

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

**Soutenue publiquement le 29 Novembre 2019
Par Melle Audrey VANDENBROERE**

**Insuffisance cardiaque chronique : traitements actuels et innovations
médicamenteuses.**

Membres du jury :

Président : M. Thierry Dine, Professeur des Universités - Pharmacien praticien hospitalier; Université de Lille, CH de Loos-Haubourdin.

Directeur, conseiller de thèse : M. Nicolas Simon, Professeur des Universités - Pharmacien praticien hospitalier; Université de Lille, CHU de Lille.

Assesseur(s) : Me Marie-Christine Lagon, Pharmacien d'officine, Grande-Synthe



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 FRANJIE
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	El 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

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

Remerciements

Je souhaite remercier en premier lieu mon directeur de thèse, M. Nicolas Simon, Maître de conférences et praticien hospitalier au Laboratoire de Pharmacie Galénique au sein de la Faculté de Pharmacie de Lille, pour m'avoir aidée à rédiger cette thèse, m'avoir conseillée et relue.

Je souhaite remercier également mon père, Bernard Vandebroere, Docteur en Oto-rhino-Laryngologie exerçant à Dunkerque, pour m'avoir encouragée dans l'aboutissement de ce travail mais aussi dans toutes les démarches que j'entreprends dans ma vie.

J'adresse de chaleureux remerciements à M. Tanguy Dubois, ingénieur ICAM, pour son aide et son soutien au quotidien.

Je remercie également mes frères, ma tante et mes grands-parents qui m'ont toujours encouragée dans toutes mes démarches.

Enfin, je souhaite dédier cette thèse à ma défunte mère, Anne Vandebroere, Docteur en Dermatologie, qui m'a toujours poussée à donner le meilleur de moi-même et qui, j'en suis convaincue, est fière de ce que je suis devenue et de ce que j'ai accompli.

Liste des abréviations

AINS	Anti-Inflammatoire(s) Non Stéroïdien(s)
ARA2	Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2
ARB	Bloqueurs du récepteur à l'angiotensine
BNP	Peptide natriurétique de type B
CRT	Thérapie par resynchronisation cardiaque
DAI	Défibrillateur automatique implantable
DC	Débit Cardiaque
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
HFrEF	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée
H-ISDN	Hydralazine et dinitrate d'isosorbide
HR	Fréquence Cardiaque
HTA	Hypertension artérielle
IC	Insuffisance Cardiaque
ICC	Insuffisance Cardiaque Chronique
ICD	Défibrillateur automatique implantable
IDM	Infarctus du myocarde
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
InVS	Institut de Veille Sanitaire
LBBB	Bloc de branche gauche
LVAD	Dispositif d'assistance ventriculaire gauche
MR	Récepteur aux minéralocorticoïdes
NT-Pro BNP	Précurseur-peptide natriurétique de Type B
NYHA	New York Heart Association
OMT	Thérapie médicale optimisée
VF	Fibrillation ventriculaire
VT	Tachycardie ventriculaire
VTD	Volume télédiastolique
VTS	Volume télésystolique

Plan

REMERCIEMENTS	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
PLAN	10
INTRODUCTION	12
I QU'EST-CE QUE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE ?	13
A. Définition	13
1. Qu'est-ce que l'insuffisance cardiaque ?	13
i. Le cœur sain : rappels physiologiques	13
ii. Insuffisance cardiaque	15
2. Types d'insuffisance cardiaque	16
3. Mécanismes compensateurs	16
B. Epidémiologie	17
C. Causes	19
1. Cardiovasculaires	19
2. Autres causes	20
D. Symptômes de l'insuffisance cardiaque chronique	21
1. Symptômes respiratoires	21
2. Autres symptômes fonctionnels	22
3. Symptômes physiques	22
E. Facteurs de risque et aggravants	23
F. Evolution, complications et pronostic	24
G. Principales méthodes de diagnostic	26
1. Electrocardiogramme (ECG)	27
2. Diagnostic biologique : dosage des peptides natriurétiques	27
3. Echocardiographie transthoracique	28
4. Radiographie du thorax	29
H. Le parcours de soins du patient	30
1. Quand évoquer un diagnostic d'insuffisance cardiaque ?	30
2. Le diagnostic du patient	31
i. Première étape, le bilan clinique	31
ii. Préciser le type d'IC	31
iii. Rechercher des maladies ayant déclenché ou favorisé l'IC	32
iv. Annonce du diagnostic et de ses répercussions	32
v. Evaluation des besoins du patient	32
vi. Modalités de suivi du patient	33
II PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE	34
A. Traitement non pharmacologique : les règles hygiéno-diététiques et l'éducation thérapeutique	35
1. Règles hygiéno-diététiques	35

2.	Education thérapeutique du patient (ETP)	36
B.	Stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée	36
1.	Algorithme décisionnel	36
2.	Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone	39
3.	Les β -Bloquants	40
4.	Les diurétiques	40
5.	L'ivabradine	41
6.	La combinaison Sacubitril et Valsartan	41
7.	La digoxine	42
8.	Autres : Inhibiteurs calciques, amiodarone et antiagrégants plaquettaires, anticoagulants	44
9.	Dispositifs médicaux implantables actifs	45
i.	La resynchronisation biventriculaire	45
ii.	Les défibrillateurs automatiques implantables (DAI)	45
10.	Traitement chirurgical	46
11.	Suivi du patient atteint d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée	46
C.	Prise en charge de l'insuffisance cardiaque à FE préservée	49
1.	Traitement pharmacologique	49
i.	Traitement symptomatique	49
ii.	Traitement des causes	49
iii.	Traitement des facteurs déclenchants	50
2.	Suivi du patient	51
III	INNOVATIONS DANS LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE	52
A.	Combinaison sacubitril/valsartan : perspectives d'avenir	52
B.	CXL-1427	53
C.	Omecamtiv mecarbil	54
D.	Vericiguat	55
E.	RT100	56
	DISCUSSION	58
	CONCLUSION	60
	REFERENCES	61

Introduction

L'insuffisance cardiaque chronique est une pathologie d'apparition progressive, fréquente et grave qui touche, en France, 2,3% de la population adulte et 1,8% de la population française soit environ 1 130 000 personnes (intervalle de confiance à 95% : 1 039 000 – 1 224 000 patients) et a été, en 2013, la cause de 70 213 décès ^[1]. Elle est généralement la conséquence de maladies cardiovasculaires ou respiratoires. Cette pathologie, qui est définie comme étant l'incapacité du cœur à perfuser correctement les organes périphériques en sang oxygéné, est prise en charge par des règles hygiéno-diététiques complétées de traitements médicamenteux et/ou de dispositifs médicaux implantables comme le pacemaker selon les cas.

Selon l'Institut de Veille Sanitaire (InVS)^[1], plus de la moitié des adultes souffrant d'insuffisance cardiaque chronique (ICC) se disent en « mauvaise santé » ou en « très mauvaise santé ». De plus, cette cardiopathie affecte la qualité de vie en limitant les actes de la vie quotidienne. Elle a par ailleurs un fort retentissement sur la vie professionnelle et personnelle. L'ICC est donc une pathologie invalidante et dont le traitement ne permet pas totalement d'améliorer la qualité de vie des patients.

La Société Européenne de Cardiologie^[2] indique que la prévalence de l'insuffisance cardiaque chronique dans la population générale est de 1 à 2% et augmente avec l'âge. Celle-ci est en constante croissance du fait du vieillissement de la population générale, d'un meilleur dépistage et un meilleur traitement des facteurs de risques cardiovasculaires. Toutefois, la prise en charge thérapeutique pourrait être encore optimisée.

Dans ce manuscrit, nous traiterons de l'ICC. Nous ne traiterons donc pas l'insuffisance cardiaque dite aiguë. Ensuite, nous présenterons les traitements médicamenteux disponibles ainsi que la stratégie thérapeutique recommandée en fonction du type d'insuffisance cardiaque. La population de patient atteinte d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection intermédiaire étant récemment décrite et pour laquelle peu de données physiopathologiques et thérapeutiques sont disponibles, nous n'aborderons cette catégorie de patients que d'un point de vue thérapeutique.

Enfin, nous traiterons des innovations dans ce domaine avec les médicaments récemment mis sur le marché et les thérapies en cours de développement clinique.

I Qu'est-ce que l'insuffisance cardiaque chronique ?

A. Définition

Pour définir l'insuffisance cardiaque, nous allons tout d'abord décrire le fonctionnement d'un cœur sain puis d'un cœur atteint de cette pathologie pour comprendre les mécanismes physiopathologiques. Ensuite, nous nous intéresserons à l'épidémiologie, aux étiologies, à ses symptômes, aux facteurs de risques et à l'évolution de cette maladie. Enfin, nous détaillerons les méthodes de diagnostic employées et le parcours de santé du patient.

1. Qu'est-ce que l'insuffisance cardiaque ?

i. Le cœur sain : rappels physiologiques

Le cœur est une pompe à double circuits fermés ayant pour rôle de perfuser correctement les organes. On distingue la circulation pulmonaire (aussi appelée petite circulation) impliquant le cœur droit, les artères et les veines pulmonaires ainsi que les poumons. Le second circuit est la circulation systémique (aussi appelée grande circulation) impliquant le cœur gauche, l'aorte et le système veineux cave.

Le cycle cardiaque se compose de 3 étapes (illustré par la figure 1) :

- **La diastole générale** caractérisée par le remplissage des oreillettes de manière passive par le biais des veines et le remplissage des ventricules.
- **La systole auriculaire** : les oreillettes se contractent pour envoyer le sang aux ventricules à travers les valves tricuspide (cœur droit), mitrale (cœur gauche).
- **La systole ventriculaire** : les ventricules se contractent pour envoyer le sang dans les artères par le biais de la valve artérielle et sigmoïde.

La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) représente le pourcentage de sang contenu dans le ventricule gauche qui est expulsé lors de la systole. La fraction d'éjection est le rapport du volume ventriculaire maximal en fin de diastole (aussi

appelé volume télédiastolique ou VES ou VTD) et du volume ventriculaire minimal en fin de systole (aussi appelé volume télésystolique ou VTS).

Cette fraction d'éjection est en lien avec le débit cardiaque (DC) qui est le produit du VES et de la fréquence cardiaque (FC), comme nous pouvons le voir avec les équations ci-dessous :

$$DC = VES \times FC$$

Équation 1

$$FEVG = \frac{VTD - VTS}{VTD}$$

Équation 2

La valeur physiologique de la FEVG est d'environ 60%. De plus, le débit cardiaque normal chez l'adulte est de 6L de sang/min.

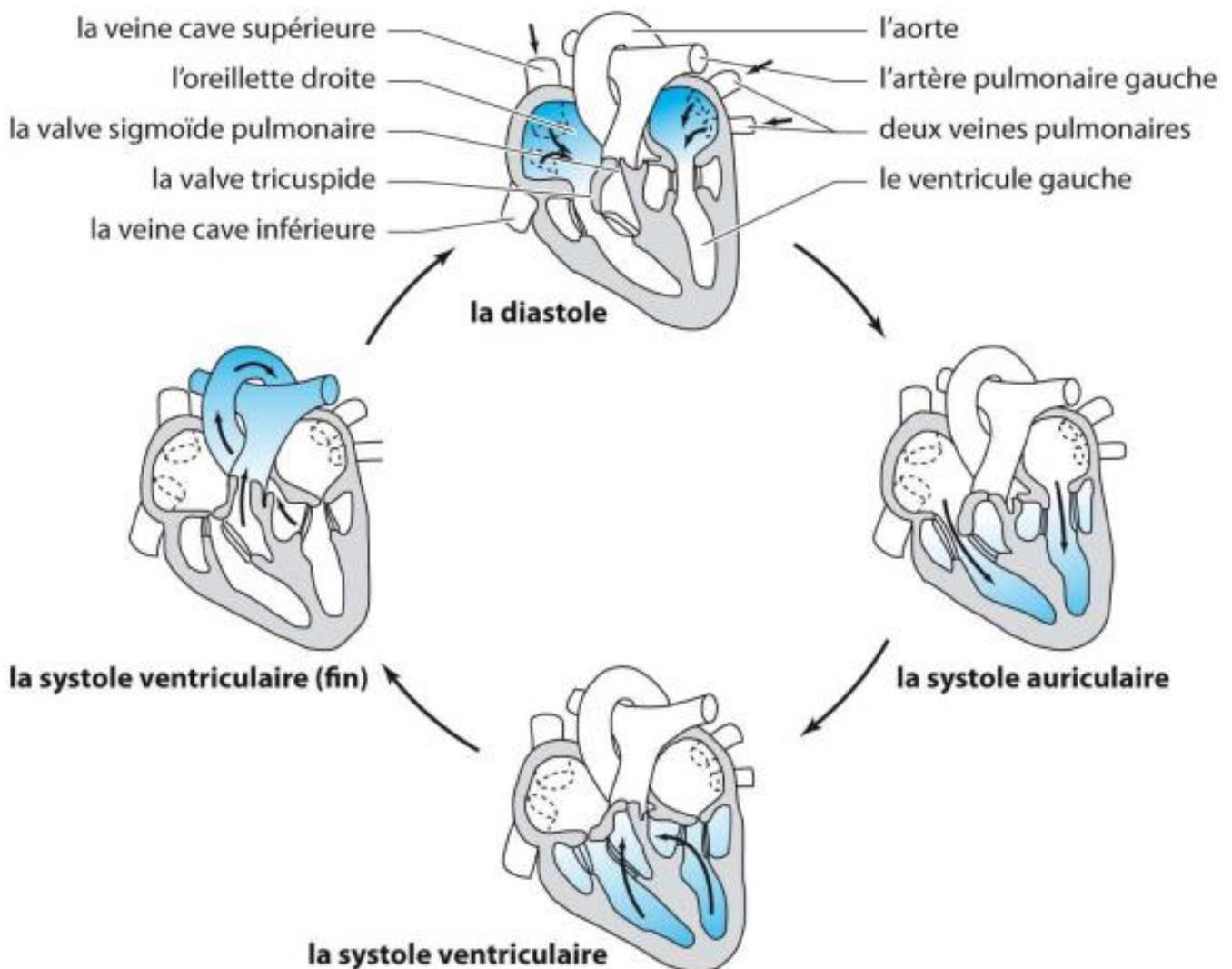


Figure 1: Description du cycle cardiaque : diastole, systole auriculaire et systole ventriculaire [3]

ii. Insuffisance cardiaque

La Société Européenne de Cardiologie (ESC) définit, dans ses recommandations publiées en 2016^[2], l'insuffisance cardiaque comme « un syndrome clinique caractérisé par des symptômes typiques (par exemple essoufflement, gonflement de la cheville) qui peuvent être accompagnés de signes associés (par exemple une pression veineuse jugulaire élevée, des craquements pulmonaires et un œdème périphérique), provoqués par une anomalie cardiaque structurelle et / ou fonctionnelle une diminution du débit cardiaque et / ou des pressions intracardiaques élevées au repos ou pendant le stress. On distingue l'insuffisance cardiaque chronique de l'insuffisance cardiaque aiguë, est définie comme « l'apparition rapide de symptômes et de signes en rapport avec une altération de la fonction de la pompe cardiaque »^[4].

Il peut s'agir parfois d'une pathologie *de novo* chez un patient sans cardiopathie connue ; d'autres fois, c'est l'aggravation des symptômes chez un patient qui est porteur d'une cardiopathie connue ». Les symptômes décrits selon la même source sont :

- Une détresse respiratoire aiguë liée à l'inondation alvéolaire due à une augmentation très importante de la pression capillaire,
- Une anxiété,
- Une cyanose,
- Une toux,
- Un grésillement laryngé.

On parle d'ICC en dehors d'épisodes d'insuffisance cardiaque aiguë, aussi appelée décompensation cardiaque, source d'hospitalisations.

L'insuffisance cardiaque chronique est définie comme « l'état du patient en dehors d'une décompensation aiguë. Le patient est ambulatoire (n'est plus hospitalisé), il garde une gêne fonctionnelle plus ou moins importante en fonction de la gravité de sa maladie, et suit le traitement prescrit. »^[4]

Cependant, il se peut que cette maladie soit asymptomatique et peut être la cause d'un diagnostic tardif et donc d'un risque plus élevé de mortalité.

2. Types d'insuffisance cardiaque

Ainsi, l'ESC^[2] distingue deux types d'ICC :

- Insuffisance cardiaque gauche : la plus fréquent ; les fluides s'accumulent dans les tissus et provoquent des difficultés respiratoires.
- Insuffisance cardiaque droite : cette fois-ci, les fluides s'accumulent au niveau des jambes et chevilles provoquant des œdèmes.

3. Mécanismes compensateurs

Dans l'insuffisance cardiaque, le cœur n'arrive pas à pomper suffisamment de sang pour perfuser correctement les organes. Ainsi, l'organisme va essayer de compenser cette perte de débit sanguin en mettant en jeu des mécanismes compensateurs.

Ces mécanismes sont bénéfiques à court terme mais délétères à long terme car ils augmentent le travail cardiaque ainsi que sa consommation en oxygène.

Les mécanismes compensateurs mis en jeu sont :

- **Mécanisme de Starling** : Ce mécanisme est lié à l'augmentation du volume d'éjection du cœur lorsque que son volume augmente aussi.
- **Augmentation de la post-charge** : à cause de la vasoconstriction périphérique excessive artérielle.
- **Mécanismes compensateurs hormonaux** avec la sollicitation excessive du système adrénergique et rénine-angiotensine-aldostérone. En effet, le système sympatho-adrénergique a un effet inotrope positif et chronotrope positif aboutissant à une tachycardie afin de maintenir le débit cardiaque. Ensuite, le système rénine-angiotensine-aldostérone participe lui, au remodelage cardiaque et a pour effet une vasoconstriction. Ce mécanisme compensateur est surtout activé lors de phases aiguës d'IC.
- **Mécanismes vasodilatateurs** :
 - Le facteur atrial natriurétique (FAN) et les BNP sont sécrétés en conséquence de la dilatation des oreillettes.

- La sécrétion des prostaglandines due à l'activation du système sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone avec une diminution de la perfusion rénale.

Les conséquences de ces mécanismes compensateurs sont :

- **Le remodelage cardiaque** : c'est le changement de forme des cavités cardiaques. En effet, on peut observer une dilatation ventriculaire due à l'augmentation du volume de sang restant dans le ventricule après l'éjection ventriculaire.
- **L'hypertrophie des parois du muscle cardiaque** pour compenser la pression systolique. En effet, l'épaississement des parois permet de normaliser la contrainte subie par la paroi ventriculaire selon la loi de Laplace :

$$\text{Contrainte} = \frac{\text{Pression} \times \text{rayon de la cavité}}{\text{Épaisseur de la paroi}}$$

- La **tachycardie** qui contribue à maintenir un débit cardiaque suffisant.
- La **vasoconstriction**, activée en réponse au système sympathique ainsi que du système rénine-angiotensine-aldostérone qui permet de maintenir une pression de perfusion.
- La **rétenion hydrosodée** due à la baisse du débit sanguin rénal qui diminue l'excrétion sodée. Ce mécanisme compensateur contribue à augmenter le volume circulant et la pré-charge (sang entrant dans les ventricules juste avant leur contraction), mais est aussi la cause de signes cliniques comme les œdèmes ou épanchements.

B. Epidémiologie

Selon l'ESC [2], l'insuffisance cardiaque chronique touche entre 1% et 2% de la population générale et jusqu'à 10% chez les personnes âgées de plus de 70 ans. En France, selon l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) [1], 600 000 patients souffrent d'ICC et 32 000 personnes en décèdent chaque année.

Toujours selon l'InVS [1], en 2014, le nombre de personnes hospitalisées pour IC est de 165 000 et plus de 43% des patients étaient âgés de plus de 85 ans. De plus, 20% des patients hospitalisés ont été ré-hospitalisés au moins une fois et pour le même motif au cours de la même année.

La Société Européenne de Cardiologie ^[2] a distingué, depuis 2016, 3 types d'ICC en fonction de la valeur de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) :

- **L'ICC à fraction d'éjection préservée** avec une fraction d'éjection de plus de 50%. Le cœur parvient à expulser suffisamment de sang mais a des difficultés à se remplir à chaque contraction. On parle aussi **d'insuffisance cardiaque diastolique**. Elle touche plutôt la population féminine ou des individus de plus de 80 ans.
- **L'ICC à fraction d'éjection altérée** avec une fraction d'éjection de moins de 40%. Ici le ventricule ne parvient pas à expulser suffisamment de sang à chaque battement, on parle aussi **d'insuffisance cardiaque systolique**. Elle représente 60% des IC gauches.
- **L'ICC à fraction d'éjection intermédiaire** avec une fraction d'éjection comprise entre 40% et 49%.

C. Causes

1. Cardiovasculaires

Toutes les pathologies cardiaques peuvent mener à l'apparition de l'insuffisance cardiaque. [4]

L'une des principales causes de l'ICC est la cardiopathie ischémique. Cette pathologie est la conséquence d'un ou plusieurs infarctus du myocarde (IDM) entraînant une fibrose et ainsi une baisse de contractilité myocardique se traduisant par une diminution de la fraction d'éjection.

Ensuite, l'hypertension artérielle peut également causer l'ICC (le plus souvent à FEVG préservée) en induisant une « hypertrophie » cardiaque associée à une fibrose altérant ainsi la fonction diastolique et le remplissage ventriculaire ou en favorisant le développement de maladies coronaires à l'origine d'IDM.

De plus, certaines cardiomyopathies peuvent être la cause de l'insuffisance cardiaque chronique comme les cardiomyopathies dilatées (maladie du muscle cardiaque entraînant une dilatation des parois et une altération de la fraction d'éjection), les cardiomyopathies hypertrophiques (hypertrophie anormale des parois du myocarde le plus souvent de manière asymétrique associée à une FEVG conservée) et les cardiomyopathies restrictives dont l'amylose liées à des facteurs génétiques. La figure 2 ci-dessous décrit les différents types de cardiomyopathie.

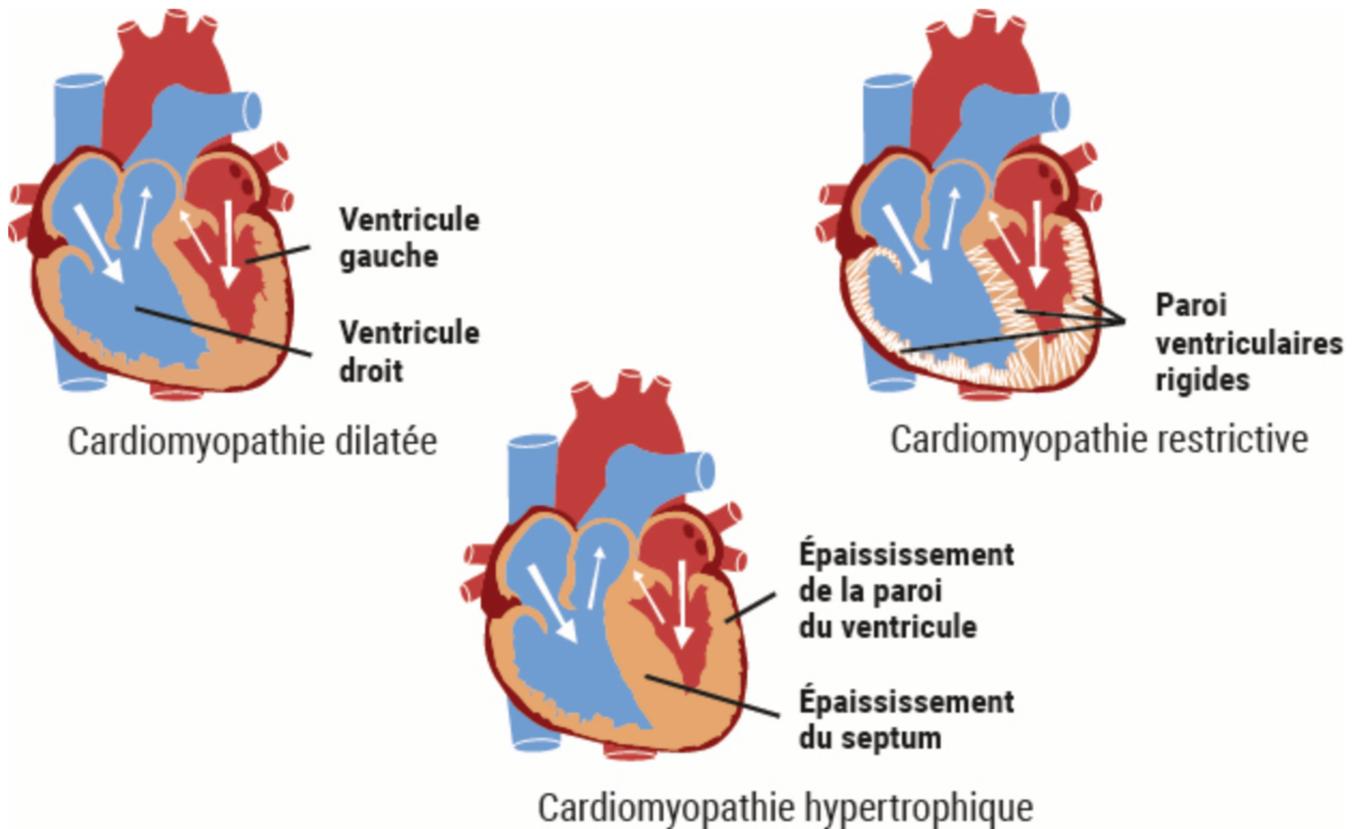


Figure 2: Types de cardiomyopathies (Source : Fédération Française de Cardiologie ^[5])

Enfin, d'autres pathologies peuvent être la cause de l'IC : les valvulopathies, les troubles du rythme ventriculaire, supraventriculaire ou de la conduction et enfin des causes péricardiques (épanchement, péricardite chronique constrictive).

2. Autres causes

Tout d'abord, les troubles du système immunitaire peuvent être la cause d'IC, notamment due à des infections ou à des pathologies auto-immunes.

Ensuite, certains troubles métaboliques comme l'obésité ou des dysfonctionnements hormonaux peuvent induire cette pathologie.

Enfin, certaines substances toxiques peuvent être à l'origine d'ICC : les radiations ionisantes, les traitements cytostatiques (ex : anthracyclines), les antidépresseurs ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les métaux lourds et l'usage de drogues (cocaïne, amphétamines, ...).

D. Symptômes de l'insuffisance cardiaque chronique

L'insuffisance cardiaque chronique peut être asymptomatique c'est à dire sans traduction clinique. Cette forme est la cause d'un dépistage tardif et d'une prise en charge retardée qui augmente la mortalité.

1. Symptômes respiratoires

Les symptômes respiratoires sont dus à l'élévation de la pression du sang dans les vaisseaux pulmonaires empêchant ainsi le bon fonctionnement des poumons. Ainsi, l'importance de la dyspnée est proportionnelle à la sévérité de l'ICC.

Souvent révélatrice de la maladie, la dyspnée d'effort est le symptôme le plus commun mais également le moins spécifique de l'ICC.

L'orthopnée, plus spécifique, se traduit par une dyspnée lors du décubitus obligeant le patient à dormir en ayant la tête surélevée par un oreiller ou en position assise.

Enfin, la dyspnée paroxystique nocturne, souvent signe d'un début d'œdème aigu du poumon, a pour conséquence de réveiller le patient pour qu'il reprenne son souffle.

La classification de la *New York Heart Association* (NYHA) permet de différencier les 4 stades de l'ICC (tableau 3). Elle est très utilisée en cardiologie et permet « de décrire la gravité des symptômes et l'intolérance à l'exercice » [4].

Encadré 18.2

Classification NYHA

- Stade I : absence de dyspnée, palpitations ou fatigue pour les efforts habituels : aucune gêne n'est ressentie dans la vie courante.
- Stade II : dyspnée, palpitations ou fatigue pour des efforts importants habituels, tels que la marche rapide ou en côte ou la montée des escaliers (≥ 2 étages).
- Stade III : dyspnée, palpitations ou fatigue pour des efforts peu intenses de la vie courante, tels que la marche en terrain plat ou la montée des escaliers (< 2 étages).
- Stade IV : dyspnée, palpitations ou fatigue permanente de repos ou pour des efforts minimes (s'habiller, par exemple).

Figure 3 : Classification de la *New York Heart Association* (NYHA) [4].

2. Autres symptômes fonctionnels

D'autres symptômes peuvent apparaître comme la fatigue, au repos ou à l'effort, dus à l'HTA, une faiblesse musculaire, des palpitations et une prise de poids notamment due à l'apparition d'œdèmes.

Lorsque la maladie est plus sévère, on peut observer une confusion (due au bas débit cérébral), un syndrome d'apnée du sommeil et de troubles digestifs avec des douleurs abdominales, des nausées ou encore des vomissements.

3. Symptômes physiques

Au niveau cardiaque, on observe une tachycardie, souvent modérée lorsque le patient est traité, avec une arythmie et un souffle d'insuffisance mitrale ou d'insuffisance tricuspide due à la dilatation de la valvule mitrale ou de la valvule tricuspide.

Au niveau pulmonaire, des râles crépitants ou sous-crépitanants le plus souvent bilatéraux et des épanchements pleuraux sont constatés.

Au niveau artériel, on peut observer une tachycardie (pouls élevé) qui peut être néanmoins absente chez les patients traités par β -bloquants.

L'insuffisance cardiaque droite présente des symptômes spécifiques à cause de la rétention hydrosodée. On peut notamment observer une turgescence jugulaire, un reflux hépato-jugulaire, une hépatomégalie, des œdèmes périphériques (touchant les membres inférieurs ou la zone lombaire chez les patients alités) ainsi qu'une ascite d'apparition traditionnellement tardive chez les patients les plus sévèrement atteints.

E. Facteurs de risque et aggravants

Les facteurs de risque sont liés aux causes de l'insuffisance cardiaque et donc aux causes de cardiopathies en général : [7]

- Hypertension artérielle,
- Hyperthyroïdie non traitée,
- Obésité,
- Diabète,
- Dyslipidémie,
- Anémie sévère,
- Apnée obstructive du sommeil,
- Alimentation fortement déséquilibrée ou insuffisante
 - Excès de consommation de boissons alcoolisées,
 - Une alimentation trop riche en sel,
- Tabagisme,
- Sédentarité,

Les personnes à risque étant les patients ayant des antécédents de troubles coronariens, de malformations cardiaques ou de maladie pulmonaire chronique.

Les facteurs aggravant de la pathologie sont le non-respect des règles hygiéno-diététiques (cf. *infra*), des affections pulmonaires de type grippe, *Haemophilus*,... ou encore une mauvaise adhésion médicamenteuse.

F. Evolution, complications et pronostic

L'insuffisance cardiaque est une pathologie d'apparition progressive dont le délai varie entre quelques minutes (après la survenue d'un IDM) à quelques années. Ce délai est influencé par la pathologie sous-jacente causant l'ICC et les mécanismes de compensation mis en jeu.

Après la période asymptomatique dont la fin est donnée par un dysfonctionnement cardiaque se traduisant cliniquement, le patient oscille entre des périodes de stabilité et des périodes d'insuffisance cardiaque aiguë déclenchée par des facteurs favorisants (figure 4) [4].

Cependant, il arrive que grâce aux traitements médicamenteux la fonction cardiaque se normalise voire s'améliore, on parle alors de remodelage inverse.

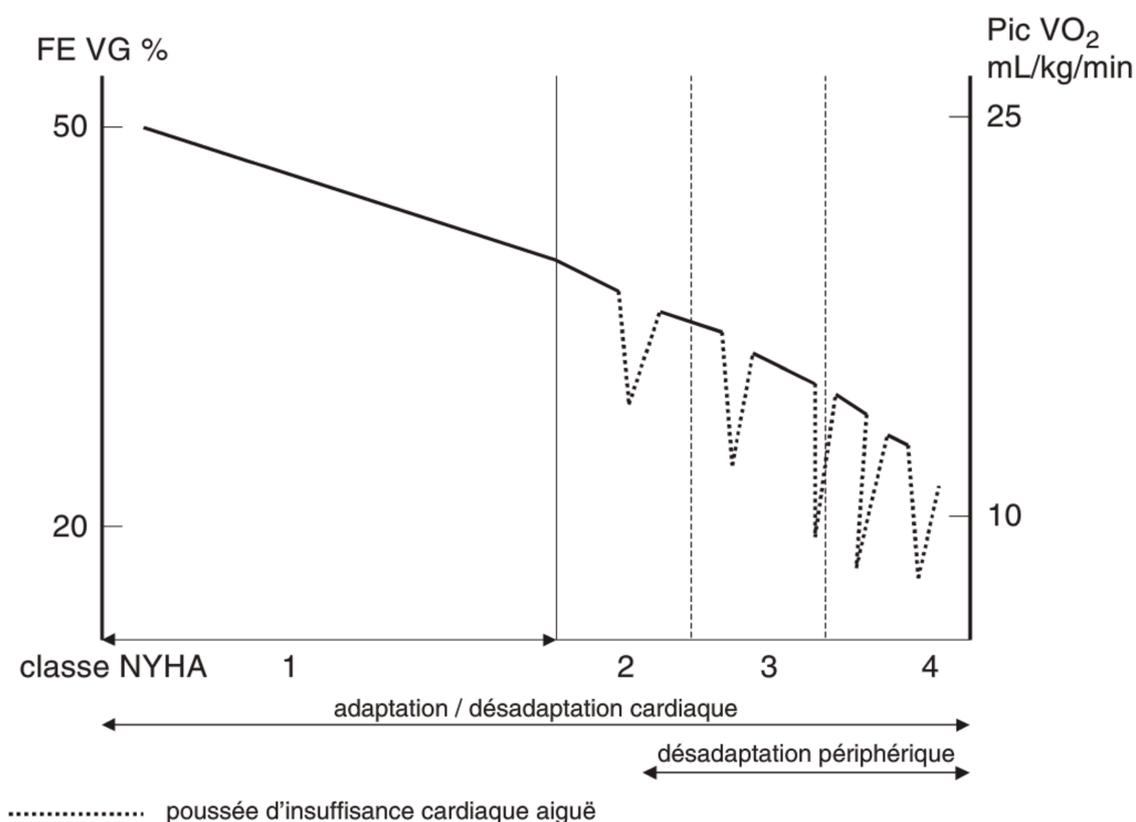


Figure 3: Evolution de l'insuffisance cardiaque chronique au cours du temps [4].

Selon la même source, l'évolution de la maladie varie selon la nature de la pathologie qui l'a causée. Les complications sont :

- Le décès (par mort subite ou IC réfractaire au traitement par exemple) : on estime que 50% des personnes décèdent dans les cinq années suivant leur diagnostic [4]
- L'insuffisance cardiaque aiguë : nécessitant une hospitalisation. C'est la 1^{ère} cause d'hospitalisation chez les patients âgés de plus de 65 ans,
- Des complications thromboemboliques comme l'œdème aigu pulmonaire ou périphérique, mais aussi des AVC dus à la stagnation du sang dans les cavités cardiaques,
- Des troubles hydroélectriques avec une insuffisance rénale due au bas débit rénal,
- Mais aussi : une anémie, une carence martiale, ...

Les principaux critères de mauvais pronostic sont détaillés dans les recommandations de la Haute Autorité de Santé concernant l'insuffisance cardiaque, publiées en Juin 2014[6]. Ces critères sont :

- « Grand âge, cardiopathie ischémique, épisode d'arrêt cardiaque ressuscité ;
- Hypotension, stade fonctionnel III-IV de la NYHA ;
- Tracés QRS élargis à l'électrocardiogramme, arythmies ventriculaires complexes ;
- Hyponatrémie ($\text{Na}^+ < 135 \text{ mmol/l}$) ;
- Insuffisance rénale de stade 4 ($\text{DFG} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ;
- FE très abaissée ($< 30\%$). »

G. Principales méthodes de diagnostic

Le diagnostic se fait en utilisant plusieurs techniques, selon l'algorithme ci-dessous (figure 5). Néanmoins, il faut aussi prendre en compte les signes cliniques cités précédemment.

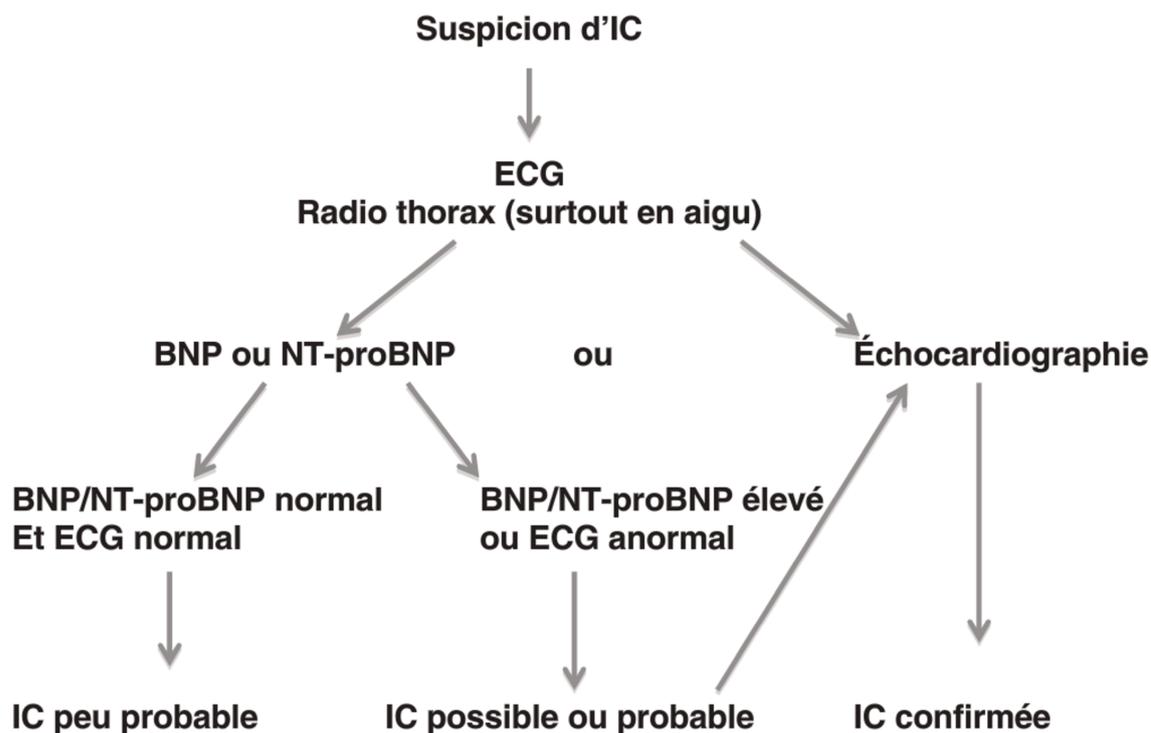


Figure 4: Algorithme de diagnostic de l'insuffisance cardiaque chronique ^[4].
(Légende : IC=Insuffisance Cardiaque ; BNP :Peptide Natriurétique de type B; NT-proBNP :
précurseur de peptide natriurétique de type B ; ECG : Electrocardiogramme)

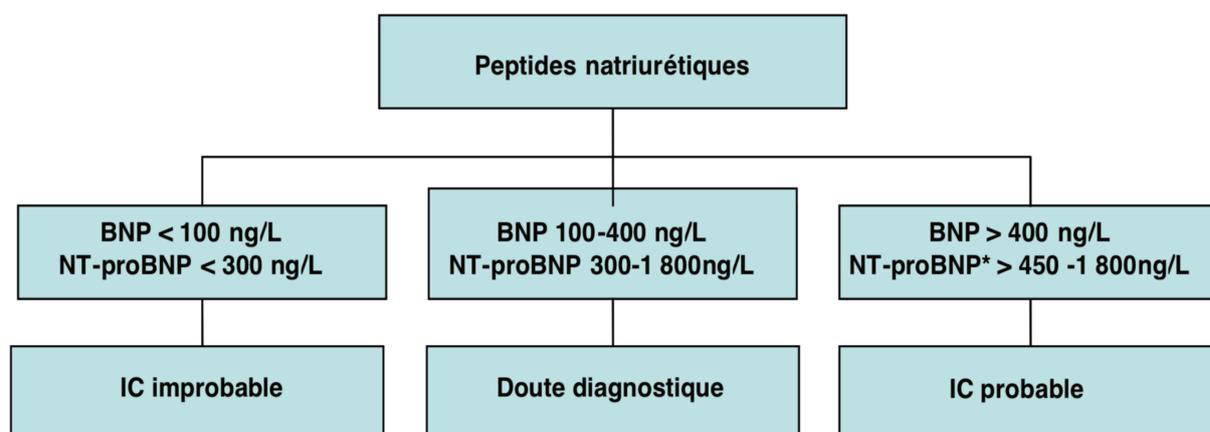
1. Electrocardiogramme (ECG)

L'ECG reste peu contributif quant à l'établissement du diagnostic mais permet d'orienter vers une étiologie (notamment l'IDM). Il peut également donner des orientations d'indications thérapeutiques. On peut citer par exemple, la détection d'une fibrillation auriculaire qui doit être anticoagulée, une bradycardie qui doit être stimulée.

2. Diagnostic biologique : dosage des peptides natriurétiques

L'ESC^[2] recommande de réaliser un dosage des peptides natriurétiques : BNP (B type Natriuretic Peptid) ou NT-proBNP (N-Terminal pro B Natriuretic Peptid) dans le sang circulant. En effet, ces peptides sont synthétisés et libérés dans la circulation lorsque que les fibres musculaires cardiaques sont étirées.

Il existe des seuils au-dessus desquels on peut affirmer le diagnostic d'insuffisance cardiaque (*cf tableau ci-dessous*).



* IC probable si NT-proBNP > 450 ng/L (< 50 ans), > 900 ng/L (50-75 ans), > 1 800 ng/L (> 75 ans)

Figure 5: Seuils de qualification en insuffisance cardiaque selon le dosage du BNP ou du NT pro-BNP^[6].

Néanmoins, d'autres causes que l'IC peuvent augmenter le taux de ces peptides natriurétiques. Parmi elles : l'âge, l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale. On peut aussi noter que le taux de BNP ou de NT-proBNP peut être diminué chez les personnes obèses.

3. Echocardiographie transthoracique

Cet examen indispensable basé sur les ultrasons cardiaques donne beaucoup d'indications essentielles :

- La taille des ventricules et des oreillettes,
- La fonction systolique et diastolique,
- L'aspect des valves,
- La fraction d'éjection ventriculaire

Il existe également l'échocardiographie transoesophagienne peu utilisée en routine. Elle est recommandée pour les patients atteints de maladie valvulaire, de suspicion de dissection aortique, d'endocardite ou de cardiopathie congénitale.

4. Radiographie du thorax

Depuis l'apparition de l'échocardiographie, la radiographie du thorax est moins utilisée. Elle met en évidence l'aspect dilaté ou non du cœur et d'éventuels retentissements pleuropulmonaires.

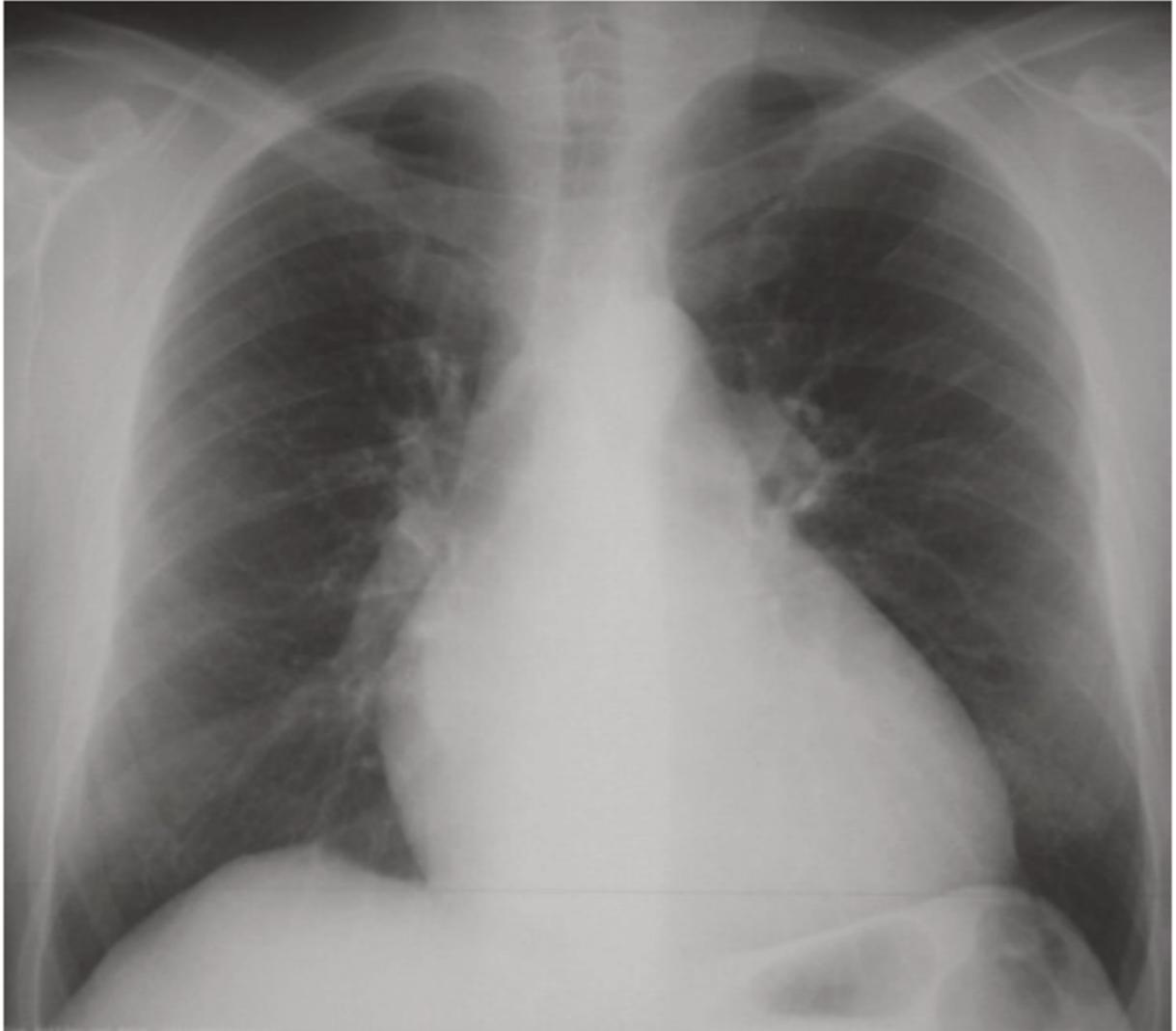


Figure 6: Radiographie du thorax révélant une cardiomégalie [4]

H. Le parcours de soins du patient

La Haute Autorité de Santé (HAS) définit le parcours de soins du patient comme « le juste enchaînement et au bon moment des différentes compétences professionnelles liées directement ou indirectement aux soins : consultations, actes techniques ou biologiques, traitements médicamenteux et non médicamenteux, prise en charge des épisodes aigus (décompensation, exacerbation), autres prises en charge (médico-sociales notamment, mais aussi sociales) ... »

Cette démarche vise donc à développer une meilleure coordination des interventions professionnelles selon des Bonnes Pratiques, lors de phases aiguës mais aussi lors de l'accompagnement du patient au long terme. Le parcours de soins permet donc une meilleure intégration des différentes dimensions de la qualité des soins comme : la pertinence, la sécurité, l'efficacité clinique ainsi que l'accessibilité, la continuité et le point de vue du patient.

1. Quand évoquer un diagnostic d'insuffisance cardiaque ?

Selon les recommandations de la HAS ^[6], le diagnostic d'insuffisance cardiaque est évoqué devant :

- Des symptômes évocateurs d'insuffisance cardiaque comme l'essoufflement au repos, une toux nocturne, l'orthopnée, de la fatigue et la difficulté de réaliser les activités quotidiennes.
- Ou si le patient présente des symptômes non spécifiques chez la personne très âgée comme l'asthénie, la confusion, des troubles du comportement, une désorientation, des troubles du sommeil, des chutes, une perte d'autonomie ou encore une prise de poids rapide.
- Et si le patient présente des signes évocateurs d'insuffisance cardiaque comme une tachycardie, une polypnée, des râles crépitants pulmonaires, une turgescence jugulaire, des œdèmes périphériques et une hépatomégalie ou des signes relevés lors d'une radiographie thoracique avec une cardiomégalie ou encore un épanchement pleural.

La HAS recommande que le diagnostic d'insuffisance cardiaque soit « évoqué systématiquement, à fréquence régulière, chez les patients atteints de maladies cardiaques connues, notamment antécédent d'infarctus du myocarde, et lors de la survenue de facteurs susceptibles de favoriser une décompensation. »

2. Le diagnostic du patient

i. Première étape, le bilan clinique

L'évaluation initiale de l'état de santé du patient, selon les recommandations de la HAS^[6], est effectué par un bilan clinique.

Ce bilan clinique débute par un entretien avec le patient et a pour but de rechercher d'éventuels antécédents et des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque. Il prend ainsi en compte les symptômes et la qualité de vie.

Il est suivi d'un examen clinique recherchant des symptômes de l'insuffisance cardiaque. En l'absence de signes de décompensation, il comporte entre autres une mesure de la pression artérielle et du poids ainsi qu'une recherche de comorbidités.

Ensuite, il faut évaluer la sévérité et estimer le pronostic du patient. La sévérité est évaluée en fonction de la classification NYHA. Cependant, la sévérité des symptômes est mal corrélée à l'altération de la fonction cardiaque. Elle permet en revanche d'estimer la qualité de vie du patient.

ii. Préciser le type d'IC

Il faut distinguer l'insuffisance cardiaque systolique et l'IC à FEVG préservée. Cette différence se fait par le biais de la réalisation d'une échocardiographie Doppler qui donne la mesure de la FEVG.

Cet aspect est essentiel car le traitement de l'IC systolique est bien établi et codifié tandis que le traitement de l'IC à FE préservée est un traitement symptomatique et étiologique.

iii. Rechercher des maladies ayant déclenché ou favorisé l'IC

En effet, la HAS^[6] recommande de rechercher des cardiopathies sous-jacentes nécessitant un traitement propre et les causes déclenchantes de décompensation.

iv. Annonce du diagnostic et de ses répercussions

L'annonce du diagnostic peut prendre des formes différentes et dépend du stade, du pronostic et de la représentation que le patient a de sa cardiopathie.

Aux stades asymptomatiques ou peu symptomatiques, le suivi, l'observance des traitements et l'adhésion au respect d'une bonne hygiène de vie sont essentiels. Il ne faut pas négliger l'éducation du patient et de son entourage qui augmente son implication dans sa prise en charge.

Aux stades plus avancés, l'annonce du diagnostic peut se traduire par une consultation dédiée.

Bien entendu, si l'annonce est faite par le cardiologue, le médecin généraliste sera informé de cette consultation d'annonce. Cela permet d'assurer la coordination et de la cohérence de l'information fournie au patient.

v. Evaluation des besoins du patient

Selon la HAS, l'évaluation des besoins du patient doit reposer sur le retentissement de l'IC sur la qualité de vie, sur les problèmes dus aux comorbidités, des attentes et des motivations au changement du patient, de sa capacité à moduler son mode de vie, et les freins (psychologiques et sociaux) à une prise en charge efficace.

De plus, une évaluation des fonctions cognitives, de l'autonomie ainsi que de l'état nutritionnel est recommandée pour les personnes très âgées.

vi. Modalités de suivi du patient

Après avoir annoncé le diagnostic, mis en place la prise en charge thérapeutique, les modalités de suivi sont définies et discutées avec le patient.

Pour les patients de plus de 75 ans, un Plan Personnalisé de Santé (PPS) peut être élaboré après décision du médecin traitant en collaboration avec le cardiologue et le patient.

La HAS^[6] définit le PPS comme un outil partagé par le patient et les professionnels. Il s'appuie sur une évaluation globale du patient et de ses besoins en tenant compte également de ses préférences. Il permet ainsi d'organiser et de planifier le parcours de soins du patient. Le Plan Personnalisé de Santé est composé de deux parties : la première est la description des objectifs et des interventions établis en accord avec le patient, la deuxième partie est la planification du suivi avec par exemple, les examens biologiques à répéter, des consultations de spécialistes, des entretiens d'éducation thérapeutique...)

Ainsi, le médecin traitant peut recourir à un questionnaire pour identifier d'éventuelles situations à problème nécessitant la mise en place d'un PPS. Ce PPS comprend un plan de soins et un plan d'aides.

II Prise en charge thérapeutique des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique

Le but de la prise en charge de l'ICC est d'améliorer l'état clinique du patient en améliorant la capacité fonctionnelle du cœur et la qualité de vie du malade (en soulageant les symptômes et en permettant les activités de la vie quotidienne), mais aussi de diminuer les hospitalisations et la mortalité liées à l'ICC.

Il faut alors tout d'abord traiter la cause de la pathologie mais aussi d'éviter toute décompensation cardiaque en traitant les facteurs de décompensation.

De plus, des règles hygiéno-diététiques contribuent à l'efficacité des traitements médicamenteux et sont à expliquer à tout patient souffrant d'insuffisance cardiaque chronique, quel que soit le stade de la pathologie.

Par ailleurs, le traitement par dispositifs médicaux implantables prend une place croissante dans la stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque chronique, mais il ne sera pas abordé en détail dans ce manuscrit.

A. Traitement non pharmacologique : les règles hygiéno-diététiques et l'éducation thérapeutique

1. Règles hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques tout comme l'éducation thérapeutique du patient et la compréhension de sa maladie sont primordiales dans la prise en charge thérapeutique. Il est indispensable de s'assurer de leur compréhension par le patient. Ces règles sont détaillées dans les recommandations de la HAS ^[6] publiées en Juin 2014:

- **Eviter l'automédication** (notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS^[8] ; les vasoconstricteurs nasaux à base d'éphédrine et apparentés...)
- **Adopter régime alimentaire pauvre en sel** (<6g/24h), afin de limiter la rétention hydro-sodée et ne pas augmenter le travail du cœur en augmentant le volume sanguin. Cela consiste, par exemple, en bannir la salière de la table, ne pas saler les eaux de cuisson. On donnera également au patient la liste des aliments contenant le plus de sel (fromages, charcuteries plats cuisinés commercialisés...). Le but étant de consommer moins de 6g de sel par jour. Dans les formes les plus sévères, la restriction sodée peut être plus importante.
- **La limitation de la consommation d'alcool et la proscription du tabac**
- La pratique **d'une activité physique** (en dehors de périodes de décompensation cardiaque) régulière, prolongée et n'essoufflant pas le patient, comme la marche par exemple.
- La **vaccination**. En effet, la HAS recommande la vaccination grippale tous les ans et la vaccination anti-pneumococcique tous les 5 ans. Les patients atteints d'ICC sont des personnes fragiles susceptibles de décompenser à cause d'une surinfection bronchique.
- La **surveillance du poids** et des symptômes en relation avec la bonne compréhension de sa pathologie. Le patient doit surveiller son poids deux fois par semaine et les symptômes de sa dyspnée. S'il observe une augmentation de 2 à 3 kg en quelques jours, cela peut être le signe d'apparition d'œdèmes et donc de décompensation cardiaque.

2. Education thérapeutique du patient (ETP)

L'éducation thérapeutique du patient et de son entourage concerne tous les professionnels de santé. Ainsi, la HAS ^[6] recommande que le suivi éducatif du patient fasse partie du suivi médical. Sa fréquence doit être individualisée afin de répondre aux besoins du patient et d'accompagner les changements de thérapeutique lorsqu'ils ont lieu.

L'éducation thérapeutique doit être adaptée au niveau de connaissance et aux représentations du patient mais aussi au degré de sévérité et de l'évolution de la cardiopathie.

Les objectifs de l'ETP sont de faire un bilan sur les connaissances du patient, les gestes et le comportement. L'éducation thérapeutique du patient permet aussi d'évaluer les difficultés de gestion du traitement par le patient ou son entourage, du vécu de la maladie et de ses attentes. Le patient devient alors plus acteur de sa santé. L'éducation thérapeutique de l'entourage du patient est tout aussi importante car elle permet de compléter l'auto-surveillance faite par le patient notamment la surveillance des signes de décompensation.

B. Stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée

1. Algorithme décisionnel

La prise en charge de l'ICC à FEVG altérée se fait selon un algorithme (*figure 8*) tiré des recommandations de l'ESC de 2016. La figure étant rédigée en langue anglaise, je vous propose une explication française ci-après.

Ainsi, l'ESC ^[2] recommande le traitement systématique de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection inférieure à 40% par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) associé, sauf contre-indication, à un antagoniste des récepteurs β -adrénergiques (β -bloquant). Si les symptômes persistent, la bithérapie peut être complétée par un antagoniste du récepteur aux minéralocorticoïdes. Enfin, si les symptômes persistent malgré ces traitements et que la fraction d'éjection est inférieure ou égale à 35%, d'autres médicaments peuvent entrer en jeu.

Ainsi, soit une association combinant un IEC et un inhibiteur de néprilysine peut remplacer l'IEC, soit l'ivabradine peut compléter le traitement chez le patient présentant un rythme sinusal et/ou une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 battements par minute. Enfin, si le patient présente un tracé QRS supérieur ou égal à 130 msec et/ou un rythme sinusal, une thérapie de resynchronisation peut être envisagée.

Ces 3 possibilités peuvent se compléter.

Enfin, en dernière intention, si les symptômes sont encore présents, le soignant peut envisager la prescription de digoxine, d'hydralazine, de dinitrate d'isosorbide, d'un dispositif d'assistance au ventricule gauche ou encore la transplantation cardiaque. Chaque situation est posée au cas par cas selon l'évaluation de la balance bénéfiques/risques.

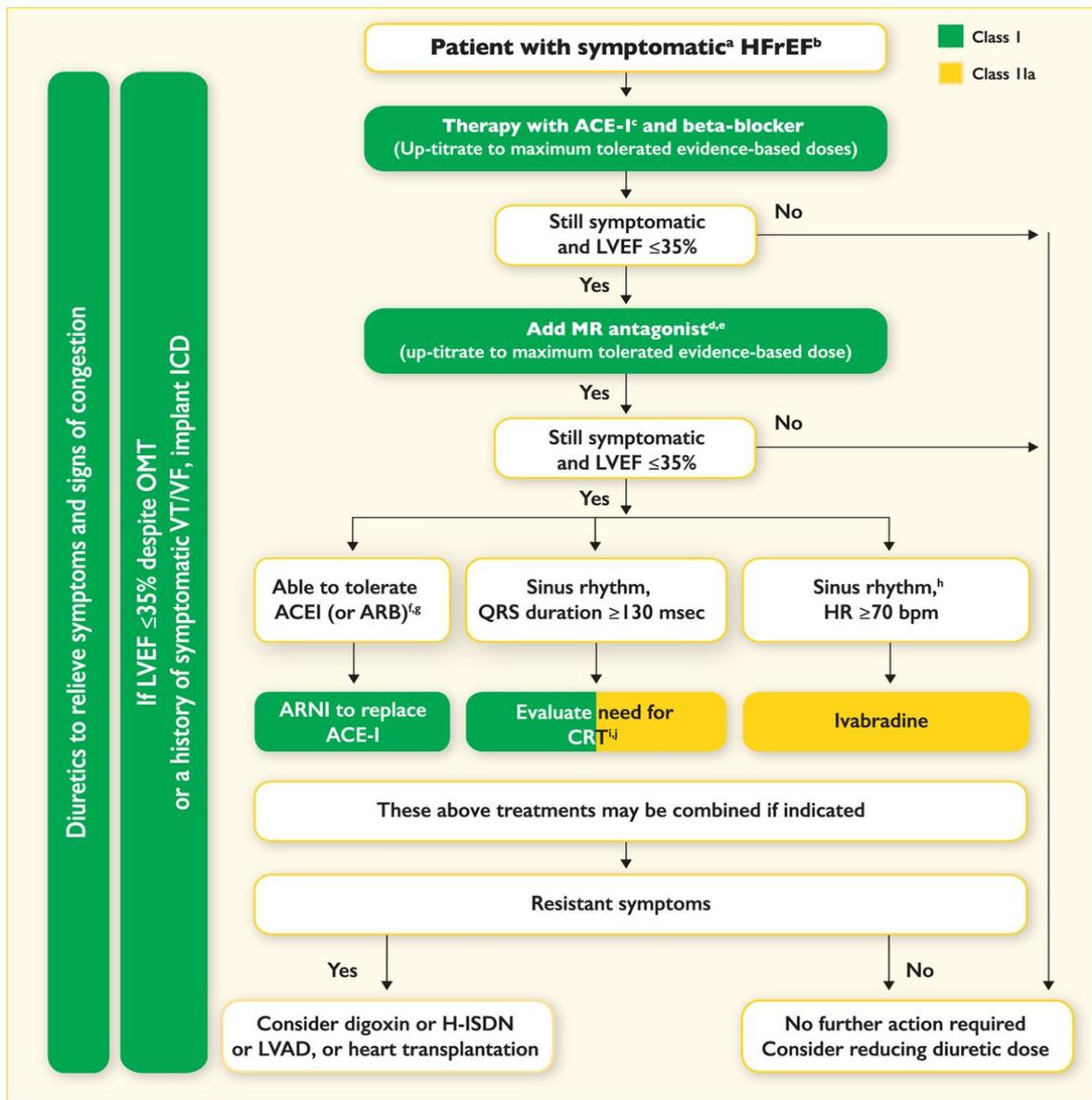


Figure 7: Algorithme de prise en charge de l'ICC à FE altérée [2]. Traduction des abréviations : ACEI = Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; ARB = Bloqueur du récepteur à l'angiotensine ; ARNI = Inhibiteur de la neprylisine et antagoniste du récepteur de l'angiotensine ; BNP = Peptide natriurétique de type B ; CRT = Thérapie par resynchronisation cardiaque ; HF = Insuffisance cardiaque ; HFrEF = Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée ; H-ISDN = Hydralazine et dinitrate d'isosorbide ; HR = Fréquence cardiaque ; ICD = Défibrillateur automatique implantable ; LBBB = Bloc de branche gauche ; LVAD = dispositif assistance ventriculaire gauche ; LVEF = Fraction d'éjection ventriculaire gauche ; MR = Récepteur aux minéralocorticoïdes ; NT-proBNP = Pro-Peptide natriurétique de type B ; NYHA = New York Heart Association ; OMT = thérapie médicale optimisée ; VF = Fibrillation ventriculaire ; VT = Tachycardie ventriculaire ; ^aSymptômes de classe NYHA II-IV ; ^bHFrEF = ICC à FEVG altérée (<40%) ; ^c Si l'inhibiteur de l'enzyme de conversion n'est pas toléré ou contre-indiqué, utiliser le bloqueur du récepteur de l'angiotensine ; ^d Si l'antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes n'est pas toléré ou contre-indiqué, utiliser un bloqueur du récepteur à l'angiotensine ; ^e Avec une hospitalisation pour IC dans les 6 mois ou avec des peptides natriurétiques (BNP > 250 pg/ml or NTproBNP > 500 pg/ml chez l'homme and 750 pg/ml chez la femme) ; ^f Avec un taux plasmatique élevé de peptides natriurétiques (BNP ≥ 150 pg/mL ou plasma NT-proBNP ≥ 600 pg/mL, ou si une hospitalisation pour IC dans les 12 mois avec un taux de BNP ≥ 100 pg/mL ou plasma NT-proBNP ≥ 400 pg/mL). ; ^g Pour des doses d'énalapril de 10mg deux fois par jour ; ^h Avec une hospitalisation pour IC au cours de l'année ; ⁱ Thérapie de resynchronisation cardiaque recommandée si QRS ≥ 130 msec et un bloc de branche gauche ; ^j La thérapie de resynchronisation cardiaque devrait être considérée si le QRS ≥ 130 msec en l'absence de bloc de branche gauche ou chez des patients avec fibrillation atriale

2. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone

La première classe de médicaments utilisée sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) qui diminuent la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II en bloquant l'enzyme de conversion. En effet, l'angiotensine II est une hormone vasoconstrictrice conduisant également à la sécrétion d'aldostérone, hormone provoquant une rétention hydrosodée. L'angiotensine II est donc une hormone hypertensive.

Les principes actifs tels que l'énalapril, le lisinopril ou encore le captopril sont indiqués chez les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire altérée quel que soit le stade NYHA. Les effets indésirables les plus fréquents sont l'hypotension, la toux et l'insuffisance rénale.

La HAS ^[6] recommande que les IEC soient initiés à faible dose mais en surveillant la pression artérielle, la fonction rénale ainsi que la kaliémie. L'augmentation de dose se fait par paliers à une ou deux semaines d'intervalle minimum (i.e. la titration de dose). Chez les patients les plus fragiles, les durées des paliers peuvent être augmentées pour s'assurer de la bonne tolérance du traitement avant l'escalade de dose. En cas d'intolérance aux IEC, on prescrira alors des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2).

Les ARA 2 bloquent le système rénine-angiotensine-aldostérone en bloquant le récepteur AT₁ de l'angiotensine 2. Plus spécifiques, ils sont aussi mieux tolérés car provoquent moins d'effets indésirables (diminution de la toux).

3. Les β -Bloquants

La HAS ^[6] recommande l'emploi des β -bloquants de préférence chez le patient atteint d'ICC stabilisé par le traitement par IEC. Initié à très faibles doses et sous surveillance de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. L'augmentation des doses de β -bloquant se fait par palier à d'une à deux semaines d'intervalle minimum. On surveillera à chaque palier la kaliémie et la créatinémie.

Ce sont des antagonistes des récepteurs β -adrénergiques ^[9]. On distingue les récepteurs β_1 adrénergiques présents au niveau du cœur et les récepteurs β_2 présents au niveau des vaisseaux sanguins des poumons et de l'utérus. Ces médicaments génèrent sur les récepteurs cardiaques des effets chronotrope, inotrope et dromotrope négatifs.

Les β -bloquants ayant une indication dans le traitement de l'ICC sont le carvedilol, le métoprolol, le bisoprolol et le nébivolol. Cette classe de médicaments est indiquée chez tous les patients quel que soit le stade NYHA. Ils doivent être introduits progressivement chez le patient stabilisé sans signe de décompensation. On surveillera lors de l'introduction la pression artérielle et la fréquence cardiaque.

Les contre-indications à ces médicaments sont l'asthme, la BPCO sévère, une bradycardie ou un bloc auriculo-ventriculaire 2 ou 3 et le syndrome de Raynaud.

4. Les diurétiques

Les diurétiques sont utilisés pour traiter les symptômes congestifs, telle que la rétention hydro-sodée. Les classes utilisées sont : les diurétiques de l'anse de Henlé avec le furosémide et le bumétanide mais aussi les diurétiques thiazidiques qui sont eux, indiqués pour les formes d'ICC les plus sévères.

Les diurétiques de l'anse constituent le traitement de référence en cas de rétention hydro-sodée, ils agissent en bloquant le symporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ ^[10] et ayant des effets diurétique, natriurétique (augmentation de l'excrétion du sodium), kaliurétique

(augmentation de l'excrétion du potassium). Ce type de diurétique conduit donc à une hypovolémie, une hyponatrémie ainsi qu'une hypokaliémie.

Les diurétiques thiazidiques inhibent la réabsorption du sodium dans le tubule médian augmentant ainsi la diurèse. Ils peuvent être prescrits en association avec les diurétiques de l'anse en cas d'œdèmes résistants mais nécessitent une surveillance attentive (risque de déshydratation, d'hypovolémie, d'hyponatrémie ou d'hypokaliémie sévères).

Les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes comme la spironolactone ou l'éplérénone sont utilisés pour les patients de stade II à IV de la classification NYHA. Leurs effets indésirables sont l'hyperkaliémie, l'insuffisance rénale (notamment lors de leur utilisation concomitante avec des IEC), une gynécomastie et une impuissance.

La HAS ^[6] indique que les diurétiques doivent être prescrits à dose adaptée, réduits à posologie minimale après régression des signes congestifs et accompagnés de la surveillance de la kaliémie, de la natrémie ainsi que de la créatinémie.

5. L'ivabradine

Elle diminue la fréquence cardiaque en diminuant le courant I_f ^[11] à l'origine de la dépolarisation cardiaque.

Ce principe actif est indiqué pour les stades II à IV d'ICC associés à une fréquence cardiaque élevée (> 70 battements/min), ayant la dose maximale de β -bloquants ou contre-indiqués/intolérants à cette classe de médicaments.

6. La combinaison Sacubitril et Valsartan

Cette combinaison médicamenteuse est disponible sur le marché depuis 2015. Elle a une double action : d'une part sur le système rénine-angiotensine-aldostérone et d'autre part sur le métabolisme des peptides natriurétiques. Deux principes actifs sont combinés:

- **Le sacubitril** : premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs de la néprilysine ^[12]. La néprilysine est une enzyme qui dégrade les peptides natriurétiques, dont le taux est augmenté lors d'insuffisance cardiaque. L'action de ces peptides est favorable. En effet, ils augmentent la diurèse,

inhibent la sécrétion de rénine et d'aldostérone et ont un effet anti-remodelant cardiaque.

L'inhibition de cette enzyme permet d'augmenter les taux de peptides natriurétiques. En revanche, cette enzyme dégrade également l'angiotensine. Son inhibition a donc pour conséquence une augmentation des taux d'angiotensine et donc une action hypertensive. C'est pourquoi le sacubitril est associé au valsartan.

- **Le valsartan** est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 dont le mécanisme d'action a été détaillé précédemment.

Cette association est indiquée pour l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à FEVG réduite. Elle existe en 3 dosages différents : 24/26 mg, 49/51 mg et 97/103 mg.

7. La digoxine

Elle est l'un des plus anciens médicaments utilisés dans l'ICC mais est de moins en moins utilisée à cause de sa faible marge thérapeutique et le risque de surdosage en cas d'insuffisance rénale. Un effet neutre sur la survie et un supposé effet pro-arythmogène la caractérisent. Reléguée en 3^{ème} ligne dans la stratégie thérapeutique, la digoxine est indiquée pour les patients symptomatiques gardant un rythme sinusal. La HAS recommande son utilisation chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec des symptômes persistants malgré le traitement combinant un IEC, un β -bloquant, un diurétique et surtout en cas de fibrillation atriale rapide (>90 battements/min).

Elle inhibe la pompe Na^+/K^+ ATPase des cardiomyocytes augmentant ainsi le taux de calcium dans ces cellules^[13]. Cet effet a pour conséquence une augmentation de la contractilité du muscle cardiaque et une diminution de la conductibilité de l'électricité du faisceau de His. La digoxine renforce donc la contraction du muscle cardiaque, ralentit et régularise le rythme cardiaque par ses effets inotrope positif, chronotrope négatif et dromotrope négatif.

Ce principe actif nécessite une surveillance particulière du fait de sa faible marge thérapeutique qui consiste en son dosage plasmatique régulier, appelé « suivi thérapeutique pharmacologique ».

8. Autres : Inhibiteurs calciques, amiodarone et antiagrégants plaquettaires, anticoagulants

Inhibiteurs calciques :

L'amiodarone est indiquée pour les troubles ventriculaires graves ou fibrillation ventriculaire.

Les inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque comme le diltiazem ou encore le vérapamil sont contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque systolique.

Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires :

La HAS recommande l'usage des anticoagulants oraux « en cas de thrombus intracardiaque, de dyskinésie emboligène, ou de dysfonction ventriculaire gauche sévère. » [6]

Le recours aux antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants est déterminé selon le score au calcul CHA₂DS₂-VASC₂ qui évalue le risque thromboembolique. L'aspirine est utilisée pour les patients atteints de cardiopathie ischémique stable, les anticoagulants à action directe voire les antivitamine K sont utilisés en cas de fibrillation atriale ou en cas d'antécédents d'accident thromboembolique. Une double anti-agrégation plaquettaire peut s'avérer nécessaire chez les patients ayant des antécédents de syndrome coronarien aigu ou porteurs de stent(s).

Ainsi, la HAS [6] détaille le traitement suivant pour les patients atteints de fibrillation atriale : un traitement anticoagulant oral : l'utilisation d'AVK, d'anticoagulants oraux directs ou encore d'antiagrégants plaquettaires associé à un traitement antiarythmique qui consiste en l'utilisation de β -bloquants, d'amiodarone ou de digoxine.

Les anti-arythmiques de classe I et le sotalol sont fortement contre-indiqués.

9. Dispositifs médicaux implantables actifs

i. La resynchronisation biventriculaire

L'ESC [2] recommande la resynchronisation biventriculaire chez les patients symptomatiques avec un QRS de plus de 150 millisecondes, un bloc de branche et une FEVG de 35% et moins. Elle est néanmoins contre-indiquée si le QRS est inférieur à 130 millisecondes.

Cette resynchronisation biventriculaire doit être soumise à un avis spécialisé pour améliorer la morbi-mortalité. Elle est réservée aux équipes médicales expérimentées autorisées à pratiquer cette activité.

ii. Les défibrillateurs automatiques implantables (DAI)

Beaucoup de patients, le plus fréquemment présentant peu ou pas de symptômes, décèdent subitement. Ces décès peuvent être dus à des dérèglements électriques : arythmies ventriculaires, bradycardie, ... Les DAI sont efficaces pour prévenir la bradycardie et corriger des arythmies ventriculaires potentiellement létales.

Selon les recommandations de l'ESC [2], les DAI peuvent être utilisés en prévention primaire de mort subite ou en prévention secondaire.

Ils sont donc recommandés en prévention secondaire pour diminuer le risque de mort subite chez les patients ayant guéri d'une arythmie ventriculaire et qui dont leur survie est estimée à plus d'un an.

En prévention primaire, les DAI sont recommandés chez les patients atteints d'ICC symptomatique (stade II ou III de la classification NYHA), une FEVG inférieure ou égale à 35% même après plus de 3 mois de traitement optimisé. Néanmoins, l'implantation d'un DAI doit prendre en compte l'opinion du patient et sa qualité de vie, la FEVG et les autres comorbidités.

10. Traitement chirurgical

La HAS^[6] a distingué 4 traitements chirurgicaux dans ses recommandations publiées en 2014 :

- La revascularisation myocardique chez les patients souffrant d'ischémie cardiaque ;
- La cardiologie interventionnelle ou chirurgie valvulaire en cas de valvulopathie significative ;
- La transplantation cardiaque et assistance ventriculaire gauche (DAVG) dans les cas d'insuffisance cardiaque sévère ;
- L'ablation du nœud auriculo-ventriculaire avec la mise en place d'un stimulateur cardiaque peut être discutée en cas de fibrillation auriculaire mal tolérée et résistante au traitement médicamenteux.

11. Suivi du patient atteint d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée

Le suivi du patient est assuré par le médecin généraliste en coordination avec le cardiologue. La HAS a détaillé dans ses recommandations de 2014^[6], un tableau de suivi minimal de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée (*Figure 9*).

Les objectifs de ce suivi dépendent de l'état du patient et de ses préférences. Ces objectifs sont de réduire la morbi-mortalité, améliorer les symptômes ainsi que l'état de santé du patient et diminuer la fréquence des épisodes de décompensation et des hospitalisations.

La surveillance consiste en un suivi clinique et paraclinique. En effet, il est recommandé d'évaluer le niveau d'implication du patient dans sa prise en charge en regardant l'adhésion médicamenteuse et l'observance des règles hygiéno-diététiques, notamment les habitudes alimentaires, l'état psychologique et la connaissance des signes d'alertes.

Ces signes d'alertes doivent être connus du patient et de son entourage car ils doivent conduire à une consultation médicale rapide. Ces signes sont :

- Une prise de poids de 2-3 kg en une semaine ;
- Apparition d'œdèmes ou de palpitations ;
- Majoration de l'essoufflement ou apparition d'une dyspnée de décubitus ;
- Des épisodes de douleurs thoraciques ;
- Des malaises aux changements de position ;
- Une modification nette des résultats biologiques (kaliémie, natrémie, créatinémie).

L'appréciation de l'efficacité et de la tolérance du traitement se fait en évaluant l'état clinique du patient, en mesurant notamment la pression artérielle et la fréquence cardiaque.

La surveillance du patient passe aussi par la réalisation d'examens biologiques afin de mesurer la natrémie, la kaliémie, la créatininémie, l'albuminémie, l'urée, les enzymes hépatiques, tout autre paramètre biologique utile pour le suivi des pathologies dysmétaboliques et au besoin la digoxinémie.

Suivi minimal de l'insuffisance cardiaque systolique stable

	Stade I NYHA	Stade II NYHA	Stade III NYHA
Fréquence des consultations en cas d'ICS stable	<ul style="list-style-type: none"> Médecin traitant : au moins 2 fois/an Cardiologue : 1 fois/an 	<ul style="list-style-type: none"> Médecin traitant : au moins 4 fois/an Cardiologue : 2 fois/an Visite de contrôle technique du matériel, si dispositif de resynchronisation : 2-4 fois/an 	<ul style="list-style-type: none"> Médecin traitant : 4-12 fois/an Cardiologue : 4-12 fois/an Visite de contrôle technique du matériel, si dispositif de resynchronisation +/- DAI : 2-4 fois/an
Évaluation clinique	<ul style="list-style-type: none"> Infirmière, autres professionnels : selon besoins dus à l'état clinique, changements de comportement, etc. Activités de la vie quotidienne, Symptômes notamment dyspnée, fatigue, palpitations Rythme cardiaque, PA, signes de rétention hydrosodée, mesure du poids Observance médicamenteuse Présence de complications 	<ul style="list-style-type: none"> Mode de vie adapté Activité physique État nutritionnel, anxiété, dépression 	<ul style="list-style-type: none"> Respect des règles hygiéno-diététiques (sel, apports hydriques) Activité physique
Examens biologiques à réaliser et fréquences	<ul style="list-style-type: none"> Surveillance adaptée selon l'évolution clinique 	<ul style="list-style-type: none"> Évaluation de l'indication d'une resynchronisation Surveillance des dispositifs Surveillance adaptée Selon évolution clinique et en fonction des modifications de traitement, de coup de chaleur, de déshydratation Au minimum 2 fois/an et lors de toute modification de traitement : natrémie, kaliémie, créatinémie, urée Si AVK : INR au moins une fois par mois Dosage BNP ou NT-proBNP⁴ si suspicion de décompensation 	
Examens complémentaires à réaliser et fréquences	<ul style="list-style-type: none"> ECG (consultation de cardiologie) Échocardiogramme si symptômes 	<ul style="list-style-type: none"> ECG à chaque consultation de cardiologie Échocardiogramme tous les 1-2 ans 	<ul style="list-style-type: none"> ECG à chaque consultation de cardiologie Échocardiogramme en cas d'aggravation
D'autres examens peuvent être nécessaires selon le contexte et l'état clinique du patient (holter, radio thoracique, ...)			
Consultations supplémentaires	<ul style="list-style-type: none"> Événement intercurrent : décompensation, complication, épisode infectieux Détérioration de l'état clinique Consultation de pneumologie, gériatrie, néphrologie, endocrinologie si besoin 		
Au décours d'une hospitalisation pour décompensation	<ul style="list-style-type: none"> Consultation par le médecin traitant dans la semaine après la sortie d'hospitalisation Consultation de contrôle par le cardiologue : 1 semaine à 2 mois après la sortie Si état de base non atteint : consultations supplémentaires selon l'évolution 		

Figure 8 : Tableau de suivi minimal des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique à FE altérée [6]

Le pharmacien peut être impliqué dans l'élaboration d'un Plan Pharmaceutique Personnalisé (PPP)^[14]. Ce document est une synthèse de propositions ciblées au sujet d'un ou plusieurs éléments identifiés, réalisé suite au Bilan de Médication ou à la suite de la sollicitation de l'équipe de soins. Le but étant d'atteindre les objectifs thérapeutiques, diminuer l'iattrogénie médicamenteuse et renforcer l'adhésion du patient au traitement. Il y a également d'autres objectifs, notamment organisationnels (sécurisation des points de transition et amélioration de la coopération entre les soignants) mais aussi financiers. Initié en ville ou à l'hôpital, ce PPP doit être réalisé au plus près du patient et de l'équipe soignante, il reprend différents éléments :

- L'utilité du traitement ;
- La qualité de vie, l'autonomie et le bien-être du patient ;
- La réponse aux besoins du patient.

C. Prise en charge de l'insuffisance cardiaque à FE préservée

Le traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée est limité. En effet, la prise en charge de ce type d'ICC consiste en un traitement non pharmacologique qui a été détaillée dans la partie II. A., un traitement pharmacologique symptomatique avec un traitement étiologique si une cause est connue. La prise en charge détaillée ci-dessous est tirée des recommandations de Juin 2014 de la HAS [6].

1. Traitement pharmacologique

i. Traitement symptomatique

Les médicaments efficaces dans l'IC systolique n'ont pas démontré d'efficacité en termes de morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée. De plus, le traitement par β -bloquant n'est pas indiqué.

En revanche, ces traitements peuvent s'avérer utiles contre les facteurs de risques ou la cause éventuelle de ce type d'insuffisance cardiaque.

Ainsi, en cas de signes congestifs, le traitement symptomatique consiste en l'utilisation de diurétiques de l'anse jusqu'à disparition des symptômes.

ii. Traitement des causes

Par ailleurs, s'il existe une maladie cardiaque identifiée, il faut la traiter. En effet, en cas d'hypertension artérielle, les pressions artérielles systoliques et diastoliques doivent être contrôlées avec un objectif thérapeutique inférieur à 140/90 mmHg. Pour les personnes âgées de plus de 80 ans, la cible de traitement est une PAS de 160 mmHg pour la pression systolique. Le traitement consiste en la prescription d'IEC ou de ARA2 en première intention.

En cas d'insuffisance coronarienne symptomatique, un traitement anti-angineux peut être mis en place ainsi qu'une revascularisation coronarienne.

iii. Traitement des facteurs déclenchants

Si le facteur déclenchant est l'inobservance du traitement non pharmacologique et pharmacologique, il faut reprendre l'éducation thérapeutique du patient pour lui faire comprendre l'intérêt des traitements vis à vis de sa cardiopathie.

Ensuite, une tachycardie peut être un facteur déclenchant. Ainsi, on instaurera un traitement à base de β -bloquants ou inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque comme le vérapamil afin de ralentir la fréquence cardiaque.

De plus il faut traiter les infections pulmonaires et corriger l'anémie si elle existe.

2. Suivi du patient

La HAS détaille dans ses recommandations publiées en 2014 [6], un tableau de suivi minimal de l'insuffisance cardiaque à FE préservée (Figure 10).

Le suivi du patient reste identique à celui du patient atteint d'IC à FE altérée.

Cependant, le suivi est complété par l'identification des patients à haut risque de décompensation et de traiter les infections ou d'augmenter les doses de diurétique en cas d'essoufflement. Enfin, un accent est particulièrement mis sur l'évaluation de l'état nutritionnel et mental du patient (anxiété, dépression).

Suivi minimal de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP)

	Stade II NYHA	Stade III - IV NYHA
Fréquence des consultations en cas d'ICFEP stable	<ul style="list-style-type: none"> Médecin traitant : au moins 4 fois/an Cardiologue : conseillé 1 fois/an 	<ul style="list-style-type: none"> Médecin traitant : au moins 4-12 fois/an Cardiologue : 2-3 fois/an
	Autres professionnels : selon besoins dus à état clinique, changements de comportement, etc.	
Évaluation clinique	<ul style="list-style-type: none"> Activités de la vie quotidienne Symptômes notamment dyspnée, fatigue, palpitations Rythme cardiaque, PA, signes de rétention hydrosodée, mesure du poids Observance médicamenteuse Présence de complications 	
	<ul style="list-style-type: none"> Respect des règles hygiéno-diététiques (sel, apports hydriques) Activité physique État nutritionnel, anxiété, dépression 	
Examens biologiques à réaliser et fréquences	<ul style="list-style-type: none"> Surveillance adaptée Selon évolution clinique et en fonction des modifications de traitement, de coup de chaleur, de déshydratation Au minimum 2 fois/an et lors de toute modification de traitement : natrémie, kaliémie, créatinémie, urée Si AVK : INR au moins une fois par mois Dosage BNP ou NT-proBNP⁹ si suspicion de décompensation 	
Examens complémentaires à réaliser et fréquences	<ul style="list-style-type: none"> ECG au moins 1 fois/an Échocardiogramme si nouveaux symptômes 	<ul style="list-style-type: none"> ECG à chaque consultation de cardiologie Échocardiogramme si nouveaux symptômes
	D'autres examens peuvent être nécessaires selon le contexte et l'état clinique du patient (holter, radio thoracique,...)	
Consultations supplémentaires	<ul style="list-style-type: none"> Évènement intercurrent : décompensation, complication infectieuse Détérioration de l'état clinique Consultations de contrôle au décours d'une hospitalisation 	
Au décours d'une hospitalisation pour décompensation	<ul style="list-style-type: none"> Consultation par le médecin traitant la semaine de sortie de l'hospitalisation Si état de base non atteint : consultations supplémentaires selon l'évolution 	

Figure 9: Tableau de suivi minimal de l'insuffisance cardiaque à FE préservée, recommandations de Juin 2014, HAS[6].

III Innovations dans la prise en charge médicamenteuse

A. Combinaison sacubitril/valsartan : perspectives d'avenir

L'étude de phase 4 PIONEER-HF ^{[15][16]}, ayant eu lieu entre mai 2016 et juin 2018 a pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'utilisation du valsartan/sacubitril chez les patients hospitalisés pour une insuffisance cardiaque aiguë décompensée et stabilisée avec une FEVG < 40 %, en comparaison à l'énalapril.

C'est une étude randomisée en double aveugle sur 881 participants. L'association valsartan/sacubitril à un dosage minimal de 24/26 mg et maximal de 97/103 mg deux fois par jour a été comparée à l'énalapril deux fois par jour à des doses 2,5 mg et 10 mg.

Le critère principal de l'étude était d'évaluer l'effet de l'initiation à l'hôpital de l'association valsartan/sacubitril par rapport à l'énalapril sur le taux de NT-pro-BNP par rapport aux valeurs initiales observées chez les patients stabilisés après hospitalisation. Le but étant de déterminer si l'utilisation de cette combinaison chez les patients hospitalisés pour une décompensation cardiaque aiguë est sûre et efficace.

Les critères d'inclusion étaient : patient hospitalisé pour IC aiguë décompensée, randomisé entre 24h et 10 jours après son hospitalisation avec une FEVG < 40%.

Les résultats de l'étude n'ont pas encore été publiés. Néanmoins, les premiers résultats ont été présentés lors du Congrès du Collège américain de Cardiologie.

Ainsi, les résultats ^{[15][16]} démontrent la supériorité de l'association valsartan/sacubitril par rapport à l'énalapril avec une réduction significative de NT-Pro-BNP notamment après la première semaine de traitement. En effet, une diminution de 46,7% par rapport à la ligne de base a été observée pour le groupe traité avec l'association contre 25,3% pour le groupe ayant reçu le placebo.

En conclusion, les premiers résultats montrent une supériorité de l'association valsartan/sacubitril par rapport à l'énalapril.

Cette combinaison permet d'améliorer la prise en charge du patient dès la prise en charge de sa décompensation cardiaque. Cet exemple pourrait ouvrir la voie à d'autres nouvelles combinaisons susceptibles d'améliorer à la fois la qualité de vie du patient et de son pronostic vital.

Ainsi, une prise en charge rapide, un dépistage précoce des troubles cardiaques permettraient d'améliorer le pronostic des patients.

B. CXL-1427

Le CXL-1427 est un médicament donneur d'oxyde nitrique de deuxième génération^[17]. En effet, le CXL-1427 agirait en tant que donneur d'oxyde nitrique pour augmenter les taux de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) intracellulaire qui a pour conséquence une vasodilatation permettant ainsi à diminuer le travail du ventricule gauche. Ce candidat médicament augmente également les concentrations intracellulaires de calcium par le biais des interactions avec, entre autres, le SERCA2a (pompe ATPase du réticulum endoplasmique des cellules musculaires cardiaques). Cette action permet d'augmenter l'inotropisme^[17].

Cette innovation ciblerait les patients atteints d'insuffisance cardiaque à FEVG réduite présentant une décompensation aiguë.

Ainsi, une étude de phase I^[18] a été menée entre février et avril 2014. Le but de cette étude randomisée en double aveugle était de déterminer la dose maximale tolérée chez des volontaires sains. Le candidat médicament a donc été administré à doses progressives chez 70 personnes en bonne santé. Cette étude a comparé le candidat médicament à un placebo.

Les conclusions de l'étude ont montré que le candidat médicament était bien toléré, les effets indésirables les plus fréquents étant les maux de têtes (42,9% contre 25% pour le placebo) en relation avec l'effet vasodilatateur du CXL-1427, les nausées (19% contre 10,7% pour le placebo) et les vomissements (4,8% contre 3,6% pour le placebo). Une relation dose-dépendante a été démontrée pour l'activité pharmacodynamique et la pharmacocinétique.

Une étude de phase 2a^[19] a été réalisée entre juin 2014 et mai 2015. C'est une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo dont le but était d'évaluer la

sécurité, la tolérabilité et les effets hémodynamiques d'une perfusion continue de 6h du candidat médicament. Elle a été menée chez 46 patients hospitalisés présentant une insuffisance cardiaque. Les critères principaux de l'étude étaient les suivants : effets indésirables liés au médicament, un changement de la pression diastolique de l'artère pulmonaire et de la pression de compensation capillaire pulmonaire ainsi que d'un changement de la fonction cardiaque.

Les critères d'inclusion étaient entre autres : âge compris entre 18 et 85 ans, une FEVG inférieure ou égale à 40%, être hospitalisé pour insuffisance cardiaque, avoir un cathéter pulmonaire à demeure en place et un poids compris entre 50 et 125 kg.

Les résultats n'ont pas encore été publiés dans une revue médicale.

Une étude de phase 2b est actuellement en cours. Elle a débuté le 13 janvier 2017 et devrait s'achever le 24 novembre 2019.

C. Omecamtiv mecarbil

Le candidat médicament omecamtiv mecarbil est un nouveau principe actif en cours d'essai chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque à FE altérée à la suite d'un épisode de décompensation cardiaque.

Ce médicament active directement l'adénosine triphosphatase de la myosine. En effet, l'omecamtiv accélère l'hydrolyse de l'ATP et augmente le nombre de liaisons myosine-actine. C'est ainsi que ce nouveau principe actif permet d'augmenter la force de contraction cardiaque.

Un essai de phase 2 randomisé en doublé aveugle, ATOMIC-AHF ^[20], a pour objectif d'évaluer la sécurité, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'efficacité du candidat médicament administré sur 606 personnes en intraveineuse en comparaison avec un placebo.

Le critère primaire était la réponse de la dyspnée mesurée sur l'échelle de Likert sur 7 niveaux rapportée sur le patient et mesurée pendant 48 heures. Ainsi, la dyspnée devait être légèrement, modérément ou nettement améliorée 6 heures après le début de la perfusion et modérément ou nettement améliorée à 24h.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : âge compris entre 18 et 85 ans, FEVG inférieure ou égale à 40%, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, dyspnée au repos.

Les résultats sont les suivants : le candidat médicament n'a pas rempli le critère primaire de l'étude mais a amélioré la dyspnée dans le groupe de patient traité avec 20mg/h pendant les quatre premières heures puis 4mg/h de la quatrième à la vingt-quatrième heure. Il apparaît a priori bien toléré aux doses testées.

Comme l'étude ATOMIC-AHF était une étude de recherche de dose et donc pas assez puissante pour pouvoir analyser les résultats cliniques, les résultats obtenus ont été suffisants pour poursuivre les investigations sur ce candidat médicament.

Omecamtiv mecarbil est actuellement en phase 3 des études cliniques, depuis le 6 janvier 2017 et dont la fin est prévue pour le 7 février 2021, sur 8258 participants.

D. Vericiguat

Le vericiguat est un activateur de la guanylate cyclase. En activant cette enzyme, les taux de GMPc sont augmentés et ont pour conséquence la natriurèse, la diurèse et la vasodilatation.

Une étude de phase 2^[21] a été menée entre novembre 2013 et mai 2015 sur 477 patients. Cette étude en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo avait pour but de déterminer la tolérabilité et d'établir le schéma de posologie du médicament chez les patients atteints d'ICC à fraction d'éjection préservée.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : âge supérieur à 18 ans, une FEVG supérieure ou égale à 40%, un taux de BNP supérieur ou égal à 100 pg/ml ou un taux de NT-proBNP supérieur ou égal à 300 pg/ml.

Le critère principal de cette étude était un changement du taux de NT-proBNP par rapport au niveau de référence et une modification du volume auriculaire gauche.

Les résultats de cette étude de phase 2 (SOCRATE)^[21] ont démontré que le principe actif n'avait aucun impact sur le taux de NT pro-BNP et la fonction ventriculaire gauche. En effet, la valeur de base du logNT-proBNP pour le placebo était de 6,897pg/ml contre 6,945pg/ml pour le groupe traité. Après 12 semaines, lorsque l'on compare les deux groupes, la variation des valeurs de logNTproBNP est trop faible (-0,098pg/ml par rapport à la ligne de base pour le groupe placebo et 0,038pg/ml pour le groupe traité, $p=0,8991$).

En ce qui concerne la modification du volume auriculaire gauche, la différence entre les valeurs de base et les valeurs relevées à 12 semaines : -3,361 ml en moyenne pour le groupe ayant reçu le placebo et -1,732 ml en moyenne pour le groupe traité ($p=0,8156$).

En dépit de ces résultats, un essai de phase 3 est en cours. Connue sous le nom de VICTORIA^[22], cette étude est réalisée sur 5000 personnes dont la FEVG était inférieure à 45%, un score NYHA entre II et IV et une hospitalisation dans les 6 mois précédents.

Le critère principal de l'étude était un critère composite combinant le décès de cause cardiovasculaire et le nombre d'hospitalisation pour décompensation cardiaque. Cette étude a démarré en 2016 et devrait prendre fin en 2019.

E. RT100

RT100 est une thérapie génique visant l'adénylate cyclase humaine de type 6, une protéine membranaire présente dans le muscle cardiaque catalysant la conversion de l'adénosine triphosphate en adénosine monophosphate cyclique, jouant un rôle important dans la fonction cardiaque. Agissant par transfert de gène, elle serait administrée par cathétérisme cardiaque et utiliserait comme vecteur l'adénovirus de type 5.

Une étude de phase 2^[23] randomisée, réalisée en double aveugle et contrôlée par placebo a été réalisée sur 56 patients. Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité ainsi que l'innocuité de l'administration intracoronaire de RT100.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : un âge compris entre 18-80 ans, des patients souffrant d'ICC symptomatique avec une FEVG inférieure ou égale à 40% porteurs d'un défibrillateur cardiaque. Le critère principal de cette phase 2 était la modification de la valeur de la FEVG et la durée du test d'effort sur tapis roulant. La FEVG moyenne était de 31%.

Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les patients ayant reçu le placebo et ceux ayant reçu RT100 en ce qui concerne la durée de l'exercice physique ($p=0,94$).

Cependant, une augmentation de la fraction d'éjection a été démontrée de façon significative à 4 semaines mais pas à 12 semaines. En effet, pour le groupe placebo, une augmentation de 4,1 unités par rapport à la valeur initiale de la fraction a été observée à 4 semaines contre 0,8 unités d'augmentation par rapport à la valeur initiale à 12 semaines.

En ce qui concerne le groupe traité, on a observé une augmentation de la valeur initiale de la fraction d'éjection de 5,5 unités ($p < 0,004$) contre 3,5 unités à 12 semaines ($p = 0,16$).

On observe donc dans un premier temps une augmentation de la fraction d'éjection puis une diminution de la fraction d'éjection.

Néanmoins, un essai de phase 3 devrait être réalisé, ayant pour objectif la réduction du nombre d'hospitalisations. Cette étude pivotale connue sous le nom de FLOURISH (Référence : NCT03360448)^[24] sera une étude randomisée, contrôlée contre placebo et en double aveugle. Le recrutement des patients n'a pas encore démarré à ce jour.

Discussion

D'après ce que nous avons vu précédemment concernant la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique, nous pouvons donc dire que cette pathologie est traitée de manière établie, documentée mais néanmoins non optimale. En effet, même si les patients bénéficient de médicaments et de dispositifs médicaux implantables actifs, dont l'efficacité et la sécurité ont été démontrés, ainsi que de méthodes de diagnostic précises, il reste encore à améliorer la qualité de vie des patients, en réduisant l'expression clinique des symptômes, mais aussi améliorer leur survie.

Les résultats de l'étude de phase 4 (PIONEER-HF) sur l'association sacubitril/valsartan ont mis en évidence l'importance de la prise en charge après une décompensation cardiaque. Ainsi, il faudrait optimiser cette prise en charge post-décompensation. De plus, on pourrait imaginer des méthodes de dépistage plus efficaces et une meilleure information de la population générale sur cette pathologie afin de diminuer le nombre de décompensations. L'éducation des patients et de leur entourage est aussi importante. Enfin, un meilleur traitement des causes sous-jacentes pourraient diminuer le nombre d'hospitalisations, voire améliorer la survie des patients. La place du pharmacien est donc capitale dans l'éducation des patients et de leur entourage. En effet, il permet, de par sa proximité, d'expliquer ou de rappeler les objectifs du traitement, de signifier l'importance de l'adhésion thérapeutique en améliorant sa compréhension de la maladie mais aussi traitement. Le pharmacien a donc tout à fait son rôle d'accompagnement du patient dans sa pathologie.

En complément des médicaments récemment mis sur le marché, d'autres principes actifs sont encore à l'étude. Cela montre bien le dynamisme de la recherche sur cette pathologie mais aussi qu'il existe encore des pistes d'améliorations dans la prise en charge de l'ICC.

Des candidats médicaments procèdent par de nouveaux mécanismes d'action, comme l'omecantiv mecarbil par exemple. Ce principe actif n'a pas rempli le critère primaire de l'étude de phase 2 ATOMIC-AHF qui était de diminuer la dyspnée, sauf dans une cohorte dans laquelle la posologie était la plus élevée. Ainsi, on pourrait supposer que dans la future étude de phase 3, la dose administrée soit ajustée et que les résultats soient meilleurs.

Enfin, d'autres principes actifs n'ont pas obtenu les résultats escomptés. Malgré les résultats obtenus en phase 2 pour le vericiguat, une phase 3 est en cours. Ces résultats permettront de juger définitivement le potentiel de ce principe actif.

Un autre candidat médicament n'a pas encore obtenu de résultats cliniques : CXL-1427. Néanmoins, on pourrait supposer, en étudiant son mécanisme d'action, que ce principe actif puisse être efficace. En effet, en provoquant une vasodilatation et une diurèse, le travail cardiaque serait ainsi diminué.

Enfin, ces nouveaux candidats médicaments sont tous indiqués pour l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection altérée. Cette partie de la population des patients atteints d'IC verrait donc sa prise en charge améliorée à l'avenir. Néanmoins, il ne faut pas négliger l'ICC à FE conservée mais aussi, cette catégorie nouvellement décrite et dont la prise en charge reste non établie par l'ESC, l'ICC à FE intermédiaire, populations pour lesquelles des développements thérapeutiques sont attendus à l'avenir.

Conclusion

Pour conclure, l'insuffisance cardiaque chronique est une pathologie touchant 1 à 2% de la population dont la prise en charge est bien documentée. En effet, il existe dans les recommandations de l'ESC, une stratégie de prise en charge définie. Néanmoins, d'après les données de l'InVS, plus de la moitié des patients disent se sentir en « mauvaise santé » ou en « très mauvaise santé ». La qualité de vie des personnes souffrant d'ICC reste donc à améliorer, tout comme la morbi-mortalité. Le bon usage des médicaments actuellement commercialisés ainsi que le respect par les patients de la stratégie thérapeutique mise en œuvre doit être accompagné par le pharmacien dans son activité clinique quotidienne. Le développement de nouveaux médicaments doit également permettre de renforcer la stratégie thérapeutique actuelle.

De plus, la population de patients atteints d'ICC à FE intermédiaire nouvellement décrite, ne bénéficie pas de stratégie de prise en charge. Cette catégorie de personnes ne peut donc pas profiter d'un traitement standardisé mais plutôt d'une prise en charge au cas par cas qui n'assure pas l'amélioration de la survie, ni la qualité de vie.

Il reste donc beaucoup de choses à améliorer dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

La recherche est très active. Des candidats médicaments (associations, nouveaux modes d'action) sont en voie de développement et pourraient modifier à l'avenir la prise en charge de cette cardiopathie. Les pharmaciens doivent donc rester vigilants et maintenir leurs connaissances à l'avenir pour optimiser la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique. Les pharmaciens auront certainement un rôle encore plus important dans l'accompagnement de ces patients.

Références

[1] Maladies Cardio-Neuro-Vasculaires, Insuffisance cardiaque, site de l'InVS, Publié le 15/04/2010 et mis à jour pour la dernière fois le 26/09/2018.

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/L-insuffisance-cardiaque>, Date de dernière consultation : 30/06/2019.

[2] « 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.” *P.Ponikowski, A.Voors S.Anker Héctor Bueno John G F Cleland Andrew J S Coats Volkmar Falk José Ramón González-Juanatey Veli-Pekka Harjola Ewa A Jankowska, European Heart Journal*, July 2016;37(27), 2129–2200

[3] « Implantation de dispositifs d'assistance ventriculaire en France de 2008 à 2014 : étude de la base nationale du PMSI », Présentée et soutenue publiquement le 29 mars 2017 à 16 heures au Pôle Recherche de la Faculté de Médecine Henri Warembourg, Par Jean-Baptiste Dugast, thèse de doctorat de Médecine.

[4] Livre de Cardiologie (2^e édition, Elsevier Masson), sous l'égide du Collège National des Enseignants de Cardiologie et la Société Française de Cardiologie.

[5] « L'insuffisance cardiaque », Fédération française de cardiologie, <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/linsuffisance-cardiaque>, date de dernière consultation : 09/09/2019.

[6] Guide du parcours de soins de l'insuffisance cardiaque, HAS, Juin 2014, Service des maladies chroniques et des dispositifs d'accompagnement des malades.

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_ic_web.pdf, date de dernière consultation : 30/06/2019

[7] VIDAL, Insuffisance cardiaque, mis à jour le vendredi 8 mars 2019, <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/insuffisance-cardiaque-chronique.html?pb=facteurs-risque>

[8] Guide de pertinence des soins de l'insuffisance cardiaque, Haute Autorité de Santé, Mars 2018. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-03/fs_cardio_insuff_cardiaque_v3.pdf, date de dernière consultation : 30/06/2019.

[9] VIDAL, β -bloquants, <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/c:619/n:B%25C3%25AAtabloquants/> date de dernière consultation : 02/07/2019

[10] VIDAL, diurétiques, <https://www.vidal.fr/recherche/index/q:diurétiques/> date de dernière consultation 02/07/2019

[11] VIDAL, Ivabradine, <https://evidal.vidal.fr/substances/22788/ivabradine/> , mis à jour en mai 2019, date de dernière consultation 04/07/2019.

[12] VIDAL, Sacubitril, 23/08/2016, <https://www.vidal.fr/substances/24568/sacubitril/> , date de dernière consultation : 04/07/2019.

[13] VIDAL, Digoxine, mis à jour en mai 2019, <https://evidal.vidal.fr/session/index.html> , date de dernière consultation : 04/07/2019.

[14] « Plan Pharmaceutique personnalisé et le nouveau modèle de Pharmacie Clinique », *B. Allenet^a, D. Cabelguenne^b, A. Lepelletier^c, S. Prot-Labarthe^d, C.*

Mouchoux^e, R. Colomb^t, P. Bedouch^g, T. Berod^{h,*}, Le Pharmacien Hospitalier et le Clinicien, 2017, 52 : 306-309

[15] « Comparison of Sacubitril/valsartaN Versus Enalapril on Effect on ntpRo-bnp in Patients Stabilized From an Acute Heart Failure Episode. (PIONEER-HF) », ClinicalTrials.Com, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02554890> , date de dernière consultation 04/07/2019.

[16] “Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure “ E. Velazquez, D. Morrow, A. DeVore, C. Duffy, A. Ambrosy, K. McCague, R. Rocha, E. Braunwald, N Eng J Med, February 2019,380:539-548

[17] “Agents with vasodilator properties in acute heart failure” A. Singh, S. Laribi, J. Teerlink, A. Mebazaa, *European Heart Journal*, February 2017;38(5): 317–325,

[18] “A phase 1 study of the safety and pharmacokinetics of the intravenous nitroxyl prodrug, CXL-1427” Doug Cowart, Robert Venuti, Jeffrey Guptill, Robert Noveck and Shiyin Foo, *Journal of the American College of Cardiology*, March 2015; 65(10).

[19] “A Dose Ranging Phase IIa Study of 6 Hour Intravenous Dosages of CXL-1427 in Patients Hospitalized With Heart Failure”, ClinicalTrials.gov, NCT02157506, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02157506?term=NCT02157506&rank=1>, date de dernière consultation : 04/07/2019.

[20] “Cardiac myosin activators for heart failure therapy: focus on omecamtiv mecarbil” E. Kaplinsky, G. Mallarkey, *Drugs in Context*, 2018; 7: 212518.

[21] “*Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the Soluble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patients with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study* » B.Pieske, A. Maggioni, C.Lam, E.Pieske-Kraigher, G.Filippatos, J.Butler, P.Ponikowski, S.Shah, S.Solomon, A.Scalise, K.Mueller, L.Roessig and M.Gheorghiade, *European Heart Journal*, Apr 14;38(15): 1119-1127.

[22] « A Study of Vericiguat in Participants With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF) (MK-1242-001) (VICTORIA)”, ClinicalTrials, date de dernière consultation 04/07/2019.

[23] “Intracoronary Gene Transfer of Adenylyl Cyclase 6 in Patients With Heart Failure A Randomized Clinical Trial” *H. Kirk Hammond, W.Penny, J.Traverse, T.Henry, M.Watkins, C.Yancy; R.Sweis, E.Adler, A.Patel, D.Murray, R.Ross, V.Bhargava, A.Maisel, D. Barnard, N. Chin Lai,N.Dalton, M.Lee, S.Narayan, D.Blanchard, M.Gao,* JAMA Cardiol. 2016; 1 (2): 163-171. doi: 10.1001 /

[24] « AC6 Gene Transfer in Patients With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction Heart Failure (FLOURISH)”, ClinicalTrials, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03360448?cond=NCT03360448&rank=>, date de dernière consultation 04/07/2019.

Compte : **Nicolas Simon Simon**
 Identifiant : **cow4j5ly**
 Titre : **These insuffisance cardiaque-version 7.docx**
 Dossier : **Dossier par défaut**
 Commentaires : *Non renseigné*
 Charge le : 12/10/2019 15:58

Similitudes document :

 **5%**

Similitudes partie 1 :

 **7%**

INFORMATIONS DÉTAILLÉES

Titre : These insuffisance cardiaque-version 7.docx
 Description : [Partie 1]
 Analyse le : 12/10/2019 16:18
 Identifiant : xtwauqli
 Charge le : 12/10/2019 15:58
 Type de chargement : Remise manuelle des travaux
 Nom du fichier : These insuffisance cardiaque-version 7.docx
 Type de fichier : docx
 Nombre de mots : 6380
 Nombre de caractères : 47100

TOP DES SOURCES PROBABLES- PARMIS 15 SOURCES PROBABLES

- | | |
|---|---|
| 1.  Document: lpi9vwbd - THESE.docx |  5% |
| 2.  Source Compilatio.net tguq6c3f |  3% |
| 3.  www.has-sante.fr/.../2012-04/guide_parcours_de_soins_ic_web.pdf |  3% |
| 4.  www.lneas.tn/.../493/download |  <1% |

SIMILITUDES TROUVÉES DANS CE DOCUMENT/CETTE PARTIE

Similitudes à l'identique : **6 %** 
 Similitudes supposées : **1 %** 
 Similitudes accidentelles : **<1 %** 

Compte : **Nicolas Simon Simon**
 Identifiant : **cow4j5ly**
 Titre : **These Insuffisance cardiaque-version 7.docx**
 Dossier : **Dossier par défaut**
 Commentaires : *Non renseigné*
 Chargé le : 12/10/2019 15:58

Similitudes document :

 **5%**

Similitudes partie 2 :

 **3%**

INFORMATIONS DÉTAILLÉES

Titre : These insuffisance cardiaque-version 7.docx
 Description : [Partie 2]
 Analyse le : 12/10/2019 16:18
 Identifiant : z32mbc1i
 Chargé le : 12/10/2019 15:58
 Type de chargement : Remise manuelle des travaux
 Nom du fichier : These insuffisance cardiaque-version 7.docx
 Type de fichier : docx
 Nombre de mots : 6343
 Nombre de caractères : 45457

TOP DES SOURCES PROBABLES- PARMIS 8 SOURCES PROBABLES

1.  www.ncbi.nlm.nih.gov/.../articles/PMC5400074

 <1%

SIMILITUDES TROUVÉES DANS CE DOCUMENT/CETTE PARTIE

Similitudes à l'identique : **2 %** 

Similitudes supposées : **<1 %** 

Similitudes accidentelles : **<1 %** 

Sources très probables - 8

Sources peu probables - 40

Sources accidentelles- 30 Sources

Sources ignorées - 0 Sources

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : VANDENBROERE

Prénom : Audrey

Titre de la thèse : Insuffisance cardiaque chronique : traitements actuels et innovations médicamenteuses.

Mots-clés : Insuffisance cardiaque, Prise en charge thérapeutique, nouveautés thérapeutiques

Résumé :

L'insuffisance cardiaque chronique est une pathologie d'apparition progressive, fréquente et grave qui touche, en France, 2,3% de la population adulte et 1,8% de la population française soit 1 130 000 personnes selon l'Institut de Veille Sanitaire.

Cette pathologie très invalidante est prise en charge de manière définie mais non optimisée. En effet, d'après la même source, plus de la moitié des patients se disent en « mauvaise santé » voire en « très mauvaise santé ».

Nous allons donc, dans ce manuscrit, décrire cette cardiopathie puis détailler sa prise en charge actuelle pour enfin, dans une troisième partie présenter les innovations en cours de développement.

Membres du jury :

Président : M. Thierry Dine, Professeur des Universités - Pharmacien praticien hospitalier; Université de Lille, CH de Loos-Haubourdin.

Directeur, conseiller de thèse : M. Nicolas Simon, Professeur des Universités - Pharmacien praticien hospitalier; Université de Lille, CHU de Lille.

Assesseur(s) : Me Marie-Christine Lagon, Pharmacien d'officine, Grande-Synthe