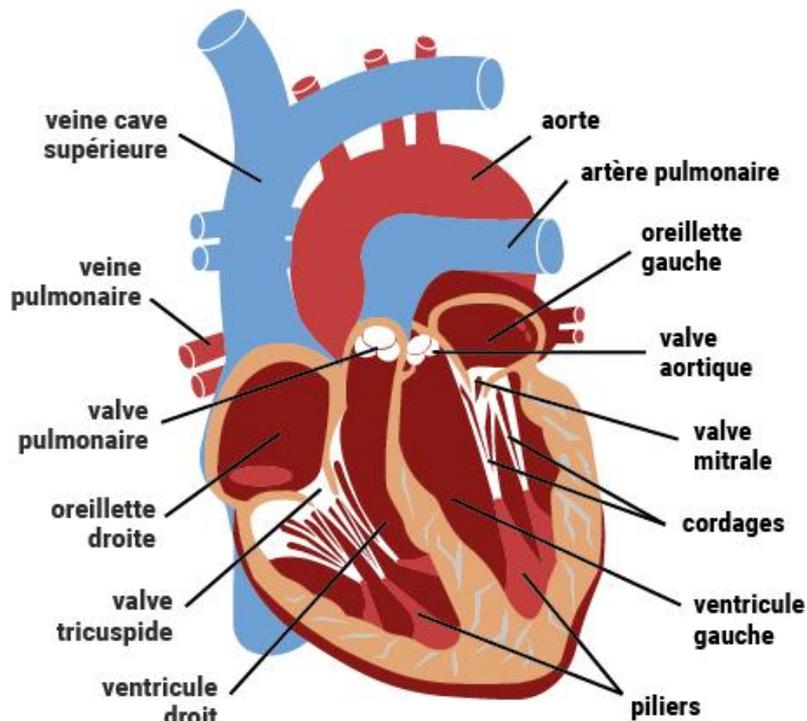


Figure 1 : Anatomie du cœur humain¹¹

2.2. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque chronique

2.2.1. Généralités

L'ICC peut se traduire par une incapacité du cœur à assurer un débit sanguin suffisant afin de satisfaire les différents besoins de l'organisme.

Sur le plan physiopathologique, cela va se traduire par une anomalie du Débit Cardiaque (DC)¹².

Ce dernier dépend du Volume d'Ejection Systolique (VES - ce qui correspond au volume de sang éjecté lors de la systole du cœur) et de la Fréquence Cardiaque (FC). On obtient alors la formule suivante : $DC = VES \times FC$.

Le VES dépend de la précharge qui est le degré de remplissage du ventricule gauche et d'étirement des fibres à la fin de la diastole ainsi que de la postcharge qui regroupe l'ensemble des forces s'opposant à l'éjection. La contractilité du cœur, aussi appelée inotropie, intervient également dans ce phénomène.

Ce VES correspond à la différence entre le volume ventriculaire maximal en fin de diastole (encore appelé Volume Télédiastolique (VTD) et le volume ventriculaire minimal en fin de systole (Volume Télésystolique (VTS)).

Enfin, dernier paramètre en lien avec cette pathologie, la Fraction d'Ejection (FE) qui est la fraction de sang éjectée à chaque systole. Dans l'IC on parlera ici de la Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche (FEVG). Elle est exprimée en pourcentage du VTD. Chez un sujet sain, elle est supérieure à 60%.

On distingue alors deux mécanismes principaux pour l'ICC :

- L'ICC à fonction systolique diminuée où la principale cause est un défaut de contraction cardiaque et donc d'éjection du ventricule gauche. Il y a ainsi moins de sang éjecté lors de chaque systole et le ventricule gauche a alors tendance à se dilater.

On peut la définir par une FE inférieure à 40%.

- L'ICC à fonction systolique préservée où le mécanisme en lien avec cette pathologie sera un problème de remplissage. En effet, le cœur va se vider correctement mais il ne se remplit pas bien. La cavité du ventricule gauche ne sera pas dilatée et on peut souvent observer des parois épaissies.

On aura ainsi une augmentation importante de la pression diastolique. On peut la définir par une FE supérieure à 50%.

A noter que ce dernier mécanisme d'ICC est plus fréquent chez les femmes ainsi que chez les sujets âgés. Il est également souvent en lien avec une HTA.¹³

De plus, depuis quelques années, on voit apparaître une 3^{ème} catégorie correspondant aux patients ayant une FE comprise entre 40 et 49%.

Les dernières recommandations de l'ESC parlent ici d'une zone d'ombre qu'ils définissent alors comme une ICC « *mid-range* », milieu de gamme⁵.

Il s'agit d'une classification récente qui vise à encore mieux définir la pathologie et proposer le traitement le plus adapté aux patients en fonction de leurs symptômes.

2.2.2. Les mécanismes compensateurs

Face à ces problèmes, l'organisme va mettre en place divers mécanismes afin de compenser la perte de débit cardiaque. Ces derniers vont s'avérer bénéfiques dans un premier temps car ils permettent de conserver une bonne pression de perfusion au niveau des organes. Cependant, l'effet est délétère sur le long terme car ils augmentent le travail du cœur ainsi que sa consommation en oxygène.

- Les premiers mécanismes concernent le myocarde et on observe alors un remodelage cardiaque :

Ainsi, lorsque la FE est altérée / diminuée, il va y avoir une dilatation ventriculaire, ce qui a pour conséquence d'augmenter le volume et la pression télédiastolique ce qui augmentera les contraintes sur les parois du cœur.

On observe alors une hypertrophie de ces parois afin de compenser la pression croissante contre celles-ci. Ce qui va avoir pour effet d'augmenter leur rigidité ainsi que le travail du cœur.

Enfin, la tachycardie va permettre de maintenir un DC stable mais accentue également le travail du cœur ainsi que sa consommation en oxygène.

- D'autre part, des mécanismes extracardiaques interviennent également eux aussi :

La diminution de la perfusion rénale engendre une rétention hydrosodée par activation du système rénine-angiotensine, ce qui va contribuer à augmenter la précharge ainsi que le volume circulant. On va cependant observer l'apparition de signes congestifs comme des œdèmes.

En lien avec l'activation de ce système rénine-angiotensine et du système sympathique, une vasoconstriction apparaît afin de maintenir une pression de perfusion optimale au niveau des organes mais aura pour effet d'augmenter également le travail cardiaque.

Le corps et le cœur vont donc essayer de compenser autant que possible afin d'assurer une pression et un apport en oxygène suffisant pour les différents organes. Cependant, ces effets ne vont être bénéfiques qu'un temps et ils seront finalement délétères pour l'organisme car ils vont fatiguer le cœur plus rapidement¹³.

2.2.3. Signes de l'insuffisance cardiaque chronique

Les principaux signes fonctionnels de l'ICC sont d'ordre respiratoire.

En effet, l'observation d'une dyspnée à l'effort est le signe clinique le plus commun et peut souvent être révélateur de la maladie. Il est cependant le moins spécifique. En revanche, l'intensité de l'effort pour lequel la dyspnée apparaît permet d'apprécier la sévérité de la maladie.

Au niveau mondial, l'ICC est le plus souvent caractérisée en utilisant la classification de la *New York Heart Association* (NYHA) qui est un système plaçant les patients dans quatre catégories en fonction de la gravité des symptômes en lien avec leur ICC lors de la réalisation d'une activité physique¹².

Class	Patient Symptoms
I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue fatigue, palpitation, dyspnea (shortness of breath).
II	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest. Ordinary physical activity results in fatigue, palpitation, dyspnea (shortness of breath).
III	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest. Less than ordinary activity causes fatigue, palpitation, or dyspnea.
IV	Unable to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms of heart failure at rest. If any physical activity is undertaken, discomfort increases.

Figure 2 : Classification de la NYHA¹⁴

Stade I : Les patients en classe I souffrent d'une pathologie cardiaque mais n'ont pas de retentissement sur leur vie quotidienne ainsi que lors de la pratique d'une activité physique.

Stade II : Les patients ressentent une légère limitation physique avec des symptômes tels que la dyspnée, de la fatigue ou encore des palpitations lors d'une activité physique modérée.

Stade III : Les patients ressentent les mêmes symptômes que pour le stade II mais dès une activité peu intense comme le fait de monter un étage par exemple.

Stade IV : On retrouve la dyspnée, la fatigue et les palpitations dès le moindre effort du quotidien comme le simple fait de s'habiller.

On associe souvent à cette classification, celle de l'*American College of Cardiology Foundation / American Heart Association (ACCF/AHA)* qui se base sur la présence ou non d'une pathologie cardiaque ainsi que la gravité des symptômes.

Class	Objective Assessment
A	No objective evidence of cardiovascular disease. No symptoms and no limitation in ordinary physical activity.
B	Objective evidence of minimal cardiovascular disease. Mild symptoms and slight limitation during ordinary activity. Comfortable at rest.
C	Objective evidence of moderately severe cardiovascular disease. Marked limitation in activity due to symptoms, even during less-than-ordinary activity. Comfortable only at rest.
D	Objective evidence of severe cardiovascular disease. Severe limitations. Experiences symptoms even while at rest.

Figure 3 : Classification de l'ACCF/AHA¹⁴

Un patient au stade A n'a pas de signe d'ICC et n'a aucune limitation physique dans ses activités. Il reste cependant à risque de développer la maladie au vu de la présence de comorbidités pouvant l'induire (HTA, diabète...).

Alors qu'un patient stade D est quelqu'un chez qui l'on peut prouver par le diagnostic une ICC sévère, se trouvant très limité et fatigué même au repos.

On associe donc généralement ces deux classifications afin de caractériser au mieux la maladie en fonction des signes cliniques observables chez le patient¹⁵.

Certains signes respiratoires sont plus spécifiques de l'ICC et permettent ainsi d'orienter plus facilement le diagnostic.

L'orthopnée par exemple, qui est une dyspnée survenant lorsque le patient sera en décubitus (allongé horizontalement) et l'obligeant à surélever sa tête avec des oreillers pour pouvoir dormir voire de rester en position assise dans un fauteuil.

Il existe également la dyspnée paroxystique nocturne qui est elle aussi spécifique et qui réveille le patient pendant la nuit et l'oblige à se lever afin de reprendre son souffle. D'autres symptômes peuvent s'observer comme la fatigue au repos et/ou à l'effort, en lien avec l'hypotension artérielle, une faiblesse musculaire ainsi que des palpitations¹³.

L'ICC est donc une pathologie ayant rapidement un retentissement sur le quotidien des malades mais ses causes peuvent être multiples.

3. Etiologie

Plusieurs maladies systémiques, d'origine cardiaque ou non, ainsi que des prédispositions héréditaires peuvent induire une ICC.

De ce fait, les patients souffrant de cette pathologie peuvent avoir plusieurs étiologies qui ne sont pas exclusives à l'ICC et il y a une grande variation des causes entre un pays développé et un pays en développement¹⁶.

On ne dénombre en effet pas moins de 17 étiologies différentes pour l'ICC. Cependant, 2/3 des causes d'ICC peuvent être attribuées à 4 d'entre elles¹⁷, à savoir :

- Les cardiopathies ischémiques
- L'hypertension artérielle
- Les valvulopathies
- Les cardiomyopathies

3.1. Les cardiopathies ischémiques

Elles représentent de nos jours la première cause d'ICC au monde.

Il s'agit, selon l'InVS, d'un ensemble de troubles dus à l'insuffisance des apports en oxygène au muscle cardiaque notamment à cause du développement de l'athérosclérose au niveau des artères coronaires¹⁸.

Ces cardiopathies ischémiques vont être, le plus souvent, le résultat d'un voire de plusieurs infarctus du myocarde résultant de l'occlusion plus ou moins complète des artères coronaires. Ce qui va alors causer une perte de la contractilité d'un ou de plusieurs segments du ventricule gauche et induire une baisse de la FE de celui-ci¹³.

Il est possible qu'il n'y ait pas eu d'infarctus du myocarde. Dans ce cas, l'ischémie sera provoquée par une maladie coronaire responsable alors d'une altération de la fraction d'éjection.

3.2. L'hypertension artérielle

Il s'agit ici de la deuxième pathologie pouvant conduire à une ICC.

En effet, avec l'augmentation des pressions s'exerçant sur les cellules du muscle cardiaque on va observer une hypertrophie du ventricule gauche associée à de la fibrose. Ces changements vont impacter la fonction diastolique et le remplissage ventriculaire.

Avec le temps, on peut observer une baisse de la FE ce qui va donc diminuer l'apport sanguin (et donc en oxygène) pour les différents organes. Ce qui correspond à une ICC¹⁶.

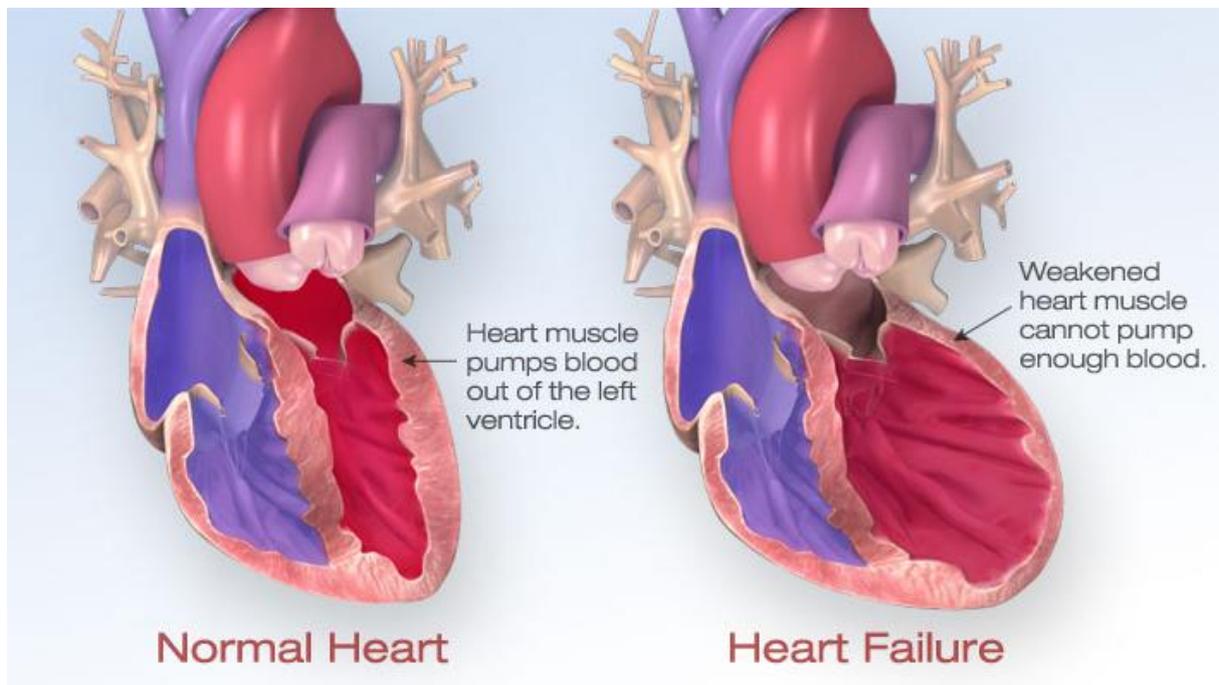


Figure 4 : Influence de l'HTA sur l'anatomie cardiaque¹⁹

De plus, l'HTA est un facteur favorisant le développement de maladies coronaires classiques et il s'avère qu'elle est le principal risque de développement d'athérosclérose.

Ce qui peut conduire comme vu précédemment à une cardiopathie ischémique comme un infarctus du myocarde^{13,20}.

3.3. Les valvulopathies

Les valvulopathies peuvent se compliquer d'ICC à la suite d'une insuffisance ou d'un rétrécissement aortique ou mitral.

Il s'agit là d'une évolution grave de la maladie nécessitant une prise en charge bien souvent chirurgicale avec réalisation d'un remplacement valvulaire.

De plus, un rétrécissement mitral va pouvoir induire une insuffisance cardiaque gauche voire droite (par augmentation des pressions pulmonaires) alors que le ventricule gauche n'est pas touché.

3.4. Les cardiomyopathies

Il s'agit de maladies du muscle cardiaque ayant diverses formes. L'une d'elle peut aboutir à une dilatation du ventricule gauche et donc d'une diminution de sa FE. On parle alors de cardiomyopathie dilatée.

Ces pathologies peuvent toucher le sujet jeune et vont avoir de multiples causes. La principale étant, dans 25% des cas, une anomalie cardiaque congénitale. Ce type d'anomalie touche environ 1% de la population dans des pays développés comme les Etats-Unis²¹.

D'autres facteurs peuvent induire une cardiomyopathie comme la consommation de toxiques (alcool, cocaïne), des maladies infectieuses ou auto-immunes comme des myocardites, des dysfonctionnements endocriniens type dysthyroïdie ou encore des carences d'apport notamment avec un déficit alimentaire en vitamine B1 (thiamine, que l'on retrouve dans les viandes, céréales complètes, légumes secs, etc.)^{13,22}.

Il existe également des cardiomyopathies hypertrophiques qui seront caractérisées par une hypertrophie du muscle cardiaque et des anomalies de structure cellulaire. Il s'agit là d'une maladie principalement d'origine génétique, principale cause de mort subite chez le sujet de moins de 40 ans²³.

3.4.1. Les cardiomyopathies d'origine iatrogène, le cas des Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens

Certains médicaments s'avèrent cardiotoxiques. On retrouve principalement des molécules utilisées dans les chimiothérapies comme les anthracyclines mais en pratique de ville ce sont les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) qui peuvent poser le plus de problèmes²⁴.

Ces derniers regroupent plusieurs molécules utilisées à des fins antalgiques et anti-inflammatoires comme l'ibuprofène, le Diclofénac ou le Naproxène. Elles inhibent les cyclo-oxygénases (COX) de type 1 et 2.

Les COX-1 vont se retrouver dans une grande partie des cellules de l'organisme et leurs rôles sont multiples. A l'inverse, les COX-2 s'avèrent liées aux facteurs pro-inflammatoires et s'expriment principalement dans les cellules endothéliales vasculaires, rénales mais également dans le système nerveux central.

Ainsi, l'inhibition de ces enzymes provoque alors une vasoconstriction de l'artériole efférente et une diminution de la filtration glomérulaire ce qui peut alors provoquer une décompensation cardiaque, notamment chez le sujet âgé.

Une étude européenne menée dans 4 pays (Pays-Bas, Allemagne, Italie et Royaume-Unis) sur plus de 8 000 000 sujets de plus de 18 ans a cherché à évaluer ce risque cardiaque lié à la consommation d'AINS²⁵.

Parmi cette population, 92 163 sujets d'une moyenne d'âge de 77 ans, ont été hospitalisés pour ICC. Ces derniers présentaient des comorbidités (notamment cardiovasculaires) et une prise de médicaments plus élevée que les autres sujets. Il s'avère que 16 081 patients (17,4%) avaient récemment pris des AINS.

A noter que les molécules les plus utilisées sont le Diclofenac, l'Ibuprofène et le Nimésulide pour cette étude. De plus, toutes les spécialités à base de Nimésulide ont été retirées du marché en France fin 2013²⁶.

Ainsi, les auteurs ont rapporté de manière générale un surrisque d'hospitalisation pour ICC de 19% à la suite d'une prise récente de n'importe quel AINS, et que la prise quotidienne à forte dose (plus de deux fois la dose recommandée) double alors ce risque d'hospitalisation²⁷.

Or, certains de ces médicaments sont en vente libre en pharmacie et peuvent altérer l'état général d'un patient insuffisant cardiaque (ou souffrant de toute autre pathologie cardiovasculaire).

Il convient donc au pharmacien d'officine de faire attention lors de leur délivrance et de poser les bonnes questions afin d'éviter leur utilisation chez ce type de patient.

Partie 2 : Les traitements de l'insuffisance cardiaque chronique

1. Les objectifs du traitement

Il va y avoir plusieurs objectifs chez les patients souffrant d'ICC, à savoir :

- Améliorer leur statut clinique ainsi que leurs capacités fonctionnelles,
- Prévenir et réduire les hospitalisations,
- Réduire la mortalité de la maladie,

Le tout dans un but d'amélioration de la qualité de vie chez ces patients⁵.

Le traitement de l'ICC va alors toujours comprendre :

- Un traitement non médicamenteux visant à inculquer chez le malade de nouvelles habitudes alimentaires ainsi que d'inciter à la pratique d'une activité physique régulière,
- Un traitement médicamenteux spécifique et codifié en fonction des recommandations officielles.

On note également que le traitement par des dispositifs intracardiaques est de plus en plus présent dans l'ICC, notamment chez les sujets restant symptomatiques malgré les traitements cités plus haut. Des dispositifs d'assistance ventriculaire gauche sont alors mis en place et dans les cas les plus sérieux, une greffe cardiaque est réalisée²⁸.

2. Les traitements non médicamenteux

On se base ici sur les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) ainsi que de l'ESC qui abordent sensiblement les mêmes points.

2.1. Les habitudes alimentaires et le mode de vie recommandés

Une restriction de la consommation en sel est impérative chez ces patients tout en restant modérée. La dose de sel pour 24h recommandée est de 6g. Un régime hyposodé strict n'est en revanche pas recommandé et est à éviter, surtout chez les personnes âgées.

Il convient donc de savoir reconnaître les différentes sources de sel présentes dans l'alimentation comme le fromage, le pain, la charcuterie ou encore tous les plats préparés ou en conserves.

Certains médicaments vont également contenir du sel comme les formes effervescentes.

On va également conseiller chez ces personnes un régime méditerranéen. En effet, la mortalité due aux problèmes cardiaques est beaucoup plus faible dans les pays méditerranéens (notamment en Grèce et en Crète) que dans le reste du monde.

Ce régime va mettre en avant la consommation de fruits et légumes frais et privilégier les céréales ainsi que la cuisine à l'huile d'olive. Le poisson est lui consommé deux voire trois fois par semaine, peu importe la variété.

Le fromage frais est à modérer et on va préférer la viande blanche à la viande rouge. Le repas du soir se veut également plus léger que ceux du reste de la journée (la synthèse du cholestérol s'effectuant principalement la nuit)²⁹.

La suppression de la consommation d'alcool est plus que recommandée ou doit se limiter à deux verres de vin par jour au maximum.

Ces changements diététiques sont donc essentiels et doivent être appliqués, théoriquement, en premier lieu par le patient avant toute prise de médicaments.

Le sevrage tabagique doit lui aussi être encouragé d'autant que sa prise en charge se voit maintenant encore plus simplifiée en pharmacie.

Le patient peut également être formé à l'autosurveillance de son poids 1 à 2 fois par semaine, voire 2 à 3 fois dans les formes les plus sévères. Il est important de préciser qu'une prise de 2 à 3kg en quelques jours doit conduire à une consultation médicale avec mise en place de diurétique^{28,30,31}.

2.2. La pratique d'une activité physique adaptée

Il est important d'éviter la sédentarité chez ces patients pour qui même la réalisation des tâches quotidiennes peut s'avérer compliquée.

Il va être par exemple recommandé pour un patient stade II selon la NYHA de marcher 3 fois 1 heure par semaine (ou 6 fois 30 minutes) ou de pratiquer l'équivalent à vélo, natation voire jardinage.

Il est important de trouver une activité d'endurance en adéquation avec les capacités du patient et en fonction de ses choix, ce afin d'assurer l'assiduité et l'observance^{28,31}.

2.3. Eviter toute automédication

Comme évoqué précédemment, toute consommation d'AINS (type Ibuprofène) est à limiter en lien avec le surrisque de décompensation cardiaque chez ces patients^{25,27}.

Il est donc important de sensibiliser les patients sur ce point et de les orienter vers la prise de Paracétamol à dose optimale en cas de douleur légère à modérée. On parle alors de dose minimale efficace avec au maximum 1g toutes les 6 heures³².

2.4. La réadaptation cardiaque

C'est une méthode qui est le plus souvent initiée à l'hôpital dans un service de cardiologie adapté, à la suite d'un épisode de décompensation cardiaque. Elle se décompose en 3 phases qui visent petit à petit à aider les patients à réaliser une activité physique modérée, des exercices d'endurance ainsi que des exercices visant à améliorer les capacités respiratoires.

Cette prise en charge se veut pluridisciplinaire et va être adaptée au patient, à son statut clinique ainsi qu'à ses comorbidités^{33,34}.

Les principaux bénéfices vont être une tolérance à l'effort, ce qui va fortement améliorer la qualité de vie des malades ainsi que réduire le taux d'hospitalisations (et donc la mortalité).

Elle concerne principalement les patients insuffisants cardiaques de classe II et III de la NYHA et stables sous traitement, peu importe leur FEVG²⁸.

La bonne pratique de ces activités est à poursuivre après le retour au domicile et la Fédération Française de Cardiologie a créé les Clubs Cœur et Santé afin de faire bénéficier à ces patients d'un encadrement adapté (cardiologues, kinésithérapeutes bénévoles) et de les motiver à la pratique physique, d'autant que la pratique en groupe favorise l'observance³⁵.

Il est donc important de sensibiliser le patient sur tous ces thèmes afin d'améliorer sa prise en charge. Une bonne hygiène de vie et le respect des règles hygiéno-diététiques recommandées sont essentiels dans la prise en charge de l'ICC et même sous traitement médicamenteux, le patient ne peut s'y soustraire.

3. Les traitements médicamenteux disponibles en officine et leurs stratégies thérapeutiques

3.1. Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

Ils vont, comme leur nom l'indique, inhiber l'Enzyme de Conversion (IEC), la kinase II, ce qui aura pour effet de bloquer la production d'angiotensine II, peptide qui est produit par le rein et va avoir un rôle majeur concernant la régulation de la pression artérielle. Il va en effet l'augmenter par effet vasoconstricteur et il est également impliqué dans la production d'aldostérone, pouvant donc induire une rétention hydrosodée.

Les IEC auront donc une action anti-hypertensive ainsi que vasodilatatrice. Ils vont également ralentir le remodelage ventriculaire gauche ce qui va réduire le nombre d'hospitalisations.

Les IEC sont des médicaments qui réduisent la mortalité ainsi que la morbidité chez les patients ayant une FEVG < 40%^{36,37} et sont recommandés chez tout sujet symptomatique sauf contre-indication ou intolérance à cette classe médicamenteuse.

Ils seront initiés à dose faible, préférentiellement le soir et il est recommandé au patient de s'allonger afin de réduire le risque d'hypotension. La dose est alors augmentée progressivement.

En plus d'une hypotension, ils peuvent induire une toux liée à l'inhibition de la destruction des bradykinines (hormone peptidique agissant sur les muscles lisses et ayant un effet vasodilatateur), une hyperkaliémie, des vertiges ou encore une insuffisance rénale en cas de sténose de l'artère rénale.

Il est donc important de surveiller régulièrement la kaliémie et la créatinémie lors de la prise d'IEC (toutes les 1 à 2 semaines après augmentation de dose puis tous les 3 à 6 mois)³⁸.

3.2. Les bêta-bloquants

Longtemps contre-indiqués dans l'ICC, ils sont utilisés depuis le début des années 2000³⁹ pour cette pathologie et plus précisément 4 molécules ayant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication, chez les patients ayant une FEVG < 40% :

- Le Carvédilol⁴⁰
- Le Bisoprolol⁴¹
- Le Métoprolol succinate⁴²
- Le Nébivolol⁴³

Ils réduisent la fréquence et la contractilité du myocarde ce qui a pour effet de diminuer le travail ventriculaire gauche et induire ainsi une réduction du DC et de la consommation d'oxygène du myocarde, tant au repos que lors d'un effort.

On observe de ce fait une action anti-hypertensive pour ces molécules.

Il s'agit de médicaments efficaces permettant de diminuer en moyenne de 4% la mortalité chez les patients avec une FEVG diminuée et ce quel que soit le sexe et l'âge du sujet⁴⁴.

La réduction des hospitalisations pour décompensation cardiaque est aussi importante chez les patients sous bêta-bloquants mais est plus relative chez les sujets les plus âgés⁴⁵.

Les bêta-bloquants et les IEC sont complémentaires dans la prise en charge de l'ICC et ils peuvent être débutés en même temps, dès que le diagnostic d'ICC à FEVG réduite est posé.

Ce sont des médicaments introduits préférentiellement chez les patients stables (et non en décompensation), à dose faible. Le dosage sera alors augmenté progressivement (par pallier de deux semaines) jusqu'à atteindre la dose maximale tolérée⁵.

Le principal effet indésirable lié à cette classe va être une bradycardie induisant une asthénie mais cet effet est transitoire et tend à disparaître deux à trois mois après l'instauration du traitement.

3.3. Les Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine II

Ces médicaments sont des antagonistes des récepteurs de type AT1 de l'angiotensine II auront pour effet d'inhiber les effets vasoconstricteurs de cette dernière. Leur effet anti-hypertenseur sera similaire à celui obtenu avec les IEC.

De fait, cette classe thérapeutique représente surtout une alternative chez les patients intolérants aux IEC (en cas de persistance d'une toux sèche par exemple). Dans le cadre de l'ICC, il a été démontré que le Candesartan réduisait la mortalité cardiovasculaire⁴⁶.

Au vu de leur mode d'action similaire, il est fortement déconseillé d'associer un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II) avec un IEC en raison d'un surrisque d'apparition d'effets indésirables⁴⁷. L'*European Medicines Agency* (EMA) ne référence que quelques situations où le bénéfice tiré de cette association dépasse le risque encouru (notamment chez les patients avec une FEVG < 40% et chez qui certains traitements de référence ne sont pas envisageables). Mais il s'agit ici d'une minorité de patients⁵

Comme pour les IEC, la posologie d'instauration est faible avec augmentation progressive. Les effets indésirables se font plus rares mais il y a toujours un risque d'hypotension, d'hyperkaliémie ainsi que de céphalées et de vertiges.

Il convient également de surveiller la kaliémie et la créatinémie.

3.4. Les diurétiques

Les diurétiques vont être recommandés pour réduire les signes ainsi que les symptômes liés à une décompensation cardiaque chez les patients avec une FEVG < 40%. Cependant, leurs effets sur la mortalité ainsi que la morbidité n'ont pas été démontré dans des essais cliniques randomisés. Ils peuvent être utilisés à tout stade de l'ICC⁵.

Il y a actuellement 3 types de diurétiques commercialisés :

- Les diurétiques de l'anse
- Les diurétiques thiazidiques
- Les diurétiques épargneurs de potassium

3.4.1. Les diurétiques de l'anse

Ces médicaments inhibent la réabsorption du sodium (environ 25% de la réabsorption rénale totale) et du chlore, principalement au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé.

En résulte une action diurétique importante et rapide ainsi qu'une vasodilatation veineuse.

Les diurétiques de l'anse (comme le Furosémide) seront les plus efficaces pour traiter les œdèmes (rétention hydrosodée) liés à l'ICC et la posologie sera adaptée à la gravité des symptômes⁵.

Il est recommandé de prendre ce traitement le matin en raison de leur faculté à augmenter le volume des urines. En cas de prise vespérale, ils peuvent donc provoquer des réveils nocturnes liés à l'envie d'uriner. A noter également que la nourriture augmente le délai d'absorption du Furosémide et réduit donc les concentrations plasmatiques de celui-ci⁴⁸.

Concernant leurs effets indésirables, il convient de prévenir le patient d'un risque accru de déshydratation lors de leur prise, surtout chez les personnes âgées. En outre ils induisent une perte de potassium. Il convient donc de surveiller régulièrement la kaliémie⁴⁹.

3.4.2. Les diurétiques thiazidiques

Tout comme les diurétiques de l'anse, les thiazidiques (comme l'Hydrochlorothiazide) inhibent également la réabsorption du sodium et du chlore mais cette fois-ci au niveau du segment cortical de dilution du tubule distal du néphron.

Ils vont également avoir un effet anticalciurique en diminuant la réabsorption urinaire du calcium et en réduisant sa résorption intestinale.

L'effet diurétique sera moins important avec les thiazidiques qu'avec les diurétiques de l'anse. C'est pourquoi on préférera ces derniers pour traiter la rétention hydrosodée d'origine cardiaque sauf en cas d'insuffisance rénale sévère où les thiazidiques seront privilégiés.

Il est également possible de combiner les deux pour traiter les œdèmes résistants⁵.

Les effets indésirables sont les mêmes que pour les diurétiques de l'anse évoqués plus haut et une surveillance régulière de la kaliémie et de l'uricémie est indispensable.

3.4.3. Les diurétiques épargneurs de potassium

Ces diurétiques, notamment le Spironolactone et l'Eplérénone, sont des antagonistes des récepteurs à l'aldostérone ainsi qu'aux récepteurs d'autres hormones stéroïdes comme les corticostéroïdes et les androgènes, avec des degrés d'affinité différents.

Le Spironolactone ou l'Eplérénone sont recommandés chez tous les patients insuffisants cardiaques symptomatiques avec un FEVG < 35%, même en présence d'IEC et de bêta-bloquants dans le traitement. Ils doivent cependant être utilisés avec précaution chez ceux développant une insuffisance rénale ainsi qu'un taux de potassium sanguin trop élevé.

Leurs effets indésirables seront similaires aux autres diurétiques, il convient donc de surveiller régulièrement la kaliémie et la fonction rénale.

La prise de sels de régime, souvent riches en potassium, est également à éviter avec ces médicaments⁵.

3.5. L'ivabradine

L'ivabradine va permettre de réduire la fréquence cardiaque en inhibant sélectivement le courant If (généralisé par l'hyperpolarisation de canaux ioniques) qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal, ce qui régule la FC⁵⁰.

Dans le cadre de l'ICC, son utilisation va permettre de réduire la mortalité et les hospitalisations chez les patients symptomatiques avec une FEVG < 40%, un rythme cardiaque supérieur à 70 battements par minute et ayant été hospitalisés dans les 12 derniers mois⁵.

Elle sera utilisée en association avec d'autres traitements (IEC, bêta-bloquants et diurétiques) ou en cas d'intolérance voire de contre-indication aux bêta-bloquants.

Les effets indésirables les plus fréquents se manifestent par des troubles visuels en début de traitement ainsi que des maux de tête. Les prises se font matin et soir et il est recommandé aux patients de le prendre en mangeant⁵¹

3.6. La Digoxine

La Digoxine appartient à la famille des digitaliques. Elle va augmenter la contractilité du myocarde (ce qu'on nomme effet inotrope positif), provoquer une légère diminution de la fréquence sinusale ainsi que ralentir la conduction dans le nœud auriculoventriculaire (ce qui aura pour effet de réduire les tachycardies supraventriculaires)⁵².

Ses effets sur les patients ayant une fonction systolique diminuée n'ont pas été étudiés et ses bénéfices / risques s'avèrent encore discutés avec des résultats validant ou non son utilisation dans l'ICC selon les études ; notamment chez les patients présentant également une fibrillation atriale^{5,53,54}.

Les effets indésirables sont souvent en lien avec un surdosage. Ils sont constitués de nausées, vertiges, troubles du rythme ou encore une coloration en jaune de la vision.

L'utilisation de médicaments abaissant la kaliémie impose un suivi strict de cette dernière.

3.7. La stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque chronique

Un traitement médicamenteux pour l'ICC est mis en place dès lors que le patient est symptomatique (classe II à IV sur l'échelle de la NYHA) avec une fraction d'éjection réduite (FE < 40%), toujours accompagné des règles hygiéno-diététiques.

Les IEC sont introduits chez le patient, de préférence à faible dose et comme expliqué plus haut, le soir, afin d'éviter une éventuelle hypotension. La dose est ensuite augmentée progressivement jusqu'à atteindre la dose maximale tolérée.

Les ARA II sont quant à eux donnés en cas d'intolérance aux IEC (présence d'angio-œdème par exemple). En effet, leur niveau de preuve quant aux bénéfices escomptés est moindre à ce jour.

Les bêta-bloquants sont ajoutés d'emblée aux IEC en cas de FE < 40%. Le dosage est également augmenté progressivement jusqu'à atteindre la dose maximale tolérée. En cas d'intolérance aux bêta-bloquants, ou si persistance des symptômes sous ces derniers, il est alors possible d'ajouter l'ivabradine au traitement du patient.

De manière générale, les diurétiques sont eux utilisés en cas de surcharge hydrosodée afin de réduire les différents symptômes chez le patient. Les diurétiques de l'anse seront alors privilégiés. Ils sont cependant à éviter chez les malades asymptomatiques.

Les thiazidiques sont eux donnés en cas d'œdème résistant, en association avec ceux de l'anse.

Les antagonistes de l'aldostérone quant à eux sont indiqués chez les patients restant symptomatiques sous IEC et/ou bêta-bloquants et disposant d'un Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) > 30 mL/min ainsi que d'une kaliémie < 5 mmol/L.

La Digoxine est-elle parfois envisagée chez les patients toujours symptomatiques et souffrant également de fibrillation atriale^{5,28,38}.

Les posologies optimales recommandées par l'ESC sont présentes en annexes (1-2). Y sont réunies, en fonction de chaque molécule le dosage et le fractionnement optimal des prises.

Concernant les inhibiteurs calciques (Diltiazem et Vérapamil) et les antiarythmiques (sauf l'Amiodarone), ils ne sont pas recommandés dans l'ICC et présentent même des dangers pour les patients^{5,55}.

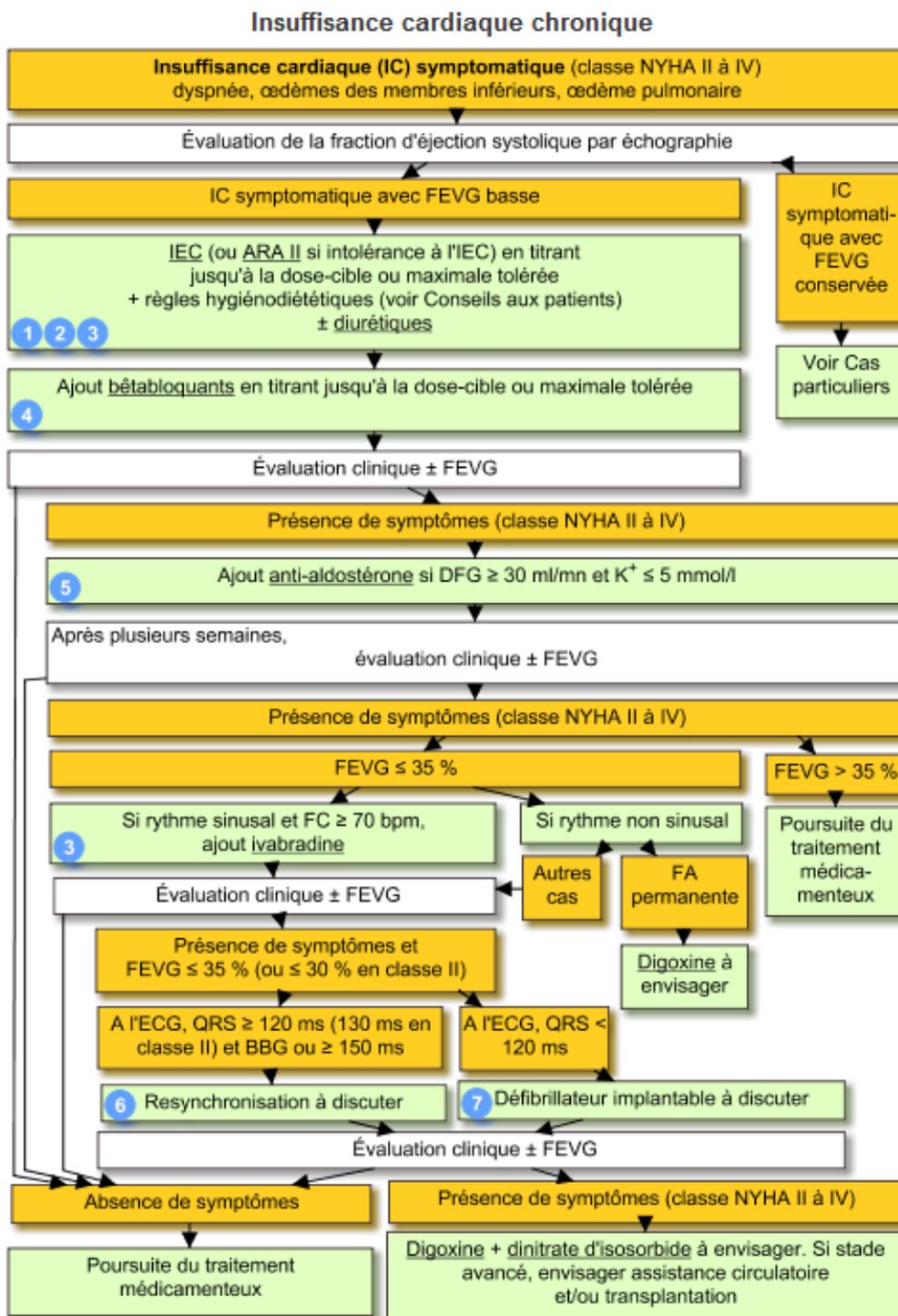


Figure 5 : Arbre décisionnel pour le traitement de l'ICC³⁸

ECG : Electrocardiogramme

BBG : Bloc de Branche Gauche

3.8. La vaccination

Il ne s'agit pas d'un traitement en tant que tel mais il est indispensable de la proposer chez les patients souffrant d'ICC. De ce fait, les rappels sont à effectuer selon le calendrier vaccinal 2019 (**Annexe 3**).

Qui plus est, les infections respiratoires s'avèrent être des facteurs de risque de décompensation et d'aggravation des symptômes. Il est alors important de proposer :²⁸

- La vaccination contre la grippe saisonnière chaque année,
- La vaccination contre le pneumocoque tous les 5 ans.

De plus, l'expérimentation de la vaccination en pharmacie a commencé voilà deux ans pour le vaccin contre la grippe. Les retours lors de la première campagne étant très positifs, c'est également notre région, le Nord-Pas-de-Calais, qui a été sélectionné afin d'offrir ce service aux patients le désirant et ainsi étendre la couverture vaccinale.

Les retours de la campagne de vaccination 2018-2019 sont, comme dans les autres régions, très positifs et permettent au pharmacien de s'impliquer d'autant plus dans le suivi de ses patients, notamment ceux souffrant d'ICC. De ce fait, la vaccination à l'officine contre la grippe sera étendue à toute la France pour la campagne 2019-2020.

4. Les dispositifs implantables

Il n'est référencé actuellement que deux thérapies faisant l'objet de recommandations au niveau européen, à savoir les Thérapies de Resynchronisation Cardiaque (CRT) et la pose de Défibrillateur Automatique Implantable (DAI). Les preuves des bénéfices apportés par les autres traitements (thérapie d'activation du baroréflexe, stimulation vagale ou encore la modulation de la contractilité cardiaque) sont jugées insuffisantes⁵.

4.1. Les Thérapies de Resynchronisation Cardiaque

Ce dispositif est composé d'un stimulateur cardiaque qui vient compléter l'activité électrique spontanée du cœur quand le patient est en situation de bradycardie ou en cas de désynchronisation entre les oreillettes et les ventricules.

Il s'agit d'un boîtier placé au niveau de la clavicule du patient, sous anesthésie locale lors d'une courte hospitalisation. Les sondes passent alors par les veines sous-clavières afin d'atteindre le cœur droit. Dans l'ICC, 3 sondes sont utilisées pour resynchroniser le cœur (on le nomme défibrillateur triple-chambre / biventriculaire).

Ce dispositif pourra alors détecter l'activité électrique spontanée du cœur (on parle de « mode sentinelle ») et donc d'intervenir seulement au besoin, ce qui permet ainsi d'économiser la pile.

Il existe également des dispositifs pouvant s'adapter au degré d'effort fourni par le patient et d'accélérer le rythme cardiaque si besoin : ils sont dénommés alors boîtiers à asservissement.

De nos jours, ces stimulateurs peuvent enregistrer l'activité cardiaque au cours du temps et transmettre ces données à travers la peau afin de permettre au médecin d'avoir un suivi optimal.

L'autre avantage de ce dispositif est qu'il agit en silence, le patient n'aura pas conscience des impulsions électriques envoyées par l'appareil.

Dans le cadre de l'ICC, ce type de *pacemaker* est indiqué chez les patients toujours symptomatiques malgré un traitement optimal et ayant également un QRS > 120 ms et une FE < 35% (cf Figure 5 page 42).

Ces dispositifs ont prouvé leur efficacité dans la réduction de la morbidité et de la mortalité chez les insuffisants cardiaques et permettent également de réduire les symptômes^{5,28,56,57}.

4.2. Le Défibrillateur Automatique Implantable

Cet appareil va avoir la même fonction de stimulation que le *pacemaker* mais il est également capable d'administrer un choc électrique, qualifié alors de défibrillation ou de cardioversion, lorsqu'il détecte chez le patient un état de fibrillation auriculaire ou ventriculaire. Ce choc est lui ressenti chez la personne ayant le dispositif.

La méthode d'implantation, la durée de vie du boîtier et ses fonctions sont sinon similaires au *pacemaker*.

Ils sont également indiqués chez les patients toujours symptomatiques sous traitement et avec une FE < 35% mais cette fois ci avec un QRS < 120 ms (pour rappel, un QRS « normal » est inférieur à 100 ms)⁵⁶.

Ainsi lorsque sa valeur est comprise entre 100 et 120 ms, on parle de bloc de branche incomplet. Il s'agit d'un ralentissement de la conduction dans la branche droite du faisceau de His.

Selon les dernières recommandations de l'ESC, ces dispositifs sont efficaces afin de prévenir une bradycardie ainsi que corriger une éventuelle arythmie ventriculaire, potentiellement mortelle.

Chez les patients ayant une ICC modérée (NYHA II), on estime que deux décès par an sont évités tous les 100 dispositifs implantés.

Récemment, les défibrillateurs sous-cutanés ont fait leur apparition. Ils semblent aussi efficaces que les DAI et présentent moins de risques lors de leur implantation.

Ils représentent une bonne alternative pour les patients chez qui l'opération se révèle difficilement réalisable ou chez ceux à qui il a fallu retirer le DAI suite à une infection^{5,58}.

Ces dispositifs évoluent tout comme les traitements médicamenteux et ils permettent une meilleure prise en charge du patient souffrant d'ICC.

5. L'Entresto®

Depuis 2015, une nouvelle spécialité est disponible afin de traiter l'ICC, l'Entresto®, commercialisé par Novartis.

5.1. Généralités

Il s'agit de l'association de deux molécules. On y trouve du Valsartan, un ARA II, associé avec du Sacubitril, premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique utilisable dans l'ICC : les inhibiteurs de la néprilysine.

Ce médicament est actuellement indiqué dans le traitement de l'ICC chez les patients avec un FEVG < 35% (NYHA II à III) et toujours symptomatiques.⁵⁹

Cette spécialité faisait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dès mai 2015 (sous le nom de LCZ696) et obtient une AMM européenne en septembre 2015⁶⁰. Actuellement, l'Entresto® est autorisé dans 57 pays dans le monde et est classé I-B par les recommandations européennes de 2016.

La classe I signifie que le bénéfice du traitement pour le patient est clairement établi, B caractérise le niveau de preuve. Il est ici évalué par le biais d'un seul essai clinique randomisé et non plusieurs comme le demande un niveau A⁶¹.

En France, ce médicament est actuellement disponible en pharmacie de ville depuis le 11 Octobre 2018 suite à un arrêté du 8 Octobre 2018 dans le Journal Officiel^{62,63}.

Il s'agit d'un changement majeur pour les patients car il était jusque-là procurable uniquement à l'hôpital, dans les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI).

C'est donc depuis peu que les pharmaciens d'officine rencontrent cette molécule unique en son genre.

5.2. Mécanisme d'action

5.2.1. La néprilysine

La néprilysine, aussi connue sous le nom de membrane métallo-endorpeptidase, est une enzyme métalloprotéase dépendante du zinc. Elle peut être trouvée dans divers tissus notamment dans les reins au niveau de la bordure en brosse du tube contourné proximal et au niveau de l'épithélium du glomérule rénal.

Il s'agit de la principale enzyme impliquée dans la dégradation de plusieurs peptides vasoactifs comme le peptide natriurétique, l'angiotensine (I et II), l'endothéline 1, la substance P ou encore les bradykinines.

5.2.2. Le peptide natriurétique

Aussi appelé « *Brain Natriuretic Peptide* » ou BNP, il s'agit d'un peptide impliqué notamment dans l'excrétion du sodium par les reins. Son précurseur, le pro-BNP, est lui produit par les cellules cardiaques, principalement par les oreillettes et les ventricules.

En cas d'ICC, sa synthèse sera augmentée car il va y avoir une augmentation du volume du cœur et donc par extension des tissus et de la pression s'exerçant sur ces derniers.

Il a un effet vasodilatateur mais aussi diurétique en empêchant la réabsorption du sodium. De plus, il va modérer l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Ce peptide a donc des effets bénéfiques en cas d'ICC.

En routine, c'est de plus en plus le NT-proBNP qui est préféré au BNP dans les analyses. En effet, celui-ci s'avère avoir une meilleure sensibilité et spécificité (87% / 94% contre 78% / 87% pour le BNP) de plus sa demi-vie sera également plus longue (1 à 2 heures contre 20min pour le BNP).

Le NT-pro-BNP, tout comme le pro-BNP, ne semble pas avoir d'activité physiologique particulière.

Il reste un bon marqueur d'ICC car sa concentration est indépendante de la prise d'Entresto® et sa diminution permet d'évaluer l'amélioration de l'état du patient.

Un autre peptide est également concerné par ce médicament, le peptide natriurétique atrial (« *Atrial Natriuretic Peptide* » - ANP) qui lui est synthétisé par l'atrium droit du cœur.

Tout comme le BNP, sa production augmente chez les patients souffrant d'ICC et ses effets seront bénéfiques pour le patient car il provoque une vasodilatation et permet également de réguler le sodium et le potassium.

5.2.3. Le Sacubitril

Le Sacubitril est un inhibiteur de la néprilysine. Il s'agit d'une prodrogue dont le métabolite actif est le Sacubitrilat.

En inhibant cette enzyme, il empêche donc la dégradation des peptides natriurétiques à savoir le BNP et l'ANP. Ces derniers vont avoir leurs effets physiologiques en permettant l'activation de récepteurs membranaires ayant une activité guanylate-cyclase. Ce qui va provoquer un effet diurétique ainsi que natriurétique et induit une vasodilatation ainsi qu'une réduction du volume des liquides extracellulaires^{61,64}.

On observe également une augmentation de la filtration glomérulaire, une inhibition de la libération de l'aldostérone et de la rénine ainsi qu'un effet anti-fibrotique (la fibrose étant un tissu cicatriciel présent ici au niveau du cœur après un infarctus) et une baisse de l'activité sympathique⁶⁰.

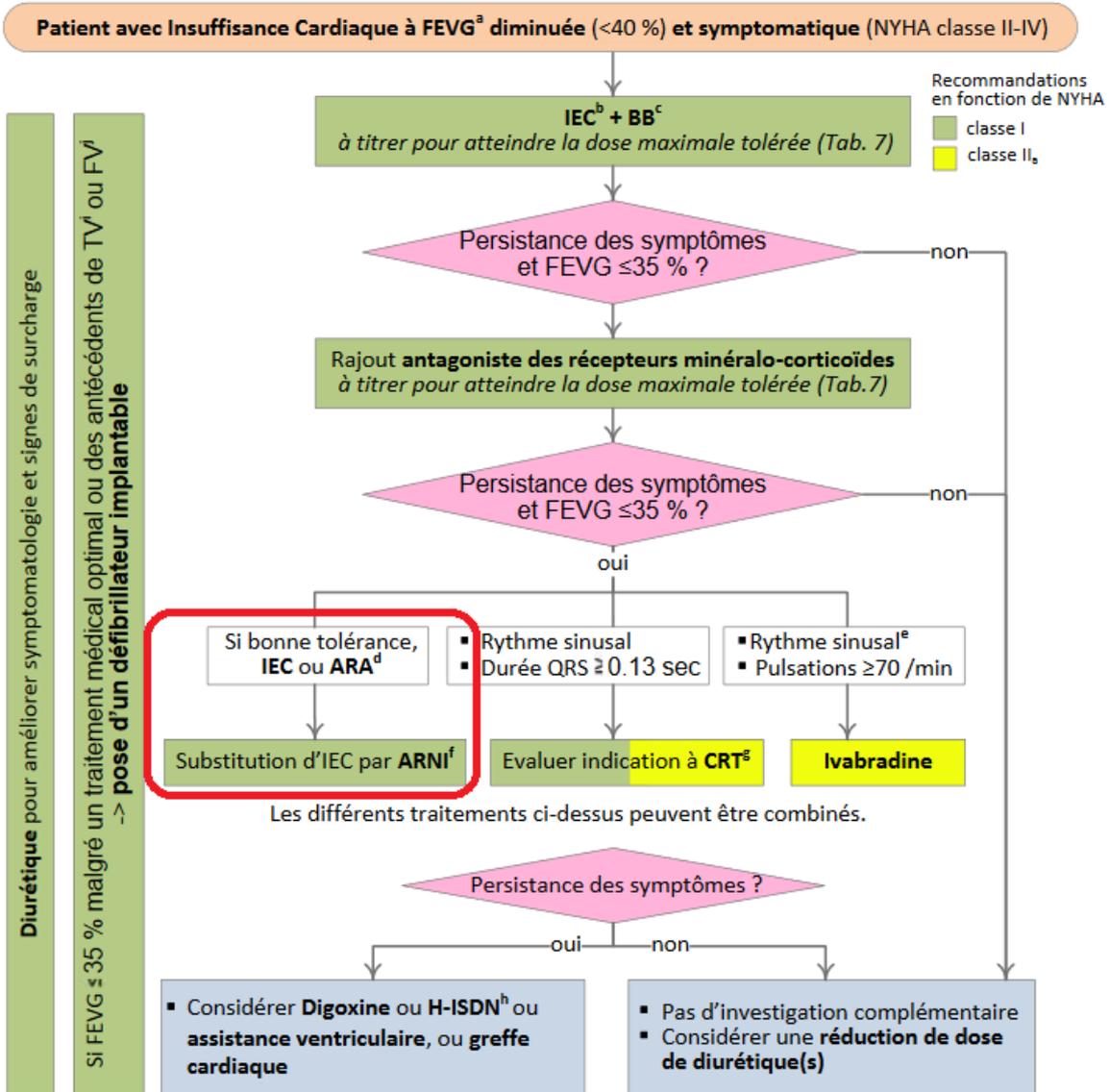
5.2.4. Le Valsartan

Comme vu précédemment, le Valsartan est un ARA II et son mécanisme d'action a déjà été détaillé dans la partie dédiée.

Dans l'Entresto®, il va permettre d'empêcher les effets néfastes de l'angiotensine II au niveau du cœur et des reins à savoir une vasoconstriction excessive, une rétention hydrosodée et un remodelage cardiovasculaire⁶⁰.

5.3. Le traitement et son efficacité

5.3.1. Intérêt et place dans la stratégie thérapeutique actuelle



^a: fraction d'éjection du ventricule gauche ; ^b: inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ^c: bêta-bloquant ; ^d: antagoniste de récepteurs de l'aldostérone ; ^e: avec hospitalisation pour IC dans l'année précédente ; ^f: antagoniste des récepteurs de l'angiotensine et inhibiteur de la néprilysine ; ^g: thérapie de resynchronisation cardiaque ; ^h: hydralazine et isosorbide dinitrate ; ⁱ: tachycardie ventriculaire ; ^j: fibrillation ventriculaire.

Figure 6 : Nouvel arbre décisionnel pour le traitement de l'ICC⁶⁵

Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), l'Entresto[®] est indiqué chez l'adulte dans le traitement de l'ICC symptomatique avec FE < 35%.

Il s'agit d'une spécialité qui est recommandée chez les patients pour qui les traitements par IEC, ARA II et diurétiques s'avèrent insuffisants dans le contrôle de la maladie et de ses symptômes. Le tout dans le respect des règles hygiéno-diététiques déjà évoquées.

On a donc un nouvel arbre décisionnel concernant la prise en charge médicamenteuse de l'ICC dans lequel vient s'ajouter l'Entresto®.

L'Entresto® vient alors remplacer l'IEC ou l'ARA II et non s'ajouter à ceux-ci. Ce nouveau médicament représente donc une nouvelle alternative dans l'arsenal thérapeutique déjà utilisé pour traiter l'ICC⁵⁹.

5.3.2. L'étude PARADIGM-HF

L'étude PARADIGM-HF fut le premier essai de grande envergure visant à prouver l'efficacité de l'Entresto®.

Réalisée entre Décembre 2009 et Mars 2014 sur 8 442 patients lors de la phase III du développement, cette étude en double aveugle est la plus grande à ce jour concernant l'ICC⁶⁴.

L'Entresto® a été comparé à l'Enalapril, un IEC, chez 8 442 patients sur une durée moyenne de 27 mois (**Annexe 4**). Les posologies étaient de 200mg 2 fois par jour pour l'Entresto® contre 10mg 2 fois par jour pour l'Enalapril.

Lors de cette étude, deux données furent évaluées afin de terminer l'efficacité du médicament à savoir :

- Le nombre de décès d'origine cardiovasculaire,
- Le nombre d'hospitalisations pour ICC.

Dans cette étude, l'Entresto® s'avère largement supérieur à l'Enalapril, ce qui a d'ailleurs conduit à son arrêt prématuré.

Ainsi, on peut observer pour le critère de jugement composite (à savoir les décès d'origine cardiovasculaire ou les hospitalisations pour ICC) une réduction du risque absolu de 4,7% pour le groupe Entresto®.

Il en va de même pour la mortalité cardiovasculaire seule où il est de 3,1% et de 2,8% pour les premières hospitalisations.

De manière générale, la réduction du risque relatif est de 20% pour le groupe Entresto® par rapport au groupe Enalapril.

Cette supériorité fut observée rapidement et s'est maintenu tout au long de l'étude (Annexe 5).

	Entresto N = 4 187 [#] n (%)	Énalapril N = 4 212 [#] n (%)	Hazard ratio (IC 95%)	Réduction du Risque Relatif	Valeur de p ***
Critère d'évaluation principal composite regroupant la mortalité CV et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,000002
Composantes individuelles du critère d'évaluation principal composite					
Mortalité CV **	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Première hospitalisation pour insuffisance cardiaque	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Critère d'évaluation secondaire					
Mortalité toutes causes confondues	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

* Le critère d'évaluation principal a été défini comme le délai de survenue du premier événement de décès d'origine CV ou d'hospitalisations pour IC.

** Les décès d'origine CV incluent tous les patients décédés jusqu'à la date limite, qu'ils aient été hospitalisés ou non.

*** Valeur p unilatérale.

[#] Échantillon complet d'analyse (Full Analysis Set, FAS)

Figure 7 : Effets du traitements selon les différents critères de jugement sur une période de 27 mois⁵⁹

Un autre résultat intéressant concerne le nombre de décès d'origine cardiovasculaire causés par insuffisance cardiaque lors de l'étude. Il est estimé à 13% sous IEC or il est diminué de 16,5% chez les patients ayant reçu l'Entresto® avec une diminution du Risque Relatif de 20%.

Cette réduction est retrouvée de manière homogène dans tous les sous-groupes de l'étude (âge, sexe, classe de la NYHA, antécédents...).

De ce fait, l'Entresto® a contribué à augmenter la survie des patients en réduisant la mortalité toutes causes confondues de 2,8% (réduction du risque relatif de 16% par rapport à l'Enalapril)^{59,64}.

5.3.3. Données issues de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation

À la suite de ces résultats, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte fut accordée à l'Entresto® d'Avril 2015 à Janvier 2016⁶⁶.

340 patients ont été traités durant cette période avec des critères d'inclusion légèrement différents de ceux de l'étude PARADIGM-HF, à savoir une ICC symptomatique avec FE < 40% et :

- De classe II avec au moins deux hospitalisations dans l'année avec NT-proBNP > 300 pg/mL ou utilisation de diurétiques entre intraveineux ;
- Ou de classe III à IV insuffisamment contrôlée par les traitements médicamenteux (ou non) bien conduits.

Ce tableau permet de voir l'évolution de l'ICC des patients selon la classification NYHA pendant cette ATU :

Evolutions vers → N (%)	I	II	III	IV
II (N=33)	10 (30,3) Amélioration	22 (66,7) Inchangé	-	1 (3) Dégradation
III (N=135)	8 (5,9) Amélioration	80 (59,3) Amélioration	45 (33,3) Inchangé	2 (1,5) Dégradation
IV (N=17)	1 (5,9) Amélioration	5 (29,4) Amélioration	7 (41,2) Amélioration	4 (23,5) Inchangé

Figure 8 : Evolution de l'ICC chez les patients inclus lors de l'ATU⁶⁷

On observe ainsi un total de 185 patients dont 33 au stade II, 135 au stade III et 17 au stade IV.

Le traitement s'avère globalement positif pour beaucoup de patients. En effet, 30% de ceux au stade II ont eu une amélioration et sont donc passés au stade I de la classification de NYHA.

Le bénéfice est d'autant plus net pour ceux étant initialement au stade III car il y a une amélioration pour 65% d'entre eux dont 6% étant passés du stade III au stade I.

De même pour ceux au stade IV avec une amélioration observable pour 76% des patients.

Cependant, il convient de remettre l'étude dans son contexte. Les patients inclus lors de cette étude n'ont pu être suivis que sur une courte période, ainsi les résultats présentés ne concernent qu'un seul mois d'étude. Un suivi sur plusieurs années en parallèle de ceux n'ayant pas reçu le traitement peut s'avérer intéressant.

Comme le dit la HAS, ces résultats sont purement observationnels et ne permettent pas de prouver une quelconque efficacité au vu de la faible exposition, du faible nombre de sujets étudiés et de la nature complexe et évolutive de la maladie qu'est l'ICC.

5.3.4. Données issues de l'étude TITRATION

Il s'agit ici d'une étude de tolérance menée pendant 12 semaines chez 538 patients souffrant d'ICC (allant du stade II au stade IV) et avec FEVG < 35%⁶⁸.

Ces patients n'avaient jamais reçu d'IEC ou d'ARA II avant ou alors à des doses variables. Il y a alors stratification des patients en deux sous-groupes :

- Ceux naïfs ou prenant une faible dose d'IEC / ARA II (< 10mg d'Enalapril ou < 160mg de Valsartan),
- Ceux prenant une dose supérieure.

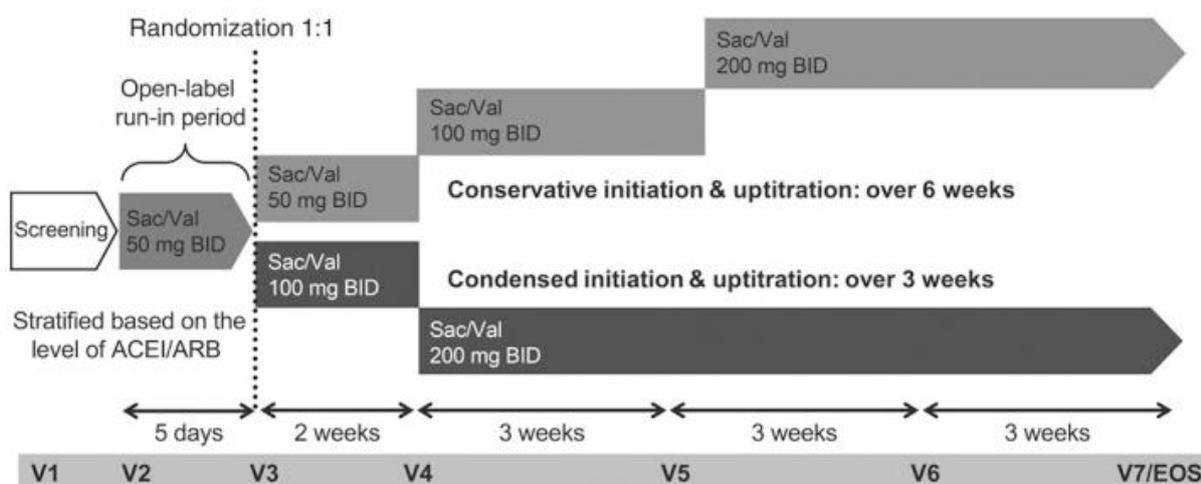


Figure 9 : Design de l'étude TITRATION⁶⁸

Cette étude cherche donc à évaluer la tolérance de deux schémas posologiques à haute dose.

Deux groupes sont constitués avec, d'un côté une augmentation progressive de la posologie avec une dose maximale de 200mg deux fois par jour atteinte en 6 semaines (en haut sur la figure 9).

Face à une augmentation rapide de la posologie, toujours à 200mg deux fois par jour mais en 3 semaines.

Cette étude conclut que la tolérance s'avère supérieure pour le premier groupe à posologie progressive avec 84,8% arrivant à maintenir cette dose contre 73,6% pour ceux à instauration rapide.

La tolérance s'avère élevée dans les deux groupes mais c'est l'augmentation progressive qui sera préférée lors de l'instauration du traitement. Cependant les auteurs restent critiques vis-à-vis de ces résultats et précisent qu'il est préférable de réaliser d'autres études à ce sujet afin d'affiner la tolérance et d'obtenir des résultats optimaux^{66,68,69}.

D'autres études existent, comme l'étude PARAMOUNT qui évalue l'efficacité de l'Entresto[®] et que l'on retrouve mentionnée dans le RCP du produit. Elle conclut à une réduction importante en 12 semaines du taux de NT-proBNP chez les patients prenant l'association Sacubitril / Valsartan par rapport à ceux sous Valsartan seul.

Cependant les résultats de celle-ci ne peuvent servir qu'à titre informatif car elle ne respecte pas l'AMM du médicament. En effet les patients recrutés souffrent d'ICC à FE préservée alors que l'Entresto[®] est commercialisé pour celle à FE réduite⁶⁶.

5.3.5. La suite : l'étude TRANSITION

Il s'agit d'une étude de phase IV (donc post-AMM), randomisée et multicentrique dont le principal but est d'étudier la sécurité du traitement afin de mettre en lumière de nouveaux effets indésirables potentiels. Elle se préoccupe également de la tolérance des patients au traitement et notamment du temps de latence nécessaire pour atteindre la dose recommandée⁷⁰.

Elle se base sur 1 002 patients souffrant d'ICC à FE réduite répartis dans 156 hôpitaux à travers le monde. Autre caractéristique, le traitement est administré à la suite d'un

épisode de décompensation cardiaque après stabilisation des malades (dans un délai allant de 1 à 14 jours après celle-ci).

Particularité du protocole, il autorise à sélectionner la dose de départ jugée adéquate à l'état clinique du patient.

Cette étude va avoir deux buts :

- Déterminer la proportion de patients atteignant la dose recommandée de 200mg, deux fois par jour dans deux groupes distincts après 10 semaines : ceux pour qui le traitement a été instauré avant la sortie de l'hôpital et ceux chez qui l'instauration est réalisée après la sortie,
- Déterminer la proportion de patients pouvant maintenir cette dose pendant 2 semaines (ou plus).

Concernant son design, elle se déroule en deux phases :

- 10 semaines de traitement
- 16 semaines de suivi post-traitement

Cette étude s'est terminée en 2018, les résultats étaient attendus dans l'année mais Novartis n'a encore rien publié à ce jour et annonce des résultats positifs sur l'initiation et la sécurité de son médicament dans l'ICC⁷¹.

D'autres études plus indépendantes sont réalisées afin de continuer à optimiser la prise en charge des patients sous Entresto[®] et notamment son initiation chez les malades⁷².

5.4. Les caractéristiques du traitement

Il existe actuellement trois dosages commercialisés pour l'Entresto[®] :

- 24mg / 26mg (24,3mg de Sacubitril pour 25,7mg de Valsartan, par comprimé)
- 49mg / 51mg (48,6mg de Sacubitril pour 51,4mg de Valsartan)
- 97mg / 103mg (97,2mg de Sacubitril pour 102,8mg de Valsartan)

Ces dosages sont inhabituels mais sont en fait liés à une biodisponibilité supérieure par rapport au Valsartan contenu dans les autres spécialités sur le marché⁵⁹.

Ainsi, 26mg de Valsartan dans l'Entresto® correspond à un dosage de 40mg pour les autres laboratoires. De même, 51mg équivaut à une dose de 80mg et 103mg à 160mg⁷³.

5.4.1. Initiation du traitement

On initie l'Entresto® à raison d'un comprimé de 49mg/51mg deux fois par jour. Cette posologie est alors doublée toutes les 2 à 4 semaines et ce jusqu'à atteindre la dose cible de 97mg/103mg deux fois par jour. Tout cela reste fonction de la tolérance du patient et peut prendre plus ou moins de temps selon l'individu traité.

Cependant, chez les patients n'étant pas traités par IEC ou ARA II (ou alors à faible dose), on l'initie avec une dose de 24mg/26mg deux fois par jour. Comme précédemment, la posologie va être doublée mais de façon un peu plus lente, toutes les trois à quatre semaines.

Cette dose initiale de 24mg/26mg deux fois par jour doit être aussi envisagée chez les patients avec une pression artérielle systolique comprise entre 100 et 110mmHg.

Il est conseillé de prendre l'Entresto® pendant ou en dehors des repas, avec un peu d'eau.

Il existe deux cas précis où l'Entresto® ne peut et ne doit pas être initié :

- Si le patient a une kaliémie supérieure à 5,4mmol/L,
- Si le patient a une pression artérielle systolique inférieure à 100mmHg.

5.4.2. Surveillance et ajustement de posologie

Pendant le traitement, il existe certaines situations cliniques nécessitant une diminution temporaire de la posologie voire un arrêt de l'Entresto® :

- Si la pression artérielle systolique du patient se retrouve inférieure ou égale à 95mmHg,
- Si le patient présente une hypotension symptomatique,
- Si le patient se retrouve en situation d'hyperkaliémie,
- Si la fonction rénale du patient est altérée.

C'est pourquoi certains paramètres cliniques et biologiques font l'objet d'une surveillance particulière lors du traitement par l'Entresto® :

- La pression artérielle, contrôlée aussi bien en initiation de traitement qu'en routine,
- La fonction rénale car des patients en situation d'insuffisance rénale légère ou modérée sont plus sujets à développer une hypotension,
- La kaliémie doit également être surveillée avant et pendant la prise d'Entresto® car ce médicament peut être associé à un risque accru d'hyperkaliémie.

De plus, il est nécessaire de surveiller le taux du NT-proBNP comme évoqué précédemment afin d'apprécier l'évolution de la maladie et si le traitement est bénéfique pour le patient.

5.4.3. Principaux effets indésirables de l'Entresto®

Selon le RCP de l'Entresto®, les effets indésirables rapportés le plus fréquemment seront l'hypotension, l'hyperkaliémie et une dégradation de la fonction rénale. Cette dernière étant même l'effet le plus fréquent dans l'étude PARADIGM-HF.

De plus, des angio-œdème ont été rapportés dans les différentes études réalisées. Des diarrhées, nausées et une toux ont également été rapportées fréquemment.

5.4.4. Contre-indications et interactions médicamenteuses

La principale contre-indication est l'association de l'Entresto® avec un IEC. En effet, de par le surrisque de survenue d'un angio-œdème, l'association de ces deux médicaments ne doit pas être réalisée et l'initiation de l'Entresto® ne doit être effectuée que 36 heures après la dernière prise d'IEC (et inversement en cas de passage de l'Entresto® vers un IEC).

De ce fait, un antécédent d'angio-œdème sous IEC ou ARA II ou d'un angio-œdème héréditaire / idiopathique s'avère être une contre-indication à la prise de l'Entresto®.

Enfin, l'insuffisance hépatique sévère, la cirrhose biliaire, la cholestase ou encore les deuxième et troisième trimestres de la grossesse sont des contre-indications.

La dernière relève également de l'interaction médicamenteuse. L'association de l'Entresto® avec des inhibiteurs directs de la rénine comme l'Aliskiren n'est pas recommandée car elle augmente les risques de survenue des principaux effets indésirables. Elle devient une contre-indication si elle est réalisée chez un sujet insuffisant rénal ou souffrant également de diabète.

Certaines interactions sont à évoquer car elles peuvent souvent apparaître chez les patients polypathologiques souffrant d'ICC.

Il est apparu lors des études que l'Entresto® doublait les Concentrations Maximales (Cmax) de certaines statines comme l'Atorvastatine car il va inhiber les transporteurs OATP1B1 et P1B3, or les statines sont les substrats de ces derniers. Cette association est à surveiller. Cependant aucune interaction n'a été observée avec la Simvastatine.

L'utilisation d'AINS avec l'Entresto® va entraîner un risque de dégradation de la fonction rénale. De plus, nous avons déjà évoqué l'effet cardiotoxique des AINS. Ils sont donc à éviter en cas d'ICC et encore plus si le patient est traité par Entresto®.

Dernière interaction pouvant arriver fréquemment, lorsque l'Entresto® est administré avec la Metformine. Des études ont en effet montré que la Cmax et l'Aire sous la Courbe (ASC) de cette dernière avait diminué de 23% lors d'une administration concomitante.

Cependant, l'impact clinique n'est pas connu et il convient donc de surveiller l'état clinique du patient prenant de la Metformine si l'Entresto® est administré en même temps^{59,66}.

5.5. Actualités et avenir proche de l'Entresto®

Depuis la publication au Journal Officiel du 11 Octobre 2018, l'Entresto® est disponible en pharmacie de ville sur prescription d'un spécialiste. Le patient n'a plus à se rendre à l'hôpital pour avoir son médicament⁶².

Cette molécule arrive donc dans notre exercice quotidien et son initiation chez les patients souffrant d'ICC ne va faire qu'augmenter dans les années à venir.

Le laboratoire Novartis a cependant communiqué sur l'avenir proche de sa molécule et ce dernier ne souhaite pas, pour le moment, demander d'AMM dans une autre indication que l'ICC à FEVG réduit. Ce médicament n'a donc pas vocation à rentrer dans la prise en charge de l'HTA dans un avenir proche.

Cependant, au vu des résultats et des bénéfices obtenus chez les patients lors des différentes études réalisées, l'Entresto® est une avancée majeure de la prise en charge médicamenteuse chez les malades. De nouvelles études comme PIONEER-HF dont les résultats récents (Février 2019) confirment cette efficacité et la bonne tolérance du médicament par rapport à un IEC seul.⁷⁴

Il est fort probable de voir se développer dans les années à venir de nouvelles classes de molécules comme les inhibiteurs de la néprilysine dans d'autres indications que l'ICC.

Le pharmacien va donc devoir s'adapter à ces nouveaux traitements qui font partie de l'évolution de son métier et améliorent la prise en charge de maladies graves comme l'ICC.

Partie 3 : Le bilan partagé de médication dans l'insuffisance cardiaque chronique

1. Le bilan partagé de médication, nouvelle mission de santé publique

1.1. Définition

Pour reprendre la définition donnée par la HAS, le bilan partagé de médication peut se définir « comme une analyse critique structurée des médicaments du patient dans l'objectif d'établir un consensus avec le patient concernant son traitement »⁷⁵.

Cette nouvelle mission a donc pour but de conforter le pharmacien dans son rôle d'expert du médicament et de le mettre au service du patient afin de s'assurer que le traitement en place est compris, correctement pris et le tout avec l'absence d'éventuels effets indésirables et contre-indications.

C'est une pratique récente car mise en place depuis Mars 2018 en France mais il était déjà en place depuis plusieurs années dans d'autres pays comme le Canada, la Suisse ou encore le Royaume-Uni⁷⁶.

1.2. Population cible de ces bilans partagés de médication

Ces bilans vont cibler une population très particulière, à savoir principalement les patients âgés polymédiqués.

La HAS donne alors différents critères pour faciliter l'inclusion :

- Les patients âgés de 65 ans et plus en Affection Longue Durée (ALD),
- Les patients de 75 ans et plus en situation de polymédications, à savoir 5 traitements chroniques (ou plus) différents.

Cependant, il n'est pas exclu d'inclure d'autres patients sur des critères autres que la polymédication. La présence de facteurs de risque d'effets indésirables liés aux médicaments (EIM) potentiellement grave est à prendre en compte.

On retrouve alors différentes situations :

- Tout retour d'hospitalisation de moins d'un mois,
- Présence d'antécédents d'EIM grave,
- Prise de médicament à fort risque d'EIM comme les Antivitamine K (AVK), les Anticoagulants Oraux Directs (AOD), les IEC ou les diurétiques par exemple.

De plus, il faut prendre en compte toutes les situations de fragilité du patient comme la dénutrition, les troubles cognitifs ou encore l'isolement social.

De ce fait, ces bilans partagés de médication vont cibler un ensemble de patients et il incombera au pharmacien de repérer ceux chez qui cette intervention serait bénéfique. Rien n'est obligatoire et le consentement du patient reste indispensable pour son adhésion. Si celui-ci refuse, alors le bilan ne sera pas réalisé⁷⁷.

1.3. Les facteurs de fragilité chez le sujet âgé

La fragilité est tout d'abord un syndrome clinique. La Société Française de Gériatrie et de Gérontologie (SFGG) lui a donné la définition suivante : « La fragilité reflète une diminution des capacités physiologiques de réserve qui altère les mécanismes d'adaptation au stress (traumatisme, infection, intervention chirurgicale,...). Son expression clinique est modulée par les comorbidités et des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux. » Une de ses caractéristiques : elle est réversible⁷⁸.

Il s'avère que 15,5% des français de plus de 65 ans peuvent être considérés comme fragiles et ce chiffre monte à 26% pour les plus de 85 ans.

On va retrouver plusieurs signes chez une personne âgée fragile :

- Des signes physiques comme une réduction des activités, une diminution de la force musculaire, une dénutrition ou encore des troubles de l'équilibre,
- Des signes sociaux avec un isolement et / ou une certaine précarité,
- Des signes psycho-affectifs marqués par une dépression, un repli sur soi ou encore un sentiment de solitude.

De plus, différents facteurs vont aussi influencer cette fragilité et rendre les patients vulnérables⁷⁹.

1.3.1. La polypathologie

Elle va concerner les patients de plus de 75 ans et ayant au moins 3 pathologies chroniques (l'ICC en est une par exemple).

On estime leur nombre à plus de 10% des patients ayant plus de 75 ans.

Ces comorbidités ne font qu'augmenter le risque iatrogène. L'exemple déjà cité des AINS pouvant décompenser une ICC en est la preuve. Mais c'est loin d'être le seul cas où cette iatrogénie intervient. Cette dernière est d'ailleurs aussi liée à un autre facteur : la polymédication⁸⁰.

1.3.2. La polymédication

La polymédication augmente considérablement le risque d'interactions médicamenteuses et plus le patient aura de prescripteurs différents, plus celle-ci sera élevée. Il s'avère que 15 à 20% des effets indésirables sont liés à ces interactions.

De plus, la polymédication ne va pas aider l'observance du patient vis-à-vis de son traitement. Elle est estimée à 75% en monothérapie contre 40% si le traitement du patient est composé de plus de quatre médicaments.

1.3.3. L'altération des organes avec l'âge

Le vieillissement va induire des changements dans l'organisme et ces derniers vont alors altérer la cinétique des médicaments.

L'absorption peut se voir modifiée car on observe par exemple une baisse de la motilité intestinale ou encore de l'acidité gastrique chez le sujet âgé. De même pour la voie cutanée où une certaine sécheresse de la peau par exemple peut réduire la biodisponibilité d'un médicament.

Concernant la distribution, la principale modification sera liée à l'augmentation de la masse grasseuse avec l'âge ce qui augmente la distribution des médicaments lipophiles. La barrière hémato-encéphalique est également plus perméable augmentant ainsi le risque d'effets indésirables centraux (avec les benzodiazépines par exemple).

L'élimination du médicament n'est pas en reste avec une baisse de la fonction hépatique et rénale chez le patient âgé.

De fait, on a un ensemble de facteurs physiologiques liés au vieillissement pouvant majorer l'effet des médicaments et donc leurs effets indésirables.

A cela s'ajoutent les troubles cognitifs et / ou thymiques qui vont être un frein à l'observance tout en augmentant le risque iatrogène⁸¹.

Le pharmacien prendra alors en compte tout un ensemble de paramètres afin de cibler au mieux les patients susceptibles de bénéficier d'un bilan de médication et adapter ce dernier au malade.

1.4. Les objectifs du bilan partagé de médication

Ces objectifs seront multiples et toujours centrés autour du patient, le tout en étroite collaboration avec le médecin traitant.

1.4.1. Evaluer l'observance

Dans un premier temps, le pharmacien va évaluer l'observance du patient vis-à-vis de son traitement afin de s'assurer que tout est respecté au mieux.

Il dispose d'un questionnaire simple de 6 questions auquel le patient répond simplement par oui ou non. Ce document, aussi appelé MMSA-6 (**Annexe 6**) va permettre d'évaluer rapidement si le patient est observant et ainsi fournir au pharmacien des pistes pour guider au mieux l'entretien et optimiser les conseils associés.

Ce questionnaire a cependant ses limites et il se révèle surtout intéressant lorsque le patient va prendre des médicaments à fort risque d'EIM comme les AVK ou des benzodiazépines mais n'est pas forcément adapté à une mesure globale de l'observance.

Après cette évaluation, le pharmacien pourra mettre en place le deuxième objectif de ces bilans partagés de médication.

1.4.2. Renforcer l'observance

La HAS demandera au pharmacien de se concentrer sur différents points afin d'améliorer l'observance du patient⁷⁷ :

- Améliorer les connaissances du patient sur son traitement et lui apprendre à mieux le gérer,
- Adapter les traitements au patient (sa galénique, horaires de prise),
- Permettre au patient d'améliorer la gestion de son traitement en lui proposant des plans de prise, piluliers ou d'autres outils plus adaptés à ses besoins,
- Repérer les patients manquant d'autogestion et en informer le médecin et leur entourage (toujours avec l'accord du patient),

- Renforcer le lien pharmacien – patient – médecin afin d’assurer une meilleure prise en charge.

Le pharmacien se trouve donc face à une nouvelle mission centrée sur le patient mais avec une dimension pluridisciplinaire.

En effet, cette nouvelle approche du soin est mise en place depuis plusieurs années. A savoir, un système de soins centré autour du patient, autour duquel les professionnels de santé travaillent de concert afin d’améliorer la prise en charge du malade. Et c’est au pharmacien qu’il incombe ici d’optimiser au mieux les traitements et leur prise.

1.5. Le déroulement d’un bilan partagé de médication

Il convient dans un premier temps de cibler un patient chez qui ce bilan partagé de médication serait bénéfique. Comme nous l’avons évoqué, il est orienté vers la personne âgée polymédiquée.

Le pharmacien doit être attentif aux signes de fragilité et repérer d’éventuelles situations à risque comme des changements dans le mode de vie du patient (infection, deuil, perte d’appétit) ou des changements dans son traitement (ajout d’un médicament, modification d’une posologie, mise en évidence d’une contre-indication). Le bilan va s’organiser selon modèle suivant validé par la HAS :

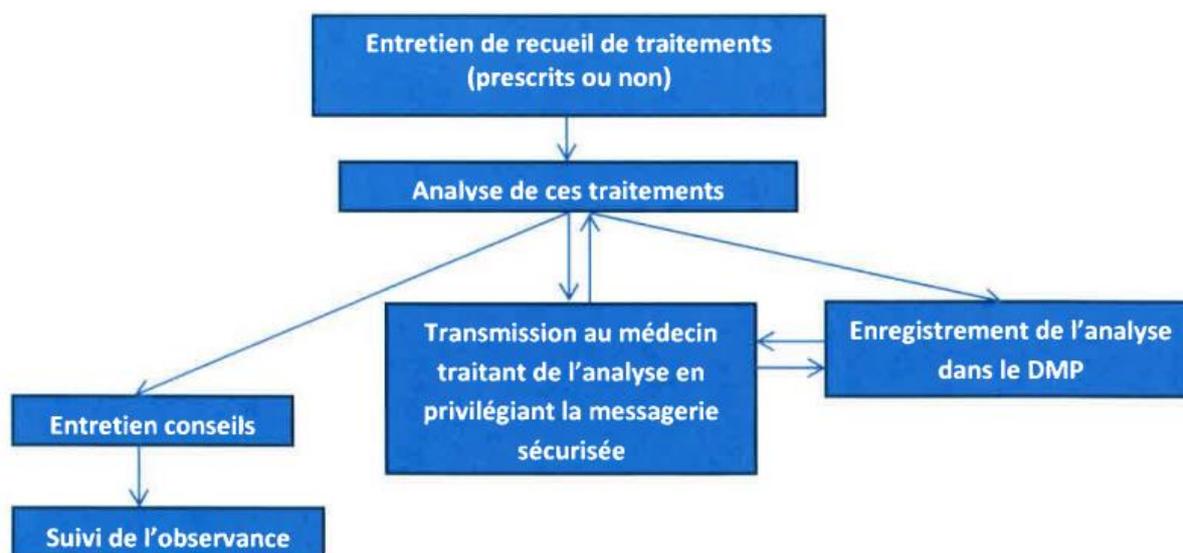


Figure 10 : Déroulement d’un bilan partagé de médication⁸²

Il est indispensable que le pharmacien demande l'accord du patient afin de réaliser ce bilan partagé de médication. Tout refus marque la fin de la démarche.

Il va se dérouler en 4 phases dans un premier temps :

- Recueil des informations sur le patient et ses traitements,
- Analyse des traitements,
- Entretien conseil avec le patient,
- Suivi de l'observance.

Il est également possible d'enregistrer ce bilan dans le Dossier Médical Partagé (DMP) si le patient souhaite le faire figurer dans celui-ci.

1.5.1. Le recueil des informations

Lors de son déroulement, divers points seront abordés à savoir :

- L'état général du patient,
- Les traitements présents sur ses ordonnances,
- Les traitements qu'il prend en dehors de ceux prescrits par ses médecins.

Il ne s'agit pas ici de faire une analyse avec le patient et de lui donner des conseils pour améliorer son quotidien et la prise de son traitement. Cette étape sera réalisée plus tard. Il faut ici collecter toute information pouvant s'avérer utile notamment sur les habitudes de vie du patient.

- Les informations sur le patient

Pour cela, le pharmacien dispose de supports afin de l'aider dans son travail. On retrouve donc avec l'**Annexe 7** la première page du modèle proposé par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) afin d'améliorer le recueil des informations auprès du patient.

Dans un premier temps il faut bien entendu s'assurer de l'identité de celui-ci ainsi que son numéro de sécurité sociale et son régime d'affiliation afin de pouvoir correctement l'identifier lors de l'enregistrement du bilan.

Il est important également de recueillir son âge, son mode de vie, son adresse, son poids, les coordonnées de ses médecins (généraliste, spécialistes) ainsi que de l'infirmier ou encore de l'aidant s'il y en a un.

Le lieu de vie a son importance tout comme le contexte de réalisation de ce bilan partagé de médication. En effet, ils permettent de mettre tout de suite en évidence une fragilité liée au mode de vie du patient.

Le pharmacien va également devoir notifier toutes les pathologies ainsi que les éventuels antécédents médicaux du malade. Il dispose pour cela d'une grille complète (**Annexe 8**) afin de l'assister dans la réalisation du bilan.

Il est indispensable de prendre connaissance d'éventuelles chutes, problèmes de sommeil ou encore perte de poids et d'appétit.

Plus le recueil des informations sera précis sur son mode de vie, ses antécédents et son état physiologique et plus les conseils et améliorations proposés par le pharmacien seront bénéfiques pour le patient.

- Le traitement du patient

Il est ici indispensable d'obtenir tous les médicaments (prescrits ou non) que le patient prend.

Dans un premier temps, le pharmacien dispose de l'historique thérapeutique dans son logiciel informatique et peut remonter sur plusieurs mois / années en arrière afin de ne rien rater des prescriptions réalisées chez cette personne.

Les traitements « hors ordonnance » seront plus difficiles à obtenir et il faut ici se montrer pertinent dans les questions car beaucoup de patients vont répondre spontanément qu'ils ne prennent pas de médicament en dehors de ce que peut prescrire le médecin.

Des éléments de réponse vont apparaître en demandant par exemple :

- « Que prenez-vous lorsque vous avez mal à la tête ? »

- « Vous arrive-t-il de prendre des tisanes / plantes pour vous soigner ? »

Une fois toutes les spécialités obtenues, il convient d'évaluer comment le patient va prendre ses médicaments et à quel moment afin d'optimiser les prises.

Le pharmacien peut également dresser dans le même temps un état des lieux des connaissances du patient sur ses traitements et les divers effets indésirables liés à ces derniers.

Un tableau sert alors de support afin d'avoir une synthèse précise de tout ce que prend le patient (**Annexe 9**).

1.5.2. L'analyse des traitements

Le pharmacien va devoir ici vérifier différents points comme les posologies, la présence d'interactions médicamenteuses ou encore les horaires de prise.

Il est important de cibler notamment les 4 classes de médicaments les plus impliquées dans les accidents iatrogènes à savoir :

- Les médicaments cardiovasculaires, présents chez plus de 51% des personnes âgées de plus de 65 ans,
- Les antidiabétiques oraux, surtout ceux pouvant induire une hypoglycémie comme les sulfamides,
- Les psychotropes, prescrits chez 16% des plus de 65 ans,
- Les anti-inflammatoires.

Ces classes de médicament sont à risque, essentiellement en raison de leur marge thérapeutique étroite ainsi que de leurs effets indésirables.

On retrouve donc ici deux familles liées à l'ICC à savoir les médicaments à visée cardiovasculaire et les AINS qui sont eux à éviter comme expliqué dans la partie automédication.

Lors de l'analyse des traitements, le pharmacien devra donc s'assurer que les posologies sont adaptées au patient et à son état physiologique (en cas d'insuffisance rénale par exemple).

De surcroît, il est possible d'évaluer l'observance du patient vis-à-vis de son traitement. Pour cela la SFPC a élaboré avec son support (**Annexes 10-11-12**) un ensemble de questions visant à réaliser cette évaluation point par point :

- La préparation du traitement, les horaires de prises,
- La gestion des stocks (un surstock sous-entend une mauvaise observance),
- Les difficultés rencontrées avec certains médicaments,
- Les oublis de prise,
- Perception du traitement.

Le questionnaire MMSA-6 (**Annexe 6**) déjà évoqué permet également d'obtenir le score de Girerd afin de chiffrer cette observance avec une série de quelques questions.

Suite à cette analyse des données obtenues lors du recueil des informations, le pharmacien peut alors proposer des changements comme une modification de la galénique d'un médicament, chercher à renforcer l'observance ou prévenir d'éventuels effets indésirables.

Le pharmacien peut alors transmettre ses conclusions au médecin traitant afin qu'il juge de la pertinence des propositions, après accord préalable du patient (**Annexe 13**).

1.5.3. L'entretien conseil

Cette étape est le moment où le pharmacien va expliquer au patient le travail effectué et lui remettre des documents afin de l'aider dans la prise de ses traitements (comme un plan de prise) ou encore des conseils liés à celui-ci (rappels hygiéno-diététiques par exemple).

Les recommandations seront adaptées ici au mieux afin qu'elles soient appliquées par le patient sans que celui-ci les perçoive comme une contrainte.

1.5.4. Suivi de l'observance

Ce suivi s'installe après la transmission des recommandations au médecin traitant, toujours avec l'accord du patient. Il s'agit ici de vérifier si les changements ont été appliqués, si les médicaments qui posaient un problème n'en représentent plus un et si l'observance globale a augmenté à la suite de ce bilan. Il est tout à fait possible d'évaluer de nouveau le score de Girerd et le comparer avec le premier afin de voir si l'on observe ou non une progression.

Une attention particulière sera donnée aux médicaments à risque iatrogénique déjà cités précédemment.

2. Présentation d'un bilan partagé de médication

2.1. Contexte de ce bilan

Le bilan présenté ici fut réalisé lors de mon stage de pratique professionnelle en officine de Janvier à Juin 2018.

En effet, au cours de celui-ci il m'incombait de réaliser une série de bilans partagés de médication pour mon travail de santé publique en lien avec le stage. Les patients souffrant d'ICC ont constitué alors une cible pour le travail qui m'était demandé, avec en arrière-pensée, la possibilité éventuelle d'incorporer les données et les résultats dans mon travail de thèse.

Je ne présenterai ici qu'un cas unique mais celui-ci s'est avéré complet et permet d'illustrer de manière exhaustive le bénéfice pour le patient de la réalisation d'un tel bilan ainsi que la communication interprofessionnelle mise en place pour le réaliser.

Le point de départ fut la détection d'une interaction entre deux médicaments lors de la délivrance du traitement mensuel du patient. Après étude du cas, un bilan de médication a donc été naturellement proposé.

2.2. Déroulement du bilan partagé de médication

2.2.1. Recueil des informations

Par souci d'anonymat, le patient sera ici nommé Monsieur M.

Les **annexes 14 - 15** représentent les supports utilisés pour le recueil des informations qui vont suivre.

Il s'agit d'une personne âgée de 93 ans lors de son inclusion dans ce bilan. Il vit seul chez lui mais dispose de plusieurs aidants dont sa belle-fille qui vient chercher son traitement à la pharmacie. En effet Monsieur M. ne se déplace plus beaucoup car il est rapidement essoufflé au moindre effort.

C'est donc avec sa belle-fille, Madame M., que l'entretien fut réalisé.

Au vu de son âge et de ses capacités physiques, il ne conduit plus mais s'efforce de marcher tous les jours chez lui autant que possible afin de lutter contre la sédentarité. En revanche il ne pratique aucune activité associative et sort relativement peu de chez lui.

Monsieur M. est un patient souffrant de plusieurs pathologies et ayant également divers antécédents médicaux. Comme expliqué en introduction, il a été inclus dans ce travail car il est atteint d'ICC à un stade avancé mais aucune donnée récente concernant son FEVG n'a pu être fournie par la famille.

Il a cependant souffert de plusieurs épisodes de décompensation cardiaque et **l'annexe 16** permet de confirmer la maladie.

Il s'agit d'un bilan biologique récent au moment du recueil des informations où l'on peut voir un taux de BNP très fortement supérieur à la normale.

	Forte probabilité d'absence d'IC (VPN > 98 %)	Zone grise	Forte probabilité de présence d'IC (VPP > 90 %)
BNP (ng/L)	< 100	100 - 400	> 400
NT-proBNP (ng/L)	< 300	En fonction de l'âge 300-450 < 50 ans 300-900 > 50-75 ans 300-1800 > 75 ans	En fonction de l'âge > 450 < 50 ans > 900 > 50-75 ans > 1800 > 75 ans

Figure 11 : Normes dans l'IC pour le BNP et NT-proBNP^{5,83}

Comme le montre la figure ci-dessus, un taux de BNP < 100ng/L permet de quasiment exclure une ICC chez le patient là où un résultat supérieur à 400 l'affirme. Le taux mesuré chez Monsieur M. est ici à 1 210ng/L ce qui est bien au-delà de la limite positive pour le diagnostic d'une ICC voire d'un épisode de décompensation.

La dyspnée liée à l'effort que ressent le patient est donc bien d'origine cardiaque et non pulmonaire puisque celui-ci souffre d'ICC et ce, très probablement depuis plusieurs années.

Vient s'ajouter son HTA équilibrée sous traitement, un diabète insulino-requérant, un rétrécissement aortique ainsi qu'une fibrillation auriculaire devenue permanente en Mars 2017.

Monsieur M. souffre également d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) évaluée à 70mmHg. Pour rappel, une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25mmHg au repos lors de l'exploration des cavités cardiaques droites est considérée comme une HTAP⁸⁴.

Enfin, on observe une légère hypothyroïdie induite par la Cordarone[®] ainsi qu'une insuffisance rénale chronique modérée avec une clairance MDRD à 43mL/min.

On voit donc que Monsieur M. est un patient polyopathologique et sa belle-fille nous a également signalé divers éléments à prendre en compte comme des chutes répétées dans les 3 derniers mois, des somnolences en journée, une incontinence urinaire et des dysfonctionnements de la mémoire. Au vu de l'âge avancé du patient, une

optimisation a déjà été effectuée dans son traitement afin de réduire la pharmacopée au mieux.

Concernant la gestion du traitement par Monsieur M. il est possible de voir les réponses détaillées avec les **annexes 17, 18 et 19**.

Il s'agit d'un patient qui est très dépendant de son entourage et des aides dont il dispose. Ainsi il ne connaît pratiquement pas son traitement dans la mesure où ce n'est pas lui qui le prépare mais l'Infirmier Diplômé d'Etat (IDE), et c'est sa belle-fille qui vient le chercher à la pharmacie.

Ainsi toute erreur ou oubli de prise relève à priori d'une erreur de l'aidant et non du patient, sauf à savoir que le patient prend des médicaments de façon intempestives, sans le dire, sans se le rappeler (car présenté avec des troubles mnésiques). Monsieur M. dit prendre son traitement par « obligation ».

Cependant il ne souffre pas de difficulté avec l'ingestion celui-ci (déglutition, problème moteur, etc.).

Le seul souci vis-à-vis de ses médicaments concerne le Previscan®. Un INR qui est très fluctuant impose une prise de sang chaque semaine avec l'adaptation de posologie nécessaire en fonction des résultats.

De ce recueil d'informations il en ressort que Monsieur M. est un patient fragile et vulnérable car très âgé et souffrant de multiples pathologies imposant un suivi médical et pharmaceutique important.

Ce bilan partagé de médication va donc permettre de faire le point sur sa situation, tant pour le pharmacien que pour le médecin, afin de l'aider au mieux dans son quotidien.

2.2.2. L'analyse des traitements de Monsieur M.

- Analyse des prescriptions

Les ordonnances avec le traitement de Monsieur M. ont été récupérées auprès de sa belle-fille ainsi que via le logiciel de la pharmacie et l'historique du patient.

Voici les spécialités prescrites :

- Furosémide 40mg
- Amiodarone 200mg
- Sitagliptine 100mg
- Escitalopram 5mg
- Levothyrox[®] 50µg
- Tardyferon[®] 80mg
- Lantus[®] 8 unités / jour
- Previscan[®] 20mg

On retrouve le document ayant servi de support au recueil des traitements avec **l'annexe 20**.

Comme expliqué en introduction, c'est la détection d'une interaction dans le traitement qui a mené à la réalisation de ce bilan partagé de médication. En effet, l'Escitalopram pris en même temps que l'Amiodarone constitue une contre-indication pharmacologique car cette association représente un risque majoré de troubles ventriculaires et surtout de torsades de pointes.

Monsieur M. souffrant de plusieurs pathologies cardiaques ou ayant un retentissement sur le cœur, il est ici totalement déconseillé d'associer ces médicaments.

Concernant son traitement pour l'ICC, celui-ci est déjà réduit au minimum par le cardiologue au vu du grand âge de Monsieur M. Le Furosémide est maintenu pour prévenir une rétention d'eau excessive chez ce patient.

Son diabète paraît lui, plutôt équilibré et c'est surtout le Previscan[®] qui semble difficile à gérer avec un INR fluctuant énormément.

Après vérification des posologies, toutes sont adaptées au patient sauf celle de la Sitagliptine qui, au vu de l'insuffisance rénale modérée de Monsieur M., devrait être diminuée à 50mg / jour. Effectivement l'élimination de la molécule est réduite et le risque de surdosage n'est pas négligeable avec comme effet indésirable potentiel l'apparition de somnolences (que l'on retrouve justement chez cette personne).

Les questionnaires d'observance et gestion de traitement ont, quant à eux, peu d'intérêt, car Monsieur M. étant un patient totalement dépendant et ne connaissant pas vraiment ses médicaments. Il a de plus une image assez négative de ces derniers et aurait tendance à se laisser aller si ses proches n'étaient pas là.

- Contact avec les médecins de Monsieur M.

Suite à cette analyse, un récapitulatif de l'entretien réalisé pour Monsieur M. a été envoyé à son médecin traitant ainsi que le support utilisé (**Annexes 14 - 15 - 17 - 18 - 19 - 20**).

L'accent fut surtout donné sur l'association Escitalopram / Amiodarone qu'il convenait de changer. La proposition de mon maître de stage et moi-même fut de remplacer l'antidépresseur par de la Paroxétine afin de faire disparaître cette contre-indication pharmacologique.

Hasard du calendrier, Monsieur M. allait justement consulter son cardiologue peu de temps après la réalisation de ce bilan partagé de médication. Le médecin traitant a donc fait remonter l'information au spécialiste et, après réévaluation du traitement, ce dernier a décidé de supprimer l'Amiodarone du traitement de Monsieur M. la jugeant inutile au vu des résultats des analyses cardiaques.

2.2.3. L'entretien conseil

L'objectif du bilan était ici atteint. La communication entre pharmacien – médecin traitant – cardiologue a permis d'améliorer la prise en charge de Monsieur M. en supprimant cette interaction médicamenteuse.

Les conseils associés étaient ici surtout destinés à l'aidant, à savoir la belle-fille du patient. C'était en effet elle qui s'en occupait le plus au quotidien.

Ainsi comme le montre l'**annexe 16**, il est important de réduire l'apport en sel chez Monsieur M. c'est pourquoi des conseils hygiéno-diététiques comme ceux déjà évoqués pages 32 - 33 furent donnés.

Il était surtout important pour l'aidant de connaître les maladies dont souffrait Monsieur M. et notamment l'ICC.

Pour ce faire le laboratoire Novartis a réalisé un site ludique à destination des patients et des aidants afin de les aider à mieux appréhender cette pathologie, ses risques, ses complications et comment y faire face.

On le retrouve à l'adresse suivante : <https://www.suistoncoeur.fr/> et donne accès à de nombreuses brochures visant à informer les malades ainsi que leur entourage.

Ce site, bien que correctement réalisé, reste à destination des malades les plus jeunes et est peu adapté à la population gériatrique avec lesquels on préférera un support physique.

Ces outils sont aussi intéressants pour le pharmacien. On y retrouve des carnets de suivi ainsi que des supports faciles d'accès afin de permettre une meilleure compréhension de la pathologie par le patient au cours d'un simple entretien lors de la dispensation du traitement par le pharmacien.

2.2.4. Le suivi de Monsieur M.

Le suivi s'est poursuivi après la réalisation du bilan initial par l'intermédiaire de sa belle-fille passant toujours régulièrement à la pharmacie pour elle-même ou pour son beau-père.

Ainsi, sans rencontrer Monsieur M., nous avons des nouvelles de son état de santé toutes les semaines ce qui permettait d'effectuer ce suivi « à distance ».

Cependant, Monsieur M. a été victime d'un épisode infectieux fin Décembre 2018 et a dû être hospitalisé pour une endocardite avec œdème aigu du poumon. Cet épisode altéra l'état général du patient qui ne put récupérer *ad integrum*, avec une majoration de sa fragilité et de sa vulnérabilité, ainsi qu'une décompensation de son état basal.

Nous avons alors vu son état se dégrader progressivement après le retour au domicile. En dépit de notre volonté de lui apporter toute solution facilitatrice pour améliorer sa santé et sa qualité de vie au quotidien, nous avons appris, avec tristesse, le décès de Monsieur M. chez lui dans la nuit du 30 au 31 Décembre 2018 par l'intermédiaire de sa belle-fille.

3. Le bilan partagé de médication, une valeur ajoutée dans les missions du pharmacien d'officine

Le bilan partagé de médication s'avère être une nouvelle mission qui permet au pharmacien d'officine d'affirmer sa place dans un système de soins se voulant de plus en plus pluridisciplinaire. Les professionnels de santé sont amenés à communiquer davantage entre eux et une véritable coordination des soins se construit autour et dans l'intérêt du patient.

Ces bilans permettent aussi au pharmacien de renforcer son rôle de surveillance et d'optimisation du traitement des patients. D'une part en amont avec le contrôle des prescriptions lors de la dispensation de l'ordonnance. En effet comme dans le cas présenté, c'est la détection d'une contre-indication qui peut amener à réaliser un tel bilan.

D'autre part en aval, avec l'étape de suivi qui renforce cette mission de vigilance et permet d'être témoin de modifications cliniques chez le patient, en lien (ou non) avec sa maladie, afin de pouvoir agir rapidement en contactant son médecin traitant.

Le métier de pharmacien d'officine est en pleine mutation et il convient de s'adapter à l'évolution du système de soins et de la société de manière générale. Nous avons la chance de pouvoir acquérir de nouvelles missions comme ces bilans partagés de médication ou encore la vaccination afin d'élargir notre champ de compétences au-delà du médicament. Il nous appartient à nous, pharmaciens, de saisir cette opportunité afin de favoriser ce développement et permettre au métier d'évoluer.

4. Discussion : l'insuffisance cardiaque chronique et l'Entresto®

L'ICC reste une maladie complexe, multifactorielle, au pronostic sombre et touchant 10% des plus de 70 ans. En France, elle touche selon les estimations 2,3% de la population et il s'avère que le Nord-Pas-de-Calais est la région où elle fait le plus de morts chaque année. Ce n'est ni plus ni moins que la principale cause d'hospitalisation chez les personnes de 65 ans et plus.

L'apparition de l'Entresto® vient bousculer la prise en charge médicamenteuse de l'ICC au vu de son efficacité et de sa tolérance. Cependant, il est utilisé dans les cas les plus graves et il n'est pas instauré en première intention.

On peut également discuter du niveau de preuve disponible actuellement car sa commercialisation n'est basée que sur un seul essai clinique, même s'il reste le plus grand réalisé dans l'ICC à ce jour. La réalisation d'autres études en double aveugle afin de valider cette efficacité serait pertinente. L'ESC signale d'ailleurs ce point car l'Entresto® ne possède pas la meilleure appréciation quant à son niveau de preuves d'efficacité dans leurs recommandations.

Les patients de cette étude, PARADIGM-HF, sont eux aussi très fortement sélectionnés. Ils sont en effet assez jeunes (moyenne d'âge des patients autour de 64 ans) alors que l'ICC reste une maladie du sujet âgé. De plus, il s'agit de malades peu symptomatiques et stables sous bêta-bloquant, IEC ou ARA II, et diurétique. On est ici à l'opposé des indications de l'Entresto® et il n'est donc pas possible d'extrapoler cet essai à la pratique.

De manière générale, le suivi de la tolérance et des effets indésirables sur ces études devrait être réalisé sur un plus long terme. En effet, pour l'étude TITRATION par exemple, il s'avère qu'une augmentation rapide des doses peut avoir des effets tardifs chez le patient. Un suivi sur la durée est donc plus que pertinent dans ce cas.

En dépit d'une efficacité démontrée et de la possibilité de développer la molécule sur d'autres indications, le laboratoire Novartis ne souhaite pas pour l'instant étendre son

AMM à d'autres stades de cette maladie ou même à d'autres pathologies. Donc, bien que s'avérant novateur et très efficace par rapport autres molécules utilisées pour traiter l'ICC (notamment les IEC), son utilisation s'avère limitée actuellement.

On peut cependant espérer un développement de cette nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs de la néprilysine, dans le futur et pourquoi pas une utilisation ne se limitant pas uniquement à l'ICC.

5. Discussion : le bilan partagé de médication

Les bilans partagés de médication sont un nouvel outil donné au pharmacien d'officine et permettant de consolider sa place dans un système de soins se voulant pluridisciplinaire et visant à améliorer la prise en charge des malades.

Mais il reste encore des difficultés de communication entre professionnels de santé et notamment entre les médecins et pharmaciens. Cependant, c'est un point qui tend à s'améliorer car on observe la mise en place dans le cursus universitaire des étudiants en médecine et pharmacie des ateliers en commun afin de faciliter leur travail au quotidien. L'Université de Lille a également instauré dès 2019 des stages chez des médecins généralistes pour les étudiants en 6^e année de pharmacie. Le but étant bien entendu de savoir comment l'autre travaille afin de pouvoir coordonner au mieux les soins.

Concernant ma méthodologie dans le bilan présenté, il faut aussi se montrer critique. En effet, je n'ai jamais pu rencontrer Monsieur M., interagir avec lui et parler de sa maladie. Ainsi, je n'ai techniquement pas reçu son accord pour la réalisation de son bilan (uniquement celui de sa belle-fille or il n'est pas sous tutelle). Ainsi, les conclusions tirées, bien que possédant de nombreux documents (ordonnances, bilans biologiques, courriers de spécialistes, antécédents cardiovasculaires), sont réalisées sans jamais avoir rencontré le patient mais uniquement selon les commentaires de l'aidant (qui n'a pas de formation médicale). De fait, un détail qu'elle aurait jugé insignifiant pouvait avoir une importance capitale pour nous.

De même pour les conseils apportés, ils s'avèrent très limités dans la mesure où ils se font toujours par le biais d'un intermédiaire.

Vis-à-vis de ces bilans, il faut savoir se remettre en question et le pharmacien d'officine ne devient pas clinicien pour autant. Il est important de savoir réorienter au plus vite vers un médecin quand on repère des signes de gravité chez un patient. Mais le fait d'être plus sensibilisé sur la clinique permet de soupçonner par exemple une décompensation cardiaque et d'accélérer une prise en charge médicale.

Il convient également de mettre en relief les critiques à l'égard de cette nouvelle mission. La principale étant le temps nécessaire à la réalisation d'un bilan ainsi que leur rémunération jugée souvent trop faible.

Pour rappel, cette dernière s'élève à 60€ par bilan la première année puis à 30€ en cas de nouveaux traitements lors du second entretien ou 20€ s'il y n'y a pas de changement.⁸⁵ À noter qu'il faut compter plusieurs heures pour le réaliser entre le travail de recueil des informations, leur synthèse et les entretiens (sans prendre en compte le suivi).

Ainsi bien que la mission soit innovante et permette au pharmacien d'officine de consolider sa place dans le système de santé avec une approche plus clinique du patient, certains hésitent encore à adhérer au processus compte tenu de la faible partie rétributive.

Conclusion

En parallèle de ces évolutions pharmacologiques, c'est le métier de pharmacien qui évolue. Lui qui représente le dernier maillon avant la dispensation du médicament, voit ses missions se diversifier et s'axer de plus en plus vers la prévention. Des informations simples, comme les règles hygiéno-diététiques par exemple, s'avèrent d'une très grande importance dans l'amélioration du quotidien des malades. Ce sont ces petits « plus » qui permettent au pharmacien de voir plus loin que son rôle de spécialiste du médicament et de se diversifier.

En effet, le conseil et l'accompagnement des patients sont de plus en plus valorisés. Il est primordial de les guider au mieux et de promouvoir une certaine éducation de la santé afin de limiter l'impact (ou la survenue) des maladies chroniques comme l'insuffisance cardiaque.

L'ICC n'est qu'une des nombreuses pathologies chroniques que le pharmacien est amené à rencontrer en ville. Il est donc important d'être sensibilisé à leur sujet afin de garantir une prise en charge optimale au quotidien et ainsi être un acteur dans la prévention et jouer son rôle de santé publique.

Nous avons en effet la chance d'avoir un métier qui évolue et se diversifie avec le temps. Il est important d'adhérer à ces nouvelles missions avant de pouvoir en acquérir de nouvelles et ainsi diversifier la pratique officinale.

Certains sujets qui semblaient complètement fantaisistes il y a encore quelques années comme la vaccination à l'officine ou encore la prescription officinale sont aujourd'hui plus que d'actualité. Ils vont participer à l'amélioration de la prise en charge des malades au quotidien mais également à valoriser notre métier de pharmacien d'officine.

Cette profession n'est pas figée dans le temps et nul doute que le pharmacien de demain ne sera pas celui d'aujourd'hui. Il est de notre devoir de participer à cette évolution afin qu'elle profite au plus grand nombre.

Annexes

Annexe 1 : Posologies recommandées pour les traitements de l'ICC⁵

	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
ACE-I		
Captopril ^a	6.25 <i>t.i.d.</i>	50 <i>t.i.d.</i>
Enalapril	2.5 <i>b.i.d.</i>	10–20 <i>b.i.d.</i>
Lisinopril ^b	2.5–5.0 <i>o.d.</i>	20–35 <i>o.d.</i>
Ramipril	2.5 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
Trandolapril ^b	0.5 <i>o.d.</i>	4 <i>o.d.</i>
Beta-blockers		
Bisoprolol	1.25 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
Carvedilol	3.125 <i>b.i.d.</i>	25 <i>b.i.d.</i> ^d
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 <i>o.d.</i>	200 <i>o.d.</i>
Nebivolol ^c	1.25 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
ARBs		
Candesartan	4–8 <i>o.d.</i>	32 <i>o.d.</i>
Valsartan	40 <i>b.i.d.</i>	160 <i>b.i.d.</i>
Losartan ^{b,c}	50 <i>o.d.</i>	150 <i>o.d.</i>
MRAs		
Eplerenone	25 <i>o.d.</i>	50 <i>o.d.</i>
Spirolactone	25 <i>o.d.</i>	50 <i>o.d.</i>
ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 <i>b.i.d.</i>	97/103 <i>b.i.d.</i>
If-channel blocker		
Ivabradine	5 <i>b.i.d.</i>	7.5 <i>b.i.d.</i>

ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor; *b.i.d.* = bis in die (twice daily); MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; *o.d.* = omne in die (once daily); *t.i.d.* = ter in die (three times a day).

^aIndicates an ACE-I where the dosing target is derived from post-myocardial infarction trials.

^bIndicates drugs where a higher dose has been shown to reduce morbidity/mortality compared with a lower dose of the same drug, but there is no substantive randomized, placebo-controlled trial and the optimum dose is uncertain.

^cIndicates a treatment not shown to reduce cardiovascular or all-cause mortality in patients with heart failure (or shown to be non-inferior to a treatment that does).

^dA maximum dose of 50 mg twice daily can be administered to patients weighing over 85 kg.

Annexe 2 : Posologies recommandées pour les diurétiques dans l'ICC⁵.

Diuretics	Initial dose (mg)	Usual daily dose (mg)		
Loop diuretics^a				
Furosemide	20–40	40–240		
Bumetanide	0.5–1.0	1–5		
Torasemide	5–10	10–20		
Thiazides^b				
Bendroflumethiazide	2.5	2.5–10		
Hydrochlorothiazide	25	12.5–100		
Metolazone	2.5	2.5–10		
Indapamide ^c	2.5	2.5–5		
Potassium-sparing diuretics^d				
	+ACE-I/ ARB	-ACE-I/ ARB	+ACE-I/ ARB	-ACE-I/ ARB
Spironolactone/ eplerenone	12.5–25	50	50	100– 200
Amiloride	2.5	5	5–10	10–20
Triamterene	25	50	100	200

ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker.

^aOral or intravenous; dose might need to be adjusted according to volume status/weight; excessive doses may cause renal impairment and ototoxicity.

^bDo not use thiazides if estimated glomerular filtration rate < 30 mL/min/1.73 m², except when prescribed synergistically with loop diuretics.

^cIndapamide is a non-thiazide sulfonamide.

^dA mineralocorticoid antagonist (MRA) i.e. spironolactone/eplerenone is always preferred. Amiloride and triamterene should not be combined with an MRA.

Vaccination : êtes-vous à jour ?

2019 calendrier simplifié des vaccinations

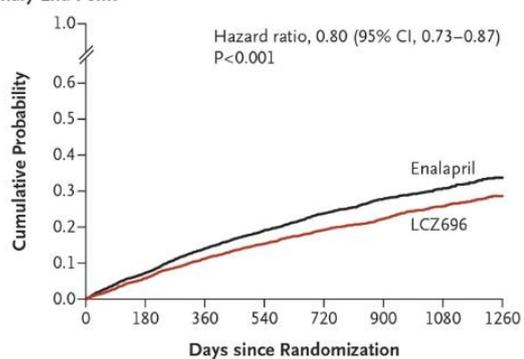
Âge approprié	VACCINATIONS OBLIGATOIRES pour les nourrissons nés à partir du 1 ^{er} janvier 2018													
	1 mois	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	18-18 mois	6 ans	11-13 ans	14 ans	25 ans	45 ans	65 ans et +	
BCG														
Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite														Tous les 10 ans
Coqueluche														
Haemophilus influenzae de type b (HIB)														
Hépatite B														
Pneumocoque														
Méningocoque C														
Rougeole-Oreillons-Rubéole														
Papillomavirus humain (HPV)														
Grippe														Tous les ans
Zona														

Annexe 4 : Caractéristiques des patients de l'étude PARADIGM⁶⁴

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline. [†]		
Characteristic	LCZ696 (N = 4187)	Enalapril (N = 4212)
Age — yr	63.8±11.5	63.8±11.3
Female sex — no. (%)	879 (21.0)	953 (22.6)
Race or ethnic group — no. (%) [‡]		
White	2763 (66.0)	2781 (66.0)
Black	213 (5.1)	215 (5.1)
Asian	759 (18.1)	750 (17.8)
Other	452 (10.8)	466 (11.1)
Region — no. (%)		
North America	310 (7.4)	292 (6.9)
Latin America	713 (17.0)	720 (17.1)
Western Europe and other [§]	1026 (24.5)	1025 (24.3)
Central Europe	1393 (33.3)	1433 (34.0)
Asia-Pacific	745 (17.8)	742 (17.6)
Systolic blood pressure — mm Hg	122±15	121±15
Heart rate — beats/min	72±12	73±12
Body-mass index	28.1±5.5	28.2±5.5
Serum creatinine — mg/dl	1.13±0.3	1.12±0.3
Clinical features of heart failure		
Ischemic cardiomyopathy — no. (%)	2506 (59.9)	2530 (60.1)
Left ventricular ejection fraction — %	29.6±6.1	29.4±6.3
Median B-type natriuretic peptide (IQR) — pg/ml	255 (155–474)	251 (153–465)
Median N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (IQR) — pg/ml	1631 (885–3154)	1594 (886–3305)
NYHA functional class — no. (%) [¶]		
I	180 (4.3)	209 (5.0)
II	2998 (71.6)	2921 (69.3)
III	969 (23.1)	1049 (24.9)
IV	33 (0.8)	27 (0.6)
Missing data	7 (0.2)	6 (0.1)
Medical history — no. (%)		
Hypertension	2969 (70.9)	2971 (70.5)
Diabetes	1451 (34.7)	1456 (34.6)
Atrial fibrillation	1517 (36.2)	1574 (37.4)
Hospitalization for heart failure	2607 (62.3)	2667 (63.3)
Myocardial infarction	1818 (43.4)	1816 (43.1)
Stroke	355 (8.5)	370 (8.8)
Pretrial use of ACE inhibitor	3266 (78.0)	3266 (77.5)
Pretrial use of ARB	929 (22.2)	963 (22.9)
Treatments at randomization — no. (%)		
Diuretic	3363 (80.3)	3375 (80.1)
Digitalis	1223 (29.2)	1316 (31.2)
Beta-blocker	3899 (93.1)	3912 (92.9)
Mineralocorticoid antagonist	2271 (54.2)	2400 (57.0)
Implantable cardioverter-defibrillator	623 (14.9)	620 (14.7)
Cardiac resynchronization therapy	292 (7.0)	282 (6.7)

Annexe 5 : Courbes de Kaplan-Meier concernant les critères d'évaluation⁶⁴

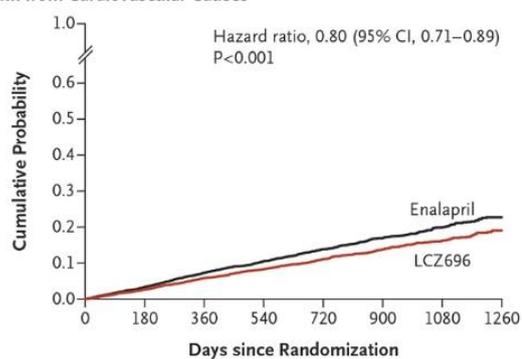
A Primary End Point



No. at Risk

LCZ696	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Enalapril	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236

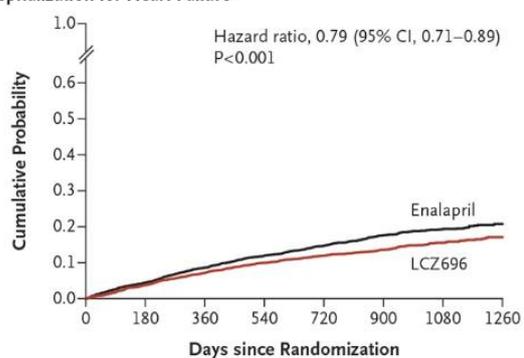
B Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

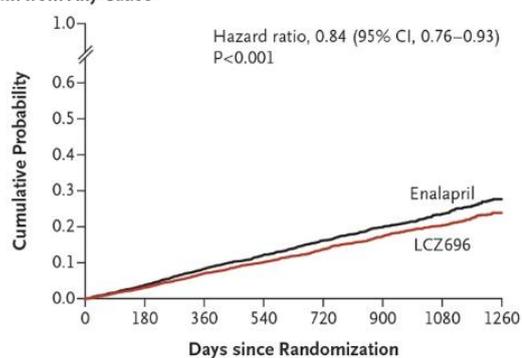
C Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk

LCZ696	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Enalapril	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236

D Death from Any Cause



No. at Risk

LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

Questionnaire d'évaluation de l'observance

ACCOMPAGNEMENT PHARMACEUTIQUE



Pensez à conserver ce document. Il est essentiel à l'attribution de votre rémunération.

Les questions qui suivent permettent d'évaluer le degré d'observance du traitement prescrit et ainsi de mieux identifier les contraintes liées au traitement afin de pouvoir en discuter avec votre patient.

Nom du patient : Date : ... / ... / ... **oui** **non**

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1 Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Compter un point par réponse notée « non » :

- bonne observance : score = 6
- faible observance : score 4 ou 5
- non-observance : score < = 3

Source : Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K. Évaluation de l'observance du traitement anti-hypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. Presse médicale. 2001 ; 30 : 1044-48.

06-2016-studio-graphique-2015195

BILAN DE MEDICATION



Nom : **Né(e) le :**
Prénom : **Age :**
Poids (kg) : **Sexe :** F M
Mode de vie : Seul(e) **Lieu de vie :** Domicile (habitation individuelle)
 Avec conjoint Domicile (habitation collective)
 Avec famille Foyer logement
 Autre: EHPAD
 Autre:
Date de l'entretien : **Contexte:** Sortie d'hospitalisation
 A la demande du médecin traitant
Visite : Bilan initial Doute sur l'observance
 Réévaluation n°..... Polymédication
 Autre :
Aides existantes :
Aide-ménagère Oui Non Ne sait pas
IDE Oui Non Ne sait pas
Kinésithérapeute Oui Non Ne sait pas
Portage des repas Oui Non Ne sait pas
Téléalarme Oui Non Ne sait pas
Autre Oui Non Ne sait pas
Précisez :

Nom et coordonnées du médecin traitant :

.....
.....

Nom et coordonnées du (des) médecin(s) spécialiste(s) :

.....
.....

Nom et coordonnées de l'infirmier(e) à domicile :

.....
.....

Nom et coordonnées de l'aidant principal :

.....
.....

Annexe 8 : Grille d'aide pour le recueil des pathologies du patient

Antécédents et Comorbidités

Pathologies cardiovasculaires :

HTA	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Hypercholestérolémie	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Fibrillation auriculaire ou flutter	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
IDM ou insuffisance coronarienne	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Insuffisance cardiaque	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Artériopathie des membres inférieurs	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
AVC avec ou sans séquelle	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Accident Ischémique Transitoire	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Diabète	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas

Pathologies psychiatriques :

Dépression	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Trouble bipolaire	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Trouble psychotique	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas

Pathologies neurologiques :

Maladie de Parkinson	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Epilepsie	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Démence	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas

Autres pathologies :

Insuffisance rénale	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Cancer en cours d'évolution	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Pathologie pulmonaire chronique	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Dysthyroïdie	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
UGD < 2 mois et/ou RGO symptomatique	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Ostéoporose fracturaire	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Maladie de système (Horton, PR, Goujerot)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas

Autres pathologies ? (précisez)

.....

Autres :

Chute au cours des 3 derniers mois	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Plainte du sommeil	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Somnolence en journée	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Perte de poids de + de 4.5 kg dans l'année	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Perte d'appétit	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Incontinence urinaire	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas

Annexe 9 : Tableau d'aide au recueil des traitements

Traitements médicamenteux

DCI / Dosage	Posologie Moment de prise		Indication	Date de début du traitement (jjmmaaaa)		Biologie ou éléments d'efficacité ou d'effets indésirables en lien avec le médicament
	OUI	NON		OUI	NON	
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						

Nombre de médicaments :

Annexe 10 : Support pour la vérification de l'observance du patient (1/3)

Allergies médicamenteuses : oui non ne sait pas

Si oui, précisez :

.....
.....

Vaccinations :

Etes-vous à jour des vaccinations suivantes ?

Grippe oui non ne sait pas

Tétanos oui non ne sait pas

Pneumocoque oui non ne sait pas

Gestion globale du traitement :

Utilisez-vous un pilulier ? oui non

Si oui, est-ce vous qui le préparez ? oui non

Allez-vous chercher vous-mêmes vos médicaments à la pharmacie ? oui non non applicable

Gérez-vous la prise de vos traitements seuls ? oui non non applicable

Prescription des médicaments :

Les horaires de prise de vos médicaments sont-ils adaptés à votre mode de vie ?

oui non ne sait pas

Si non, précisez :

.....
.....

Pensez-vous que vous prenez trop de médicaments ? oui non ne sait pas

Gestion du stock de médicaments :

Vous arrive-t-il de manquer de médicaments ? oui non ne sait pas

Avez-vous au contraire un stock de médicaments excédentaire ? oui non ne sait pas

Possédez-vous un stock de médicaments en commun avec vos proches ? oui non non applicable

Préparation et prise des médicaments :

Avez-vous des difficultés liées à la forme de certains de vos médicaments (comprimés à avaler, gouttes à compter ?) oui non ne sait pas

Si oui, quel(s) médicament(s) vous posent problème et pourquoi ?

.....
.....
.....

Si oui, ces difficultés sont-elles expliquées par

Un déficit moteur à la main prédominante oui non

Un déficit visuel retentissant sur la vie quotidienne oui non

Annexe 11 : Support pour la vérification de l'observance du patient (2/3)

Y-a-t-il des médicaments que vous écrasez ou des gélules que vous ouvrez ?

oui non non applicable

Si oui, le(s)quel(s) ?

.....
.....
.....

Vous arrive-t-il d'oublier de prendre vos médicaments ?

oui non non applicable

Si oui, lesquels et pourquoi ?

.....
.....
.....

Pendant les 2 dernières semaines, y a-t-il eu des jours où vous n'avez pas pris vos médicaments ?

oui non

Lorsque vous voyagez ou vous quittez votre domicile, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter vos médicaments ?

oui non

Avez-vous pris vos médicaments hier ?

oui non

Quand vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il d'arrêter de prendre vos médicaments ?

oui non

Si vous vous sentez plus mal en prenant vos médicaments, arrêtez-vous de les prendre ?

oui non

Avez-vous des difficultés pour vous rappeler qu'il faut prendre vos médicaments chaque jour ?

oui non

Utilité des médicaments :

Pensez-vous que certains de vos médicaments ne sont pas utiles ?

oui non ne sait pas

Si oui, le(s)quel(s) ?

.....
.....
.....

Effets secondaires :

Pensez-vous avoir déjà eu des effets secondaires suite à la prise de médicaments ?

oui non ne sait pas

Si oui, quel(s) effet(s) secondaire(s) avec quel(s) médicament(s) ?

.....
.....
.....

Annexe 12 : Support pour la vérification de l'observance du patient (3/3)

Suivi du traitement :

Si certains de vos médicaments nécessitent un suivi par prise de sang, rencontrez-vous des difficultés à la faire ? oui non non applicable

Si oui, le(s)quel(s) ?

.....
.....

Automédication :

Avez-vous parfois recours à la prise de médicaments sans prescription ? oui non ne sait pas

Si oui, le(s)quel(s) ?

.....
.....

Avez-vous déjà diminué ou augmenté les doses de certains médicaments de votre propre initiative ?

oui non ne sait pas

Si oui, le(s)quel(s) ?

.....
.....

Autre :

Avez-vous des besoins particuliers ou des interrogations concernant vos médicaments non abordés lors de cet entretien?

.....
.....

Perception du traitement :

Pensez-vous que les médicaments peuvent améliorer votre santé ? oui non non applicable

Interventions pharmaceutiques transmises au médecin généraliste

	<u>Interventions pharmaceutiques destinées au médecin</u>	<u>Interventions pharmaceutiques destinées au patient</u>	<u>IP acceptée par le médecin</u>	
			oui	non
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				

Annexe 14 : Support du bilan partagé de médication de Monsieur M

BILAN DE MEDICATION



Nom : [redacted]

Né(e) le : ...23/03/1924.

Prénom : [redacted]

Age : ...93 ans

Poids (kg) : ...75kg

Sexe : F M

Mode de vie : Seul(e)
 Avec conjoint
 Avec famille
 Autre:

Lieu de vie : Domicile (habitation individuelle)
 Domicile (habitation collective)
 Foyer logement
 EHPAD
 Autre:

Date de l'entretien : ...20/03/18...

Contexte: Sortie d'hospitalisation
 A la demande du médecin traitant
 Doute sur l'observance
 Polymédication
 Autre : ...Détection... CI.....

Visite : Bilan initial
 Réévaluation n°.....

Aides existantes :

Aide-ménagère	<input checked="" type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
IDE	<input checked="" type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Kinésithérapeute	<input checked="" type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Portage des repas	<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Téléalarme	<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Autre	<input checked="" type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas

Précisez : ...famille.....

Nom et coordonnées du médecin traitant (précisez la fréquence des consultations) :

Docteur [redacted]
 ([redacted])

Nom et coordonnées du (des) médecin(s) spécialiste(s) :

Cardiologue [redacted]
 ([redacted])

Nom et coordonnées de l'infirmier(e) à domicile :

[redacted]
 ([redacted])

Nom et coordonnées de l'aidant principal :

[redacted] (selle fille)

Mode de vie

Conduite automobile oui non

Activité physique oui non

Activités associatives oui non

Annexe 15 : Antécédents de Monsieur M

Antécédents et Comorbidités

Pathologies cardiovasculaires :

HTA	<input checked="" type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Hypercholestérolémie	<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Fibrillation atriale ou flutter	<input checked="" type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
IDM ou insuffisance coronarienne	<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Insuffisance cardiaque	<input checked="" type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Artériopathie des membres inférieurs	<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
AVC avec ou sans séquelle	<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Accident Ischémique Transitoire	<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Diabète	<input checked="" type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas

Pathologies psychiatriques :

Dépression	<input checked="" type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Trouble bipolaire	<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Trouble psychotique	<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas

Pathologies neurologiques :

Maladie de Parkinson	<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Epilepsie	<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Maladie d'Alzheimer ou apparentée	<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas

Autres pathologies :

Insuffisance rénale	<input checked="" type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas (Clairance NDSD = 43 ml/min)
Cancer en cours d'évolution	<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Pathologie pulmonaire chronique	<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Dysthyroïdie	<input checked="" type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas (Hypothyroïdie sous levothyronine)
UGD < 2 mois et/ou RGO symptomatique	<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Ostéoporose fracturaire ou avérée	<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Maladie de système (Horton, PR, Goujerot)	<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas

Autres pathologies ? (précisez)

..... Hypertension Artérielle Pulmonaire

Autres :

Chute au cours des 3 derniers mois	<input checked="" type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Plainte du sommeil	<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Somnolence en journée	<input checked="" type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Perte de poids (10%) dans l'année	<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Perte d'appétit	<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Incontinence urinaire	<input checked="" type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Plainte de mémoire	<input checked="" type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
Trouble de déglutition	<input checked="" type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas

Annexe 16 : Bilan biologique Monsieur M.

Examen de : ██████████
 Dossier N° : ██████████

NUMERATION DES PLAQUETTES 218 G/l (150-400)
(Cytométrie de flux, Beckman coulter)

BIOCHIMIE SANGUINE
 Une mesure des indices d'hémolyse, de lipémie et d'ictère a été pratiquée afin de prévenir toute interférence sur le résultat de vos analyses.

<p>UREE <small>(Spectrophotométrie, Uréase GLDH, Roche)</small></p>	<p>0.79 g/l 13.15 mmol/l</p>	<p><small>(0.17-0.49)</small> <small>(2.76-8.08)</small></p>	<p>15-01-2018 0.58</p>
<p>CREATININE <small>(Spectrophotométrie, Jaffé tamponné, Roche)</small></p>	<p>16.2 mg/l 143.4 µmol/l</p>	<p><small>(7.0-12.0)</small> <small>(61.9-106.2)</small></p>	<p>15-01-2018 14.6</p>
<p>CLAIRANCE MDRD <small>(Clairance créatinine calculée MDRD) Multiplier par 1.21 pour les sujets d'origine africaine Formule validée pour les patients entre 18 et 70 ans. A interpréter avec réserve au-delà de 70 ans et chez les patients présentant un poids extrême ou des reins</small></p>	<p>43 ml/min</p>	<p><small>(>60)</small></p>	<p>15-01-2018 46</p>

IONOGRAMME SANGUIN

<p>SODIUM <small>(ISE indirect, Roche)</small></p>	<p>144 mmol/l</p>	<p><small>(136-145)</small></p>	<p>15-01-2018 140</p>
<p>POTASSIUM K <small>(ISE indirect, Roche)</small></p>	<p>4.72 mmol/l</p>	<p><small>(3.40-4.50)</small></p>	<p>15-01-2018 5.27</p>
<p>CHLORE <small>(ISE indirect, Roche)</small></p>	<p>103.8 mmol/l</p>	<p><small>(98.0-107.0)</small></p>	<p>15-01-2018 100.1</p>
<p>CRP <small>(Spectrophotométrie, Immunoturbidimétrie latex, Roche)</small></p>	<p>11.1 mg/l</p>	<p><small>(<5.0)</small></p>	<p>15-01-2018 7.4</p>
<p>BNP : PEPTIDE NATRIURETIQUE TYPE <small>(Immunofluorescence, Tirage Bioche) Interprétation (HAS Juillet 2010) : Résultat inférieur à 100 pg/ml : probabilité minime de présenter une insuffisance cardiaque gauche décompensée. Une valeur supérieure permet d'évoquer une insuffisance cardiaque gauche décompensée, avec une valeur prédictive positive élevée lorsque le BNP est supérieur à 400 pg/ml.</small></p>	<p>1 210.0 pg/ml 142.6 pmol/mL</p>	<p><small>(<100.0)</small> <small>(<11.8)</small></p>	<p>15-01-2018 923.0</p>

Edition validée par : ██████████

Allergies médicamenteuses : oui non ne sait pas

Si oui, précisez :

.....

Vaccinations :

Etes-vous à jour des vaccinations suivantes ?

Grippe oui non ne sait pas

Tétanos oui non ne sait pas

Pneumocoque oui non ne sait pas

Gestion globale du traitement :

Utilisez-vous un pilulier ? oui non

Si oui, est-ce vous qui le préparez ? oui non (IDE)

Allez-vous chercher vous-mêmes vos médicaments à la pharmacie ? oui non non applicable

Gérez-vous la prise de vos traitements seuls ? oui non non applicable

Prescription des médicaments :

Les horaires de prise de vos médicaments sont-ils adaptés à votre mode de vie ?

oui non ne sait pas

Si non, précisez :

.....

Pensez-vous que vous prenez trop de médicaments ? oui non ne sait pas

Gestion du stock de médicaments (armoire à pharmacie) :

Vous arrive-t-il de manquer de médicaments ? oui non ne sait pas

Avez-vous au contraire un stock de médicaments excédentaire ? oui non ne sait pas

Possédez-vous un stock de médicaments en commun avec vos proches ? oui non non applicable

Préparation et prise des médicaments :

Avez-vous des difficultés liées à la forme de certains de vos médicaments (comprimés à avaler, gouttes à compter ?) oui non ne sait pas

Si oui, quel(s) médicament(s) vous posent problème et pourquoi ?

.....

Si oui, ces difficultés sont-elles expliquées par

Un déficit moteur à la main prédominante oui non

Un déficit visuel retentissant sur la vie quotidienne oui non

Des troubles de la déglutition oui non

Annexe 18 : Gestion / observance / difficultés vis-à-vis du traitement par Monsieur M 2/3

Y-a-t-il des médicaments que vous écrasez ou des gélules que vous ouvrez ?

oui non non applicable

Si oui, le(s)quel(s) ?

.....
.....
.....

Vous arrive-t-il d'oublier de prendre vos médicaments ?

oui non non applicable

Si oui, lesquels et dans quelles circonstances ?

..... *Quelques de l'aider*

Pendant les 2 dernières semaines, y a-t-il eu des jours où vous n'avez pas pris vos médicaments ?

oui non

Lorsque vous voyagez ou vous quittez votre domicile, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter vos médicaments ?

oui non

Avez-vous pris vos médicaments hier ?

oui non

Quand vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il d'arrêter de prendre vos médicaments ?

oui non

Si vous vous sentez plus mal en prenant vos médicaments, arrêtez-vous de les prendre ?

oui non

Avez-vous des difficultés pour vous rappeler qu'il faut prendre vos médicaments chaque jour ?

oui non

Utilité des médicaments :

Pensez-vous que certains de vos médicaments ne sont pas utiles ?

oui non ne sait pas

Si oui, le(s)quel(s) ?

.....
.....
.....

Savez-vous à quoi servent tous vos médicaments ?

oui non ne sait pas

(cf. tableau sur l'utilité des traitements prescrits)

- très peu -

Effets indésirables :

Pensez-vous avoir déjà eu des effets indésirables suite à la prise de médicaments ?

oui non ne sait pas

Si oui, quel(s) effet(s) indésirable(s) avec quel(s) médicament(s) ?

..... *Pas et mais JMR qui fluctue beaucoup*

Suivi du traitement :

Si certains de vos médicaments nécessitent un suivi par prise de sang, rencontrez-vous des difficultés à la faire ? oui non non applicable

Si oui, le(s)quel(s) ?

UNE chaque semaine

Automédication :

Avez-vous parfois recours à la prise de médicaments sans prescription ? oui non ne sait pas

De compléments alimentaires ? oui non ne sait pas

Si oui, le(s)quel(s) ?

Smecta, Imodium

Avez-vous déjà diminué ou augmenté les doses de certains médicaments de votre propre initiative ?

oui non ne sait pas

Si oui, le(s)quel(s) ?

Autre :

Avez-vous des besoins particuliers ou des interrogations concernant vos médicaments non abordés lors de cet entretien ?

(Perception du traitement)

Pensez-vous que vos médicaments améliorent votre santé ?

oui non non applicable

Annexe 20 : Les traitements de Monsieur M.

Traitements médicamenteux		DP Ouvert		OUI NON		Date de début du traitement (précisez la date ou supérieur à 4 mois)	Biologie ou éléments d'efficacité ou d'effets indésirables en lien avec le médicament
DCI / Dosage	OUI NON	Posologie Moment de prise	OUI NON	Indication	OUI NON		
¹ Furosemide 40		1/jour				> 4 mois	
² Amiodarone 200		5/jour / 7				> 4 mois	
³ Sitagliptine 100		1/jour				> 4 mois	
⁴ Escitalopram 5		1/jour				> 4 mois	
⁵ Levofloxac 50		1/jour				> 4 mois	
⁶ Tardyféon 80		1/jour				> 4 mois	
⁷ Lantus		8UI/jour				> 4 mois	
⁸ Previscan 20		1/4 par jour				> 4 mois	
⁹							
¹⁰							
¹¹							
¹²							
¹³							
¹⁴							

Nombre de médicaments :

Bibliographie

1. Maggioni Aldo P. *et al.* The real-world evidence of heart failure: findings from 41 413 patients of the ARNO database. *Eur. J. Heart Fail.* **18**, 402–410 (2016).
2. L'insuffisance cardiaque / Maladies cardio-neuro-vasculaires / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil. Available at: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/L-insuffisance-cardiaque>. (Accessed: 18th March 2018)
3. Bui, A. L., Horwich, T. B. & Fonarow, G. C. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.* **8**, 30–41 (2011).
4. Heeringa, J. *et al.* Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur. Heart J.* **27**, 949–953 (2006).
5. Ponikowski, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failureThe Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* **37**, 2129–2200 (2016).
6. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey - van Deursen - 2014 - European Journal of Heart Failure - Wiley Online Library. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejhf.30>. (Accessed: 30th March 2018)
7. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Available at: http://invs.santepubliquefrance.fr//beh/2014/9-10/2014_9-10_3.html. (Accessed: 30th March 2018)
8. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Available at: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2014/26/2014_26_1.html. (Accessed: 30th March 2018)
9. Pocock, S. J. *et al.* Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur. Heart J.* **34**, 1404–1413 (2013).
10. Sherwood, L. *Physiologie humaine*. (De Boeck Supérieur, 2015).
11. FEDECARDIO | Le fonctionnement du cœur. <https://www.fedecardio.org> Available at: <https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Le-coeur/le-fonctionnement-du-coeur>. (Accessed: 6th April 2018)
12. Kemp, C. D. & Conte, J. V. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc. Pathol.* **21**, 365–371 (2012).
13. Cardiologie. *iPublishcentral* Available at: <https://www-elsevierelibrary-fr.doc-distant.univ-lille2.fr/epubreader/cardiologie66693>. (Accessed: 8th April 2018)

14. Classes of Heart Failure. Available at:
http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp#.WsoNyJc6-Uk. (Accessed: 8th April 2018)
15. Yancy, C. W. *et al.* 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, e147–e239 (2013).
16. Ziaeeian, B. & Fonarow, G. C. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.* **13**, 368–378 (2016).
17. Hawkins, N. M. *et al.* Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur. J. Heart Fail.* **11**, 130–139 (2009).
18. Les cardiopathies ischémiques / Maladies cardio-neuro-vasculaires / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil. Available at:
<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques>. (Accessed: 13th April 2018)
19. How High Blood Pressure Can Lead to Heart Failure. Available at:
http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HighBloodPressure/LearnHowHBPHarmsYourHealth/How-High-Blood-Pressure-Can-Lead-to-Heart-Failure_UCM_490534_Article.jsp#.WtCZEZc6-Um. (Accessed: 13th April 2018)
20. McMurray, J. J. HEART FAILURE: Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* **83**, 596–602 (2000).
21. van der Bom, T. *et al.* The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat. Rev. Cardiol.* **8**, 50–60 (2011).
22. Vitamine B1 (thiamine) - EurekaSanté par VIDAL. *EurekaSanté* Available at:
<https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b1-thiamine.html>. (Accessed: 13th April 2018)
23. Cardiomyopathie hypertrophique. *Institut de Cardiologie de Montréal* Available at:
<https://www.icm-mhi.org/fr/soins-et-services/maladies-cardiovasculaires/cardiomyopathie-hypertrophique>. (Accessed: 13th April 2018)
24. Potier, A. *et al.* Insuffisance cardiaque et chimiothérapie. *Arch. Mal. Coeur Vaiss. - Prat.* **2016**, 3–8 (2016).
25. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study | The BMJ. Available at: <https://www.bmj.com/doc-distant.univ-lille2.fr/content/354/bmj.i4857.long>. (Accessed: 1st July 2018)
26. Anti-inflammatoires : la commercialisation du nimésulide (Nexen° ou autre) a enfin cessé en France. Available at:
<http://www.prescrire.org/fr/3/31/49147/0/NewsDetails.aspx>. (Accessed: 5th April 2019)

27. VIDAL - AINS : léger surrisque d'insuffisance cardiaque variable selon les molécules - Actualités. Available at: https://www.vidal.fr/actualites/20206/ains_leger_surrisque_d_insuffisance_cardiaque_variable_selon_les_molecules/. (Accessed: 1st July 2018)
28. Haute Autorité de Santé - Guide parcours de soins insuffisance cardiaque. Available at: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1242988/fr/guide-parcours-de-soins-insuffisance-cardiaque. (Accessed: 14th March 2018)
29. FEDECARDIO | Maîtriser son taux de cholestérol. <https://www.fedecardio.org> Available at: <https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Reduire-le-risque-cardio-vasculaire/maitriser-son-taux-de-cholesterol>. (Accessed: 19th July 2018)
30. FEDECARDIO | L'insuffisance cardiaque les traitements. <https://www.fedecardio.org> Available at: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-traitements-des-maladies-cardio-vasculaires/linsuffisance-cardiaque-les-traitements>. (Accessed: 19th July 2018)
31. Traitement. Available at: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/insuffisance-cardiaque/traitement>. (Accessed: 19th July 2018)
32. Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses - Mise au point (actualisée) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Available at: <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Recommandations-Medicaments/Douleur/Prise-en-charge-des-douleurs-de-l-adulte-moderees-a-intenses-Mise-au-point-actualisee>. (Accessed: 19th July 2018)
33. FEDECARDIO | Réadaptation cardiaque Phase 1. <https://www.fedecardio.org> Available at: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Vivre-avec-la-maladie/la-readaptation-cardiaque-phase-1>. (Accessed: 19th July 2018)
34. FEDECARDIO | Réadaptation cardiaque Phase 2. <https://www.fedecardio.org> Available at: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Vivre-avec-la-maladie/la-readaptation-cardiaque-phase-2>. (Accessed: 19th July 2018)
35. FEDECARDIO | Réadaptation cardiaque Phase 3. <https://www.fedecardio.org> Available at: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Vivre-avec-la-maladie/la-readaptation-cardiaque-phase-3>. (Accessed: 19th July 2018)
36. Garg, R. & Yusuf, S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* **273**, 1450–1456 (1995).
37. SOLVD Investigators *et al.* Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* **325**, 293–302 (1991).
38. VIDAL - Insuffisance cardiaque chronique - Prise en charge. Available at: https://www.vidal.fr/recommandations/1584/insuffisance_cardiaque_chronique/pri se_en_charge/. (Accessed: 1st August 2018)
39. Cohen-Solal, A., Bouvier, E. & Bourgoin, P. Bêtabloquants et insuffisance cardiaque. 8

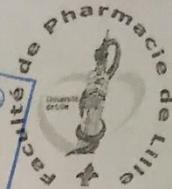
40. Packer, M. *et al.* The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **334**, 1349–1355 (1996).
41. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet* **353**, 9–13 (1999).
42. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *The Lancet* **353**, 2001–2007 (1999).
43. Flather, M. D. *et al.* Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.* **26**, 215–225 (2005).
44. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis | The BMJ. Available at: <https://www.bmj.com/content/353/bmj.i1855>. (Accessed: 1st August 2018)
45. Insuffisance cardiaque : confirmation de l'intérêt des bêtabloquants, quel que soit l'âge ou le sexe. VIDAL Available at: https://www.vidal.fr/actualites/19659/insuffisance_cardiaque_confirmation_de_l_interet_des_betabloquants_quel_que_soit_l_age_ou_le_sexe/. (Accessed: 1st August 2018)
46. Granger, C. B. *et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet Lond. Engl.* **362**, 772–776 (2003).
47. Médicaments antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine : rappels des précautions d'emploi et des règles de bon usage - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Available at: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-antihypertenseurs-agissant-sur-le-systeme-renine-angiotensine-rappels-des-precautions-d-emploi-et-des-regles-de-bon-usage-Point-d-information>. (Accessed: 1st August 2018)
48. Diuretic Treatment in Heart Failure | NEJM. Available at: <https://www.nejm.org.doc-distant.univ-lille2.fr/doi/full/10.1056/NEJMra1703100>. (Accessed: 5th August 2018)
49. FUROSÉMIDE ZENTIVA - EurekaSanté par VIDAL. Available at: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gf490011-FUROSEMIDE-ZENTIVA.html>. (Accessed: 5th August 2018)
50. VIDAL - Ivabradine. Available at: <https://www.vidal.fr/substances/22788/ivabradine/>. (Accessed: 5th August 2018)
51. PROCORALAN - EurekaSanté par VIDAL. Available at: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp4021-PROCORALAN.html>. (Accessed: 5th August 2018)

52. VIDAL - Digoxine. Available at: <https://www.vidal.fr/substances/3750/digoxine/>. (Accessed: 5th August 2018)
53. Ouyang, A.-J. *et al.* Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* **115**, 901–906 (2015).
54. Ziff, O. J. *et al.* Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* **351**, h4451 (2015).
55. Goldstein, R. E., Boccuzzi, S. J., Cruess, D. & Nattel, S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* **83**, 52–60 (1991).
56. Stimulateurs et défibrillateurs implantables - EurekaSanté par VIDAL. *EurekaSanté* Available at: <https://eukasante.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/troubles-rythme-cardiaque.html>. (Accessed: 12th August 2018)
57. Notre documentation | Fédération Française de Cardiologie. Available at: <https://www.fedecardio.org/notre-documentation>. (Accessed: 12th August 2018)
58. The Subcutaneous Defibrillator: A Review of the Literature - ScienceDirect. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109714003295?via%3Dihub>. (Accessed: 4th September 2018)
59. Fiche info - ENTRESTO 97 mg/103 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. Available at: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65849001>. (Accessed: 30th September 2018)
60. ENTRESTO (sacubitril, valsartan) : nouvelle association fixe dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. *VIDAL* Available at: https://www.vidal.fr/actualites/19041/entresto_sacubitril_valsartan_nouvelle_association_fixe_dans_le_traitement_de_l_insuffisance_cardiaque_chronique/. (Accessed: 11th September 2018)
61. Dargad, R. R., Prajapati, M. R., Dargad, R. R. & Parekh, J. D. Sacubitril/valsartan: A novel angiotensin receptor-nepilysin inhibitor. *Indian Heart J.* **70**, S102–S110 (2018).
62. Entresto arrive en ville. *Le Quotidien du Pharmacien* Available at: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2018/10/12/entresto-arrive-en-ville_274472. (Accessed: 11th December 2018)
63. *Arrêté du 8 octobre 2018 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.*
64. McMurray, J. J. V. *et al.* Angiotensin–Nepilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **371**, 993–1004 (2014).
65. Stratégies 2017 du service de médecine de premier recours à Genève aux HUG. Available at: <https://www.hug-ge.ch/medecine-premier-recours/strategies-2017>. (Accessed: 30th September 2018)

66. Haute Autorité de Santé - ENTRESTO (sacubitril / valsartan), antagoniste de l'angiotensine II en association à un inhibiteur de l'endopeptidase neutre. Available at: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2632556/fr/entresto-sacubitril/-valsartan-antagoniste-de-l-angiotensine-ii-en-association-a-un-inhibiteur-de-l-endopeptidase-neutre. (Accessed: 11th September 2018)
67. Haute Autorité de Santé - ENTRESTO. Available at: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2740901/fr/entresto. (Accessed: 20th March 2019)
68. Senni, M. *et al.* Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur. J. Heart Fail.* **18**, 1193–1202 (2016).
69. Entresto | European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entresto#product-information-section>. (Accessed: 20th November 2018)
70. Pascual-Figal, D. *et al.* Rationale and design of TRANSITION: a randomized trial of pre-discharge vs. post-discharge initiation of sacubitril/valsartan. *ESC Heart Fail.* **5**, 327–336 (2018).
71. Novartis announces new data that show Entresto® (sacubitril/valsartan) can be initiated early & safely in hospitalized patients after an acute heart failure episode. *Novartis* Available at: [/Novartis-announces-new-data-that-show-Entresto-sacubitril/valsartan-can-be-initiated-early-%26-safely-in-hospitalized-patients-after-an-acute-heart-failure-episode](#). (Accessed: 20th November 2018)
72. Martens, P., Beliën, H., Dupont, M. & Mullens, W. Insights into implementation of sacubitril/valsartan into clinical practice. *ESC Heart Fail.* **5**, 275–283 (2018).
73. VIDAL - ENTRESTO 24 mg/26 mg cp pellic - Pharmacocinétique. Available at: <https://www.vidal.fr/Medicament/entresto-164457-pharmacocinetique.htm>. (Accessed: 4th December 2018)
74. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* (2019). doi:10.1056/NEJMx190009
75. Mémo SFPC Bilan partagé de médication. Available at: <http://sfpc.eu/fr/actualites/431-memo-sfpc-bilan-partage-de-medication.html>. (Accessed: 12th December 2018)
76. Bilans partagés de médication, c'est parti ! - Communications - Ordre National des Pharmaciens. Available at: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Bilans-partages-de-medication-c-est-parti>. (Accessed: 12th December 2018)
77. Haute Autorité de Santé - Avis n°2017.0082/AC/SA3P du 4 octobre 2017 du collège de la Haute Autorité de santé relatif aux supports d'accompagnement des patients âgés polymédiqués par les pharmaciens d'officine - le bilan de médication, convention entre l'UNCAM et les syndicats d'officinaux. Available at: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2797383/fr/avis-n2017-0082/ac/sa3p-du-4-octobre-2017-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-aux-supports-d-accompagnement-des-patients-ages-polymediques-par-les-pharmaciens-d

officine-le-bilan-de-medication-convention-entre-l-uncam-et-les-syndicats-d-officinaux. (Accessed: 12th December 2018)

78. Rolland, Y. *et al.* [Frailty in older population: a brief position paper from the French society of geriatrics and gerontology]. *Geriatr. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* **9**, 387–390 (2011).
79. Haute Autorité de Santé - Comment repérer la fragilité en soins ambulatoires ? Available at: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1602970/fr/comment-reperer-la-fragilite-en-soins-ambulatoires. (Accessed: 22nd December 2018)
80. Haute Autorité de Santé - Patient âgé polypathologique : une fiche pour guider la prise en charge. Available at: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2565827/fr/patient-age-polypathologique-une-fiche-pour-guider-la-prise-en-charge. (Accessed: 22nd December 2018)
81. Pharmacocinétique chez le sujet âgé - EM|consulte. Available at: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/144657>. (Accessed: 22nd December 2018)
82. Guide d'accompagnement des patients | USPO. Available at: <https://www.uspo.fr/guide-daccompagnement-des-patients/>. (Accessed: 30th December 2018)
83. Clinical Practice Guidelines at ESC Congress 2012. Available at: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-Congress-presence/Clinical-Practice-Guidelines-at-ESC-Congress-2012>. (Accessed: 9th January 2019)
84. Hypertension pulmonaire : définition, diagnostic et nouvelle classification - EM|consulte. Available at: <https://www.em-consulte.com/en/article/922211>. (Accessed: 9th January 2019)
85. Dr Annika Dinis : « Le bilan partagé de médication est désormais accessible en ligne » | ameli.fr | Pharmacien. Available at: <https://www.ameli.fr/pharmacien/actualites/dr-annika-dinis-le-bilan-partage-de-medication-est-desormais-accessible-en-ligne>. (Accessed: 8th March 2019)
86. Vaccins à faire. Available at: [https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/Vaccins-a-faire#section1?xtor=SEC-39-GOO-\[Calendrier_Vaccinal\]--S-\[%2Bcalendrier%20%2Bvaccinal\]&gclid=EAlaIQobChMIqZP-iJOR4QIVT0PTCh3sWAhTEAAYASAAEgII-vD_BwE](https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/Vaccins-a-faire#section1?xtor=SEC-39-GOO-[Calendrier_Vaccinal]--S-[%2Bcalendrier%20%2Bvaccinal]&gclid=EAlaIQobChMIqZP-iJOR4QIVT0PTCh3sWAhTEAAYASAAEgII-vD_BwE). (Accessed: 20th March 2019)
87. Grille d'entretien du Bilan de medication. Available at: <http://sfpc.eu/fr/actualites/450-grille-d-entretien-du-bilan-de-medication.html>. (Accessed: 30th December 2018)



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : Bicla Germain INE : 090406696C

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 19 / 09 / 2019 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Curie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : Dine

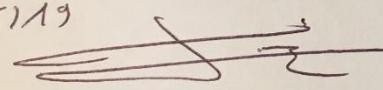
Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 27/5/19

Signature: 

Avis du président du jury

Nom : Gressier

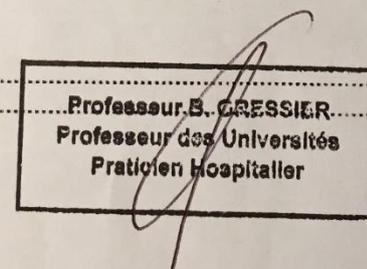
Prénom : Bernard

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 27/05/2019

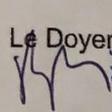
Signature: 

Professeur B. GRESSIER
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable


Le Doyen
B. DÉCAUDIN


Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018 / 2019

Nom : BIERLA
Prénom : Germain

Titre de la thèse : L'Insuffisance cardiaque chronique, nouvelles thérapies et rôle du pharmacien d'officine

Mots-clés : Insuffisance cardiaque chronique ; Stratégie thérapeutique ; Entresto® ; Inhibiteur de la néprilysine ; Pharmacien ; Bilan partagé de médication ;

Résumé : L'insuffisance cardiaque chronique est une pathologie fréquente mais peu connue du grand public alors qu'il s'agit de la première cause d'hospitalisation chez les plus de 65 ans. D'étiologies diverses, sa prise en charge n'a que peu changé ces dernières années jusqu'à l'arrivée de l'Entresto®. Ce dernier est le premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique utilisable dans l'insuffisance cardiaque chronique, les inhibiteurs de la néprilysine. Il vient bousculer la stratégie thérapeutique mise en place autour de cette pathologie avec d'excellents résultats cliniques.

Cette spécialité étant arrivée en pharmacie de ville en Octobre 2018, le pharmacien se doit de pouvoir accompagner ses patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique.

Le bilan partagé de médication se présente alors comme un nouvel outil à disposition du pharmacien d'officine afin d'assurer un meilleur suivi des patients polymédiqués et plus particulièrement dans ce travail de son utilisation chez un patient souffrant d'insuffisance cardiaque chronique.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER, Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Professeur Thierry DINE, Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Haubourdin

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur Bertrand HAVET, Docteur en Pharmacie, Aire-sur-la-Lys