

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

**CONTROLE OPTIMALE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE
DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE
A FRACTION D'EJECTION REDUITE
A propos de 160 cas**

MEMOIRE PRESENTE PAR :

DOCTEUR BAYA MEHDI

Né le 30/05/1993 à Midelt (MAROC)

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : CARDIOLOGIE

Sous la direction de :

PROFESSEUR MOULAY MEHDI BADIDI

Session Juin 2023

Médecin Cohorté Moulay Mehdi Baya
Professeur de Cardiologie
Chef de Service de Cardiologie
Hôpital Militaire Moulay Ismail
INPE : 131225354



**CONTROLE OPTIMALE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE DANS
L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE A FRACTION
D'EJECTION REDUITE
A propos de 160 cas**

Mémoire présenté par

Docteur BAYA MEHDI Née le 30/05/1993 à Midelt

Pour l'obtention du Diplôme de Spécialité Médicale

Option : Cardiologie

Sous la direction du Professeur MOULAY MEHDI BADIDI

Session Juin 2023

REMERCIEMENTS

A mon maître

Monsieur le professeur BADIDI MOULAY EL MEHDI

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur, et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires. Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher maître, de trouver le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A mon maître Monsieur

Le professeur HAFID AKOUDAD

*Veillez, cher Maître, trouvé à travers ce modeste travail,
l'expression de ma haute considération, de ma reconnaissance et
de mon profond respect.*

A mes maîtres les professeurs

*Mbarek NAZZI, Badreddine EL YOUNASSI, Ikram LAHLOU et
Latifa OUAHA, je vous remercie énormément pour vos conseils et
votre aide au cours de ma formation. Veuillez trouver ici les
termes de reconnaissance les meilleurs ;*

A NOS MAITRES :

*C'est avec une grande émotion et un profond respect et estime que nous avons l'honneur
aujourd'hui d'écrire ce modeste mot afin de rendre hommage à nos maitres qui nous ont guidé, et
n'ont jamais épargné d'efforts pour notre apprentissage et notre formation, tant sur le plan
théorique que pratique. Ces quelques lignes ne sauraient suffire pour vous exprimer, chers maitres,
ma grande reconnaissance et ma profonde gratitude pour vos qualités humaines et
professionnelles qui me serviront certainement d'exemple dans ma carrière. Nous vous restons à
jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et
toujours disciples dévoués...*

PLAN

<i>REMERCIEMENTS</i>	1
PLAN	4
LISTE DES ABREVIATIONS	7
A. INTRODUCTION	8
B. DEFINITION ET CLASSIFICATION DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE	10
C. RAPPEL SUR LA PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE A FEVG REDUITE	12
I. Traitement pharmacologique.....	12
1) Objectifs	12
2) Traitement de base chez tous les patients	12
3) Traitement à considérer chez certains patients	21
II. Traitement électrique	26
III. Traitement non pharmacologique	30
IV. Prise en charge des comorbidités	32
D. BETABLOQUANTS, ET INHIBITEUR DES CANAUX IF : MECANISMES D'ACTION ET MODALITES DE PRESCRIPTION	46
E. CONTROLE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE DANS LA PRATIQUE COURANTE... 51	
I. PATIENTS ET METHODES.....	51
II. RESULTATS.....	54
III. DISCUSSION	75
F. CONCLUSION	73
G. RESUME	75
H. REFERENCES	82

LISTE DES ABREVIATIONS

ARA 2	: Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2
ARM	: Antagoniste des récepteurs minéralo-corticoïdes
ARNI	: Angiotensin receptor neprilysin inhibitor
BPCO	: broncho-pneumopathie chronique obstructive
CRT	: Thérapie de resynchronisation cardiaque
CV	: cardio-vasculaire
DA	: Défibrillateur automatique implantable
ECR	: études contrôlées randomisées
ESC	: société européenne de cardiologie
FC	: fréquence cardiaque
FEVG	: Fraction d'éjection du ventricule gauche
GCS	: Stimulateurs de la guanylate cyclase soluble
GMP	: Guanosine monophosphate cyclique
HfmrEF	: insuffisance cardiaque à FEVG modérément réduite
HfpEF	: insuffisance cardiaque à FEVG préservée
HfrEF	: insuffisance cardiaque à FEVG réduite
IC	: Insuffisance cardiaque
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC	: Indice de masse corporelle
ISGLT2	: Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2
NO	: Monoxyde d'azote
NT PRO BNP	: N-terminal pro peptide natriurétique de type B
NYHA	: New york heart association
OMS	: Organisation mondiale de la santé
SRAA	: Système rénine angiotensine aldosterone
VO2	: Consommation d'oxygène

A. Introduction

L'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique complexe résultant d'une dysfonction structurelle ou fonctionnelle qui altère la capacité du cœur à assurer un débit sanguin suffisant pour subvenir aux besoins métaboliques de l'organisme

L'IC est un problème majeur de santé publique avec une prévalence en augmentation, estimée à 26 millions de personnes dans le monde (1). Quoique l'Afrique, l'Asie, le Moyen-Orient et l'Amérique du Sud concentrent la majorité de la population mondiale, la plupart des informations proviennent d'études nord-américaines et européennes.

Malgré les avancées thérapeutiques, la mortalité reste importante. En France (2), la mortalité intra-hospitalière est de 6,4 % et atteint 4,4 % 30 jours après la sortie de l'hôpital. Globalement, elle est estimée en Europe à 11 % à 1 an et 41 % à 5 ans (3). Plusieurs études permettent cependant de documenter la baisse de cette mortalité.

Les pays développés consacrent 1 à 2 % de leurs dépenses de santé pour la prise en charge de l'IC (3). En 2010, l'estimation du coût de l'IC était de 39,2 milliards de dollars (soins de santé, coût des médicaments, perte de productivité). Le coût de l'hospitalisation constitue la plus grande part de la dépense.

Plusieurs études ont montré que la fréquence cardiaque est à la fois un facteur pronostique et un facteur de risque. Le ralentissement de la FC est associé à une diminution de la mortalité totale et de la mortalité cardiovasculaire. Ceci est vrai chez les patients ayant une maladie coronaire et chez ceux ayant une insuffisance cardiaque à FEVG réduite. La fréquence cardiaque initiale est bien corrélée au pronostic : plus elle est élevée, moins bon est le pronostic. La fréquence cardiaque apparaît donc comme un objectif thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque.

Depuis l'étude SHIFT, qui a testé l'effet de l'ivabradine, qui est une molécule dotée d'un effet bradycardisant et dépourvue d'autre effet hémodynamique, nous portons un regard nouveau sur l'impact de la prise en compte de la fréquence cardiaque pour l'optimisation du traitement pharmacologique. Les résultats obtenus à partir des données recueillies dans le groupe placebo de l'étude SHIFT confirment sans conteste qu'une fréquence cardiaque élevée est un marqueur de risque d'événements cardiovasculaires chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque à FEVG réduite.

Notre étude analyse en vie réelle le bénéfice du contrôle de la fréquence cardiaque chez des patients insuffisants cardiaques chroniques avec dysfonction ventriculaire ; notre objectif est d'évaluer :

- L'amélioration de la qualité de vie et de la symptomatologie ;
- Titration de la dose maximale tolérée aux bêtabloquants ;
- Contrôle optimale de la fréquence cardiaque.

B. Définition et classification de l'insuffisance cardiaque

I. Définition :

La société européenne de cardiologie définit l'insuffisance cardiaque comme étant un syndrome clinique complexe, caractérisé par des signes fonctionnels (dyspnée, fatigue, asthénie), qui peuvent s'accompagner de signes physiques (crépitations pulmonaires, œdèmes périphériques), dus à des anomalies cardiaques structurelles et/ou fonctionnelles, aboutissant à une baisse du débit cardiaque et/ou des pressions cardiaques élevées (au repos ou à l'effort).

Toutes les maladies cardiovasculaires peuvent conduire à l'IC mais les causes les plus fréquentes en France sont les cardiopathies ischémiques, l'hypertension artérielle et les cardiomyopathies.

II. Classifications :

Les insuffisances cardiaques se caractérisent par une multitude de formes cliniques. On peut ainsi utiliser différents critères pour essayer de les classer :

- **Selon la fraction d'éjection du ventricule gauche :**

Une nouvelle classification de l'insuffisance cardiaque qui repose sur la fraction d'éjection Ventriculaire gauche (FEVG) a été adoptée, elle a permis de définir :

- Un groupe à FEVG réduite : qui correspond à l'insuffisance cardiaque dite « classique » associée à une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) inférieure à 40 %.
- Un groupe à FEVG préservée : qui correspond à la présence de symptômes et de signes d'insuffisance cardiaque malgré une fraction d'éjection du ventricule gauche normale ou subnormale ($FEVG \geq 50\%$), Cette deuxième forme correspond à la forme clinique la plus fréquente chez les sujets âgés et les femmes, et semble favorisée par l'hypertension artérielle et/ou l'hypertrophie du ventricule gauche

- Un groupe à FEVG moyennement réduite : FEVG entre 0 et 49 %.

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF ≤40%	LVEF 41–49% ^b
	3	–	–
			Objective evidence of cardiac structural and/or functional abnormalities consistent with the presence of LV diastolic dysfunction/raised LV filling pressures, including raised natriuretic peptides ^c

- Selon la symptomatologie prédominante : gauche, droite ou globale :

On parle d'insuffisance ventriculaire gauche lorsque l'anomalie atteint le ventricule gauche, de la même manière, on parlera d'une insuffisance ventriculaire droite lorsqu'elle atteint le ventricule droit

L'insuffisance cardiaque globale sera envisagée si le cœur droit et le cœur gauche sont atteints.

L'insuffisance ventriculaire droite est souvent la conséquence d'une défaillance ventriculaire gauche. Ce sera notamment un signe en faveur d'une phase avancée de la maladie. Cependant, il est important de remarquer que les symptômes ne sont pas toujours en lien avec la gravité de l'atteinte de l'un ou l'autre des ventricules.

- Selon le mode d'évolution aigu ou chronique :

L'insuffisance cardiaque aigu désigne habituellement la survenue brutale d'un tableau d'insuffisance cardiaque, qui peut-être rencontrée dans l'infarctus du myocarde ou dans l'insuffisance aortique ou mitrale aigu. On utilise aussi ce terme pour caractériser une crise inaugurale qui va mettre en lumière une insuffisance cardiaque jusqu'alors ignorée. L'insuffisance cardiaque aigu est marquée par l'apparition rapide de symptômes et de signes secondaires à une dysfonction aigu lors de laquelle les mécanismes d'adaptation n'ont pas le temps de se mettre en place. Il peut aussi s'agir d'une situation de décompensation d'une insuffisance cardiaque chronique ou d'exacerbation.

L'insuffisance cardiaque chronique est la forme la plus fréquente de l'insuffisance cardiaque. Elle désigne une situation stable dans laquelle le patient peut être asymptomatique ou présenter une dyspnée d'effort plus ou moins importante mais stable.

C. Rappel sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite

I. Traitement pharmacologique

1. Objectifs

La pharmacothérapie est la pierre angulaire du traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite, et doit être mis en œuvre avant d'envisager une thérapie électrique, et parallèlement aux interventions non pharmacologiques.

Il existe trois principaux objectifs de traitement pour les patients atteints d'HFrEF :

- Réduction de la mortalité,
- Prévention des hospitalisations récurrentes en raison de l'aggravation de l'IC,
- Amélioration de l'état clinique, de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie. (4)

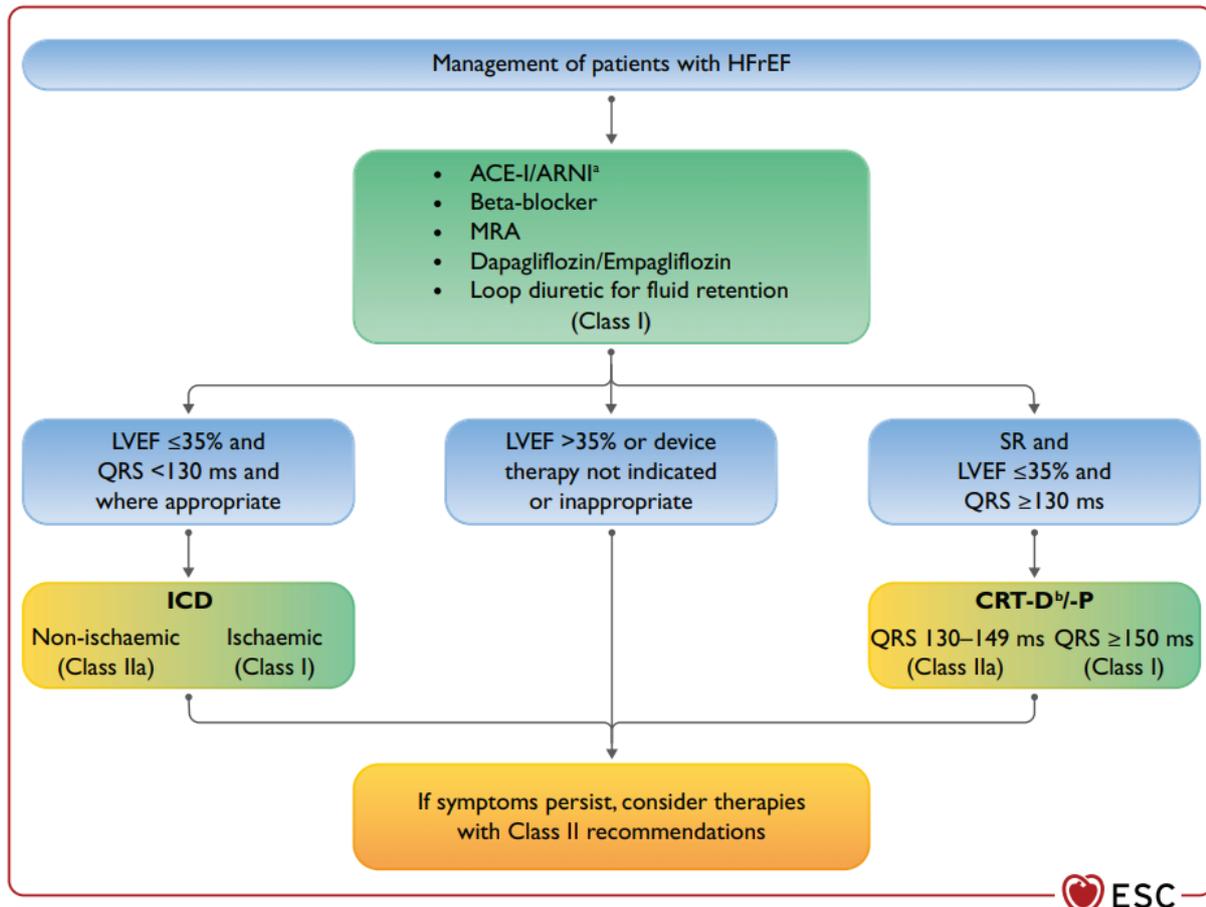
2. Traitement de base chez tous les patients

La modulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) et du système nerveux sympathique avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine-néprilysine (ARNI), les bêtabloquants et les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (MRA) ; a démontré qu'il améliore la survie, réduit le risque d'hospitalisation pour IC et réduit les symptômes chez les patients atteints d'HFrEF. Ces médicaments sont la base de la pharmacothérapie chez les patients HFrEF, à moins que les médicaments sont contre-indiqués ou non tolérés. (5)

Ils doivent être augmentés aux doses utilisées dans les essais cliniques (ou aux doses maximales tolérées si cela n'est pas possible). Cette ligne directrice recommande toujours l'utilisation de l'ARNI en remplacement de l'IEC chez les patients appropriés qui restent symptomatiques sous les thérapies IEC, bêtabloquants et MRA; cependant, un ARNI peut être considéré comme un traitement de première ligne au lieu d'un IEC. (6)

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose 2 (SGLT2) dapagliflozine et empagliflozine ajoutés au traitement par IEC/ARNI/bêtabloquant/MRA ont réduit le risque de décès CV et d'aggravation de l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'HFrEF. (7)

Sauf contre-indication ou non toléré, la dapagliflozine ou l'empagliflozine sont recommandées pour tous les patients atteints d'HFrEF déjà traités par un IEC/ARNI, un bêtabloquant et une MRA, qu'ils soient diabétiques ou non.



Traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite selon les recommandations de la société européenne de cardiologie de 2021

➤ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

Les IEC sont la première classe de médicaments ayant démontré qu'ils réduisaient la mortalité et la morbidité chez les patients atteints d'HFrEF. (8)

Ils sont prescrits à tous les stades d'insuffisance cardiaque chronique. Ils sont recommandés en première intention chez tous les patients, symptomatiques ou asymptomatiques, présentant une dysfonction systolique du VG (FEVG < 40 %). Ils empêchent la transformation de l'angiotensine de type I en angiotensine de type II en bloquant l'enzyme de conversion.

Les IEC sont responsables d'une vasodilatation artérielle et veineuse, ce qui est à l'origine d'une diminution de la post-charge et de la pré-charge et de ce fait d'une diminution du remodelage ventriculaire. Cet effet vasodilatateur est dû à un blocage de l'enzyme de conversion induisant une chute de la synthèse de l'angiotensine II plasmatique et tissulaire qui est un puissant vasoconstricteur. Par conséquent, l'IEC induit une chute de la pression artérielle en baissant les résistances périphériques, une augmentation importante du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque.

Au niveau rénal, la survenue d'une vasodilatation de l'artériole efférente peut être fréquemment responsable d'une hypo-perfusion rénale ce qui justifie une surveillance stricte de la fonction rénale après le début du traitement.

Accessoirement, les IEC inhibent la synthèse de l'aldostérone ce qui est à l'origine d'une diminution de la rétention hydro-sodée avec un risque d'hyperkaliémie.

Par ailleurs, l'élévation des concentrations des bradykinines, par inhibition des kininases, est responsable d'une vasodilatation supplémentaire mais aussi de la toux observée sous IEC.

La dose d'IEC doit être progressivement augmentée jusqu'à la dose cible maximale des essais cliniques en cas de bonne tolérance tensionnelle et rénale.

La grossesse, la sténose bilatérale des artères rénales, l'insuffisance rénale terminale (clairance de créatinine <15 ml/min), l'allergie au médicament et l'antécédent d'angioedème représentent les principales contre-indications absolues à la prescription des IEC.

➤ Bêtabloquants

Il a été démontré que les bêtabloquants réduisent la mortalité et la morbidité chez les patients atteints d'HFrEF, en plus du traitement par un IEC et un diurétique. Ils améliorent également les symptômes. (9)

Les bêtabloquants empêchent de façon compétitive la fixation des catécholamines sur les récepteurs bêta 1 et bêta 2 et inhibent la sécrétion de la rénine, et donc de l'angiotensine II et de l'aldostérone. Ils améliorent la phase de relaxation et donc le remplissage ventriculaire, diminuent la consommation myocardique en oxygène et les résistances périphériques ce qui améliore le débit et la performance cardiaque. (10) Les bêtabloquants s'opposent au remodelage cardiaque par réduction des volumes ventriculaires et neutralisent la toxicité des catécholamines et leur effet arythmogène.

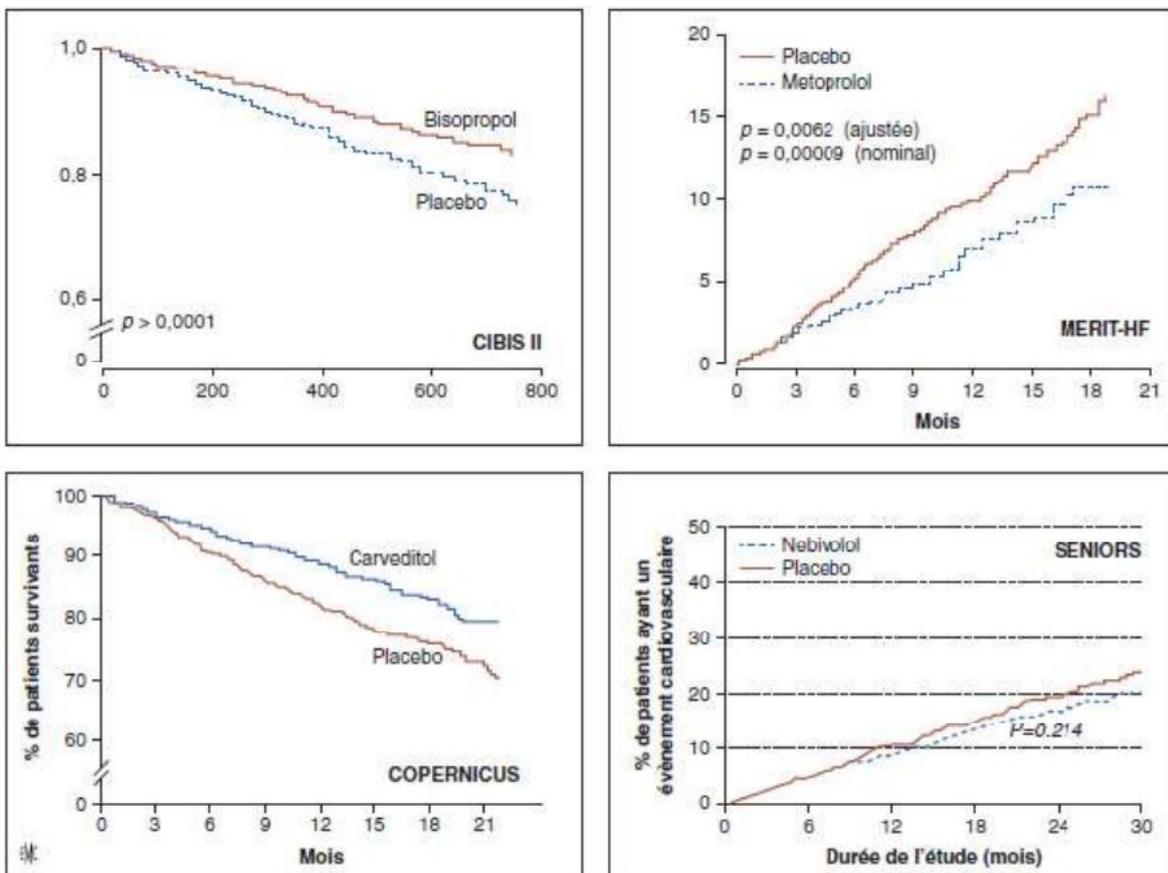
Les bêtabloquants doivent être initiés chez les patients cliniquement stables, euvolémiques, à faible dose et progressivement augmentés jusqu'à la dose maximale tolérée. Chez les patients admis pour insuffisance cardiaque aigue, les bêtabloquants doivent être initiés avec prudence à l'hôpital, une fois que le patient est stabilisé sur le plan hémodynamique.

Quatre molécules représentent aujourd'hui un pilier dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : Bisoprolol, Carvédilol, Métoprolol et Nébivolol, les autres molécules de la famille ne sont toujours pas indiquées (11).

Pour une bonne gestion des effets indésirables, Ils seront administrés sous forme de titration en commençant par la plus faible dose disponible et en augmentant les doses par paliers jusqu'à atteindre la dose maximale recommandée ou tolérée par le patient.

La prescription de cette famille de médicament est contre indiquée qu'en cas d'asthme, d'insuffisance cardiaque congestive sévère, de bradycardie <45 bpm, d'hypotension et de bloc auriculo-ventriculaire de haut degré non appareillé.

La broncho- pneumopathie chronique obstructive ne constitue pas une contre-indication aux bêtabloquants, notamment ceux qui sont cardio-sélectifs comme le bisoprolol ou le nébivolol, mais ils doivent être administrés à distance de l'exacerbation.



Principaux essais objectivant l'effet des bêtabloquants sur la morbi-mortalité de l'insuffisance cardiaque (12)

➤ Antagonistes des récepteurs minéralo-corticoïdes (ARM) :

Les ARM (Spironolactone ou Eplérénone) sont recommandés chez tous les patients atteints d'HFrEF pour réduire la mortalité et le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Ils améliorent également les symptômes. (13) Les ARM bloquent de manière compétitive le récepteur stéroïdien de l'aldostérone, présent dans la partie terminale du tube contourné distal et dans le tube collecteur, et avec différents degrés d'affinité d'autres hormones stéroïdiennes (par exemple, les androgènes). L'éplérénone est plus spécifique pour le blocage de l'aldostérone et, par conséquent, provoque moins de gynécomastie.

La prudence s'impose lorsque les ARM sont utilisées chez des patients dont la fonction rénale est altérée et chez ceux dont les concentrations sériques de potassium sont $> 5,0$ mmol/L

➤ Inhibiteur du récepteur de l'angiotensine-néprilysine (ARN-I) :

La néprilysine (ou endopeptidase neutre) dégrade la bradykinine en produits inactifs, tout comme l'enzyme de conversion. Elle intervient dans de nombreuses autres voies neuro-hormonales comprenant des peptides vaso-actifs et joue un rôle important dans la dégradation des peptides natriurétiques.

Dans l'essai PARADIGM-HF, le sacubitril/valsartan, un ARNI, s'est avéré supérieur à l'énalapril pour réduire les hospitalisations pour aggravation de l'IC, la mortalité CV et la mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints d'HFrEF ambulatoire avec une FEVG ≤ 40 % (changée en ≤ 35 % pendant l'étude). Les patients de l'essai avaient des concentrations plasmatiques élevées des peptides natriurétiques, un DFG ≥ 30 mL/min/1,73 m² et étaient capables de tolérer l'énalapril puis le sacubitril/valsartan pendant la période de rodage.¹⁰⁵ Les avantages supplémentaires du sacubitril/valsartan comprenaient une amélioration des symptômes et la qualité de vie, (5) une réduction de l'incidence du diabète nécessitant

un traitement à l'insuline, et une réduction de la baisse du DFGe, (14) ainsi qu'un taux réduit de hyperkaliémie. (15) De plus, l'utilisation de sacubitril/valsartan peut permettre une réduction des besoins en diurétique de l'anse.

Les conditions de prescription et de surveillance sont identiques à celles des IEC. Lors du remplacement de l'IEC par le valsartan/sacubitril, il faut 36 heures de wash-out afin d'éviter un risque d'angio-œdème par l'accumulation temporaire des deux produits dans l'organisme. Le remplacement de l'ARA2 ne pose pas ce problème.

Le sacubitril, bloquant la dégradation des peptides natriurétiques, peut entraîner une augmentation des taux de BNP à son introduction ou lors de sa titration, mais pas des taux de NT-proBNP non éliminé par cette voie enzymatique.

➤ **Inhibiteurs des SGLT2 :**

Les inhibiteurs des SGLT2 constituent une classe émergente qui complète l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance cardiaque Cette classe apporte des bénéfices cardiovasculaires importants ainsi qu'une néphro-protection fondamentale chez les patients insuffisants cardiaques.

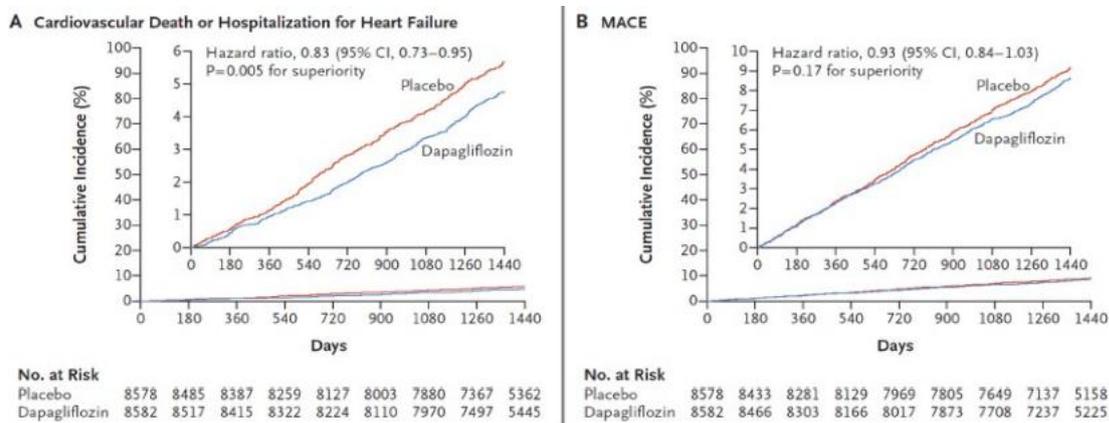
Le traitement par I-SGLT2 a entraîné une réduction de 26 % du critère d'évaluation principal : un critère composite d'aggravation de l'insuffisance cardiaque (hospitalisation ou visite urgente entraînant un traitement I.V. pour l'IC) ou décès CV. Ces deux composants ont été considérablement réduits.

De plus, les I-SGLT2 ont réduit la mortalité toutes causes confondues, (7) atténué les symptômes de l'IC, amélioré la fonction physique et la qualité de vie chez les patients atteints d'HFrEF symptomatique. Ces avantages ont été observés tôt après le début du traitement et la réduction du risque absolu était importante.

Par conséquent, la dapagliflozine ou l'empagliflozine sont recommandées, en plus du traitement médical optimale avec un IEC/ARNI, un bêtabloquant et un ARM, pour les patients atteints d'HFrEF quel que soit le statut diabétique et ils sont contre indiqués chez les patients ayant une insuffisance rénale avec un DFG < 20 mL/min/1,73 m², chez les femmes enceintes ou allaitantes, ou devant une hypotension symptomatique PAS < 95 mmHg.

Les propriétés diurétiques/natriurétiques des inhibiteurs du SGLT2 peuvent offrir des avantages supplémentaires dans la réduction de la congestion et peuvent permettre une réduction des besoins en diurétique de l'anse. (16)

Le traitement par les inhibiteurs du SGLT2 peut augmenter le risque d'infections fongiques génitales récurrentes. Une petite réduction du DFG après l'initiation est attendue et est réversible et ne devrait pas conduire à l'arrêt prématuré du médicament.



Réduction de la mortalité cardiovasculaire et du taux de ré-hospitalisation sous traitement par la dapagliflozine.

3. Traitement à considérer chez certains patients

➤ Les diurétiques de l'anse

Les diurétiques de l'anse sont recommandés pour réduire les signes et/ou les symptômes de congestion chez les patients atteints d'HFReF.

La qualité des preuves concernant les diurétiques est médiocre et leurs effets sur la morbidité et la mortalité n'ont pas été étudiés dans les études contrôlées randomisées. Cependant, il convient également de rappeler que les principaux essais de traitement modificateur de la maladie pour HFReF ont été menés avec une utilisation de fond élevée des diurétiques de l'anse.

Le but du traitement diurétique est d'atteindre et de maintenir l'euvolémie avec la dose diurétique la plus faible. Chez certains patients euvolémiques/hypovolémiques, l'utilisation d'un médicament diurétique peut être réduite ou interrompue. (17) Les patients doivent être formés pour ajuster eux-mêmes leur dose diurétique en fonction de la surveillance des symptômes/signes de congestion et des mesures quotidiennes du poids.

Les diurétiques de l'anse produisent une diurèse plus intense et plus courte que les thiazides, bien qu'ils agissent en synergie (blocage séquentiel des néphrons) et que l'association puisse être utilisée pour traiter la résistance aux diurétiques.

Cependant, les effets indésirables sont plus probables et ces combinaisons ne doivent être utilisées qu'avec précaution. Il convient de noter que les inhibiteurs de l'ARNI, des ARM et du SGLT2 peuvent également posséder des propriétés diurétiques.129, 145.

➤ **Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2**

La place des ARA 2 dans la gestion du HFrEF a évolué ces dernières années. Ils sont maintenant recommandés pour les patients qui ne tolèrent pas l'IEC ou l'ARNI en raison d'effets secondaires graves.

Ils bloquent le récepteur AT1 et ils ont des effets similaires à ceux des IEC. Cependant, et contrairement aux IEC, il existe une augmentation de la stimulation des récepteurs AT2 (responsable d'une vasodilatation et d'une inhibition de l'apoptose) avec absence d'effet sur la voie des bradykinines. (18)

Ils doivent être administrés selon les mêmes règles de prescription que les IEC, en débutant à faible dose, et en majorant progressivement les posologies jusqu'à atteindre la posologie maximale tolérée cette dose devant se rapprocher de la dose testée dans les essais (Candesartan 32 mg, Valsartan 160x2 mg). La surveillance clinique et biologique est la même que celle des IEC.

Le Candésartan dans l'étude CHARM-Alternative a réduit les décès CV et les hospitalisations pour IC chez les patients qui ne recevaient pas d'IEC en raison d'une intolérance antérieure. Le Valsartan, en plus du traitement habituel, a réduit les hospitalisations pour IC dans l'essai Val-HeFT. (19)

Cependant, aucun ARA n'a réduit la mortalité toutes causes confondues dans aucun essai.

➤ **L'inhibiteur des canaux I_f**

L'ivabradine ralentit la fréquence cardiaque par inhibition du canal I_f dans le nœud sinusal et n'est donc efficace que chez les patients en rythme sinusal ; sans impact sur l'inotropisme, sur la conduction intracardiaque et sur la pression artérielle.

La dose optimale est de 7,5mg deux fois par jour et peut être réduite à 5 ou 2.5mg deux fois par jour en fonction de la tolérance.

L'ivabradine a réduit le critère combiné de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients présentant une HFrEF symptomatique avec une FEVG $\leq 35\%$, avec une hospitalisation pour IC au cours des 12 derniers mois, en rythme sinusal (RS) et avec une fréquence cardiaque ≥ 70 bpm qui suivaient un traitement fondé sur des données probantes, y compris un IEC (ou ARA 2), un bêtabloquant et un ARM. (20, 21)

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a approuvé l'utilisation de l'ivabradine en Europe chez les patients atteints d'HFrEF avec une FEVG $\leq 35\%$ et en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque au repos ≥ 75 bpm, car dans ce groupe, l'ivabradine a conféré un bénéfice de survie. (22)

Avant d'envisager l'ivabradine, tous les efforts doivent être déployés pour commencer et ajuster le traitement par bêtabloquants aux doses recommandées/maximalement tolérées.

➤ **L'amiodarone**

L'amiodarone est le seul anti-arythmique utilisable dans l'insuffisance cardiaque avec altération de la fonction systolique, pour prévenir les récurrences de fibrillation auriculaire ou en cas de troubles du rythme ventriculaire.

L'amiodarone a de nombreux effets secondaires (photosensibilisation, dysthyroïdie, atteinte pulmonaire, et visuelle). Sa prescription doit s'accompagner d'une surveillance clinique, biologique et radiologique régulière.

➤ **Hydralazine et dinitrate d'isosorbide**

Il n'existe aucune preuve claire suggérant l'utilisation de cette thérapie combinée à dose fixe chez tous les patients atteints d'HFrEF. Une petite étude menée chez des patients noirs a montré que l'ajout de la combinaison d'hydralazine et de dinitrate d'isosorbide au traitement conventionnel (un IEC, un bêtabloquant et un ARM) réduisait la mortalité et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les

patients atteints d'HFrEF. Ces résultats sont difficiles à transposer aux patients d'autres origines raciales ou ethniques.

De plus, une combinaison d'hydralazine et de dinitrate d'isosorbide peut être envisagée chez les patients symptomatiques atteints d'HFrEF qui ne peuvent tolérer aucun des IEC, ARN-I ou ARA 2 (ou s'ils sont contre-indiqués) pour réduire la mortalité.

Cependant, cette recommandation est basée sur les résultats de la relativement petite étude coopérative de l'administration des anciens combattants, qui ne comprenait que des patients masculins atteints d'HFrEF symptomatique qui ont été traités avec de la digoxine et des diurétiques. (23)

➤ **La digoxine**

La digoxine peut être envisagée chez les patients atteints d'HFrEF en rythme sinusal pour réduire le risque d'hospitalisation, (24) bien que son effet sur les personnes régulièrement traitées avec des bêtabloquants n'ait pas été testé. Dans l'essai DIG, l'effet global sur la mortalité avec la digoxine était neutre.

Les effets de la digoxine chez les patients avec HFrEF et fibrillation atriale n'ont pas été étudiés dans des études contrôlées randomisées, par conséquent, la digoxine peut être utile pour le traitement des patients avec HFrEF et FA ayant une fréquence ventriculaire rapide, lorsque d'autres options thérapeutiques ne peuvent pas être poursuivies.

La digoxine a une fenêtre thérapeutique étroite et les niveaux doivent donc être vérifiés en visant une concentration sérique de digoxine $<1,2$ ng/mL. (25)

Il convient également d'être prudent lors de son utilisation chez les femmes, les personnes âgées, les sujets fragiles, hypokaliémiques et malnutris. Chez les patients dont la fonction rénale est réduite, la digitoxine pourrait être envisagée.

La digoxine est contre-indiquée en cas de BAV de haut degré non appareillé et en présence d'une pré-excitation.

➤ **Nouvelles thérapeutiques**

○ **Stimulateur soluble de la guanylate cyclase**

Le RIOCIGUAT et le VERICIGUAT sont des stimulateurs directs de la guanylate cyclase soluble (GCs), enzyme présente dans le système cardio-pulmonaire et récepteur du monoxyde d'azote (NO). Lorsque le NO se lie à la GCs, l'enzyme catalyse la synthèse du guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Le GMPc intracellulaire joue un rôle important au niveau de la régulation du tonus vasculaire, de la prolifération, la fibrose et l'inflammation.

Ces stimulateurs corrigent le déficit de production par la GCs de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) au décours de l'IC du fait du déficit en (NO) et entraînent une vasodilatation, des effets anti-fibrotique et une amélioration du remodelage myocardique et de la relaxation diastolique.

L'étude VICTORIA a évalué l'efficacité et l'innocuité du stimulateur oral de la guanylate cyclase soluble, le Vericiguat, chez les patients présentant une HFrEF décompensée récemment. L'incidence du critère d'évaluation principal de décès de causes CV ou d'hospitalisation pour IC était plus faible chez ceux qui ont reçu du Vericiguat que chez ceux qui ont reçu un placebo. (26) Il n'y a eu aucune réduction de la mortalité toutes causes confondues ou CV.

Ainsi, le Vericiguat peut être envisagé, en plus du traitement standard de l'HFrEF, pour réduire le risque de mortalité CV et d'hospitalisations pour IC.

○ **Activateur de la myosine cardiaque**

L'omecantiv mecarbil est un activateur de la myosine cardiaque agissant directement au niveau du sarcomère, ce qui a comme effet d'augmenter le volume d'éjection systolique et de favoriser le remodelage du ventricule gauche.

L'étude GALACTIC-HF a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'activateur cardiaque de la myosine, omecamtiv mecarbil, chez les patients atteints d'HFrEF, en recrutant des patients en milieu hospitalier et ambulatoire. Le critère principal d'évaluation d'un premier événement d'IC ou d'un décès CV a été réduit de 8 %. Il n'y a pas eu de réduction significative de la mortalité CV.

Actuellement, ce médicament n'est pas homologué pour une utilisation dans l'IC. Cependant, à l'avenir, il pourrait être envisagé, en plus du traitement standard de l'HFrEF, de réduire le risque de mortalité CV et d'hospitalisation pour IC. (27)

II. Traitement électrique

➤ Défibrillateur automatique implantable

Le défibrillateur automatique implantable représente le traitement électrique de référence des troubles du rythme ventriculaire en présence d'une cardiopathie. Plus récemment, cette technique a montré son efficacité en prévention primaire chez les patients à haut risque de mort subite. Avec une réduction de mortalité globale :

- De 30 à 50 % dans les cardiopathies ischémiques.
- De 20 à 30 % dans les cardiomyopathies dilatées

En prévention secondaire, l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) est indiquée chez tout patient présentant un trouble du rythme ventriculaire responsable d'une instabilité hémodynamique, avec une espérance de vie en bon état fonctionnel > 1 an pour réduire le risque de mort subite ; ou à moins que l'arythmie ventriculaire se soit produite <48 h après un infarctus du myocarde.

En prévention primaire, un DAI est recommandé chez tout patient restant symptomatique (classe NYHA II-III) avec une FEVG \leq 35 % malgré trois mois de traitement pharmacologique optimal, et une espérance de vie > 1 an en cas d'étiologie non ischémique et > 40 jours après l'infarctus en cas d'étiologie ischémique. (28)

DAI	INDICATION	Niveau de recommandation
PRÉVENTION SECONDAIRE	Un DAI est recommandé pour réduire le risque de mort subite et de mortalité toutes causes chez les patients qui ont récupéré d'une arythmie ventriculaire avec instabilité hémodynamique, avec une espérance de vie ≥ 1 an en bon état fonctionnel, en l'absence de cause réversible, sauf si < 48 h post-IDM.	I A
CMI	Un DAI est recommandé pour réduire le risque de mort subite et de mortalité toutes causes chez les patients avec IC symptomatique (NYHA II-III) d'étiologie ischémique (> 40 jours post-IDM), et une FEVG ≤ 35 % après ≥ 3 mois d'un traitement médical optimal, avec une espérance de vie ≥ 1 an en bon état fonctionnel.	I A
CMD	Un DAI est recommandé pour réduire le risque de mort subite et de mortalité toutes causes chez les patients avec IC symptomatique (NYHA II-III) d'étiologie non ischémique, et une FEVG ≤ 35 % après ≥ 3 mois d'un traitement médical optimal, avec une espérance de vie ≥ 1 an en bon état fonctionnel.	IIa A
LIFE VEST	Un gilet portable « défibrillant » peut être envisagé pour les patients avec IC et présentant un risque de mort subite pendant une période limitée ou comme transition vers un dispositif implantable.	IIb B
POST-IDM	L'implantation d'un DAI n'est pas recommandée ≤ 40 jours post-IDM.	III A
IC TERMINALE	Le traitement par DAI n'est pas recommandé chez les patients de NYHA IV avec IC réfractaire, sauf s'ils sont candidats à une resynchronisation, une assistance circulatoire ou une transplantation cardiaque.	III C

Recommandations européenne (ESC 2021) sur le défibrillateur automatique implantable

➤ Resynchronisation cardiaque

Un tiers des patients avec une insuffisance cardiaque avancée présentent des troubles de conduction électrique intra-ventriculaire (bloc de branche) se traduisant par un asynchronisme de la contraction ventriculaire.

La resynchronisation cardiaque (CRT) implique l'implantation d'un stimulateur ou d'un défibrillateur bi-ventriculaire, qui permet de mieux coordonner la contraction cardiaque.

Ses indications cliniques sont aujourd'hui codifiées. Elles ont fait l'objet de recommandations récentes tant en Europe qu'aux états unis, avec des propositions concordantes.

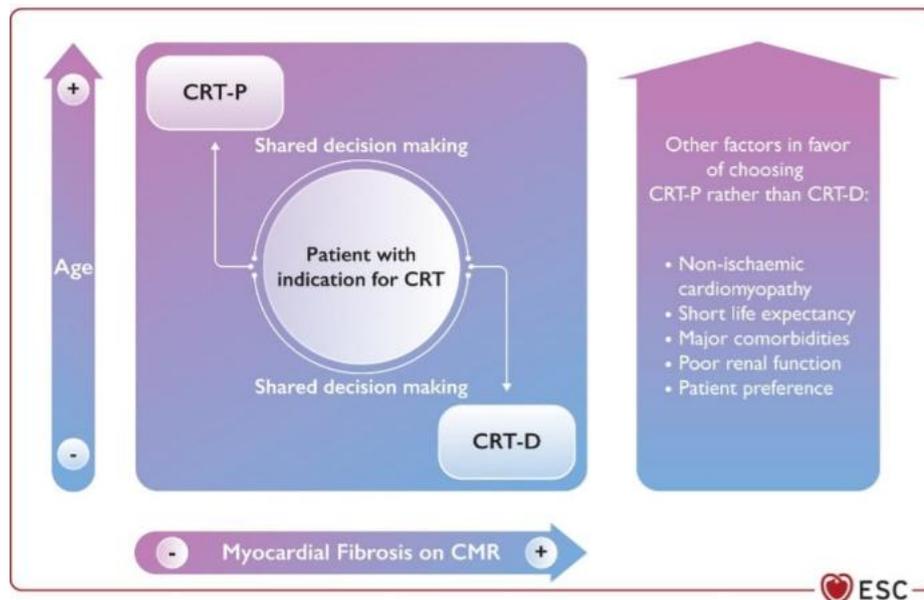
CRT	INDICATION	Niveau de recommandation
RS + BBG	La CRT est recommandée pour les patients avec IC symptomatique en rythme sinusal, avec une durée de QRS \geq 150 ms, une morphologie de BBG, et une FEVG \leq 35 % malgré un traitement médical optimal	I A
RS + non-BBG	La CRT doit être envisagée pour les patients avec IC symptomatique, en rythme sinusal, avec une durée de QRS \geq 150 ms, une morphologie non-BBG, et une FEVG \leq 35 % malgré un traitement médical optimal.	IIa B
RS + QRS peu larges + BBG	La CRT doit être envisagée pour les patients avec IC symptomatique, en rythme sinusal, avec une durée de QRS de 130-149 ms, une morphologie de BBG, et une FEVG \leq 35 % malgré un traitement médical optimal.	IIa B
RS + QRS peu larges + non-BBG	La CRT peut être envisagée pour les patients avec IC symptomatique, en rythme sinusal, avec une durée de QRS de 130-149 ms, une morphologie non-BBG, et une FEVG \leq 35 % malgré un traitement médical optimal.	IIb B
FA + FEVG < 40 %	La CRT est recommandée chez les patients en fibrillation atriale nécessitant une ablation de la jonction atrio-ventriculaire pour contrôle de la fréquence, et ayant une fonction systolique altérée (FEVG < 40 %).	I B
FA + FEVG 40-49 %	La CRT doit être envisagée chez les patients en fibrillation atriale nécessitant une ablation de la jonction atrio-ventriculaire pour contrôle de la fréquence, et ayant une fonction systolique modérément altérée (FEVG 40-49 %).	IIa C
FA + FEVG \geq 50 %	La CRT peut être envisagée chez les patients en fibrillation atriale nécessitant une ablation de la jonction atrio-ventriculaire pour contrôle de la fréquence, et ayant une fonction systolique préservée (FEVG \geq 50 %).	IIb C
Stimulation chronique	La CRT est recommandée pour les patients avec IC et FEVG < 40 %, quelle que soit la classe NYHA ou la largeur du QRS, qui ont une indication de stimulation ventriculaire pour un bloc AV de haut degré, incluant les patients en fibrillation atriale.	I A
Upgrading	Les patients avec une FEVG \leq 35 %, implantés d'un stimulateur ou un défibrillateur cardiaque, qui développent une aggravation de leur IC malgré un traitement médical optimal, et qui ont un taux significatif de stimulation ventriculaire devraient être considérés pour un rehaussement (<i>upgrading</i>).	IIa B
QRS fins	La CRT n'est pas recommandée chez les patients ayant une durée de QRS < 130 ms, en l'absence d'indication de stimulation en raison d'un bloc AV de haut degré.	III A

Recommandation européenne (ESC 2022) sur la resynchronisation cardiaque

Chez 50 à 80% des patients implantés, la resynchronisation cardiaque est associée à un remodelage inverse du ventricule gauche (diminution des diamètres et volumes ventriculaires), à une amélioration de la fraction d'éjection et à une diminution de la fuite mitrale fonctionnelle. Et de ce fait, elle entraîne une diminution de la morbi-mortalité et des taux de ré-hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Deux types de dispositifs CRT sont disponibles :

- Le pacemaker bi-ventriculaire (CRT-P);
- Le défibrillateur bi-ventriculaire (CRT-D):



Les caractéristiques cliniques à prendre en compte pour la prise de décision entre CRT-P et CRT-D

Le principe est d'implanter deux sondes ventriculaires: l'une endo-cavitaire ventriculaire droite, qui peut être une sonde de défibrillation cardiaque, et l'autre en regard du VG. Une 3^{ème} sonde atriale est implantée chez les patients en rythme sinusal afin d'assurer une synchronisation atrio-biventriculaire.

➤ Autres dispositifs en cours d'évaluation

La modulation de la contractilité cardiaque (CCM) a été évaluée chez les patients en insuffisance cardiaque (NYHA classe III IV), avec une FEVG entre 25% à 45% avec une durée du QRS <130 ms, a été associé à une petite amélioration de la tolérance à l'exercice et de la qualité de vie.

Les technologies qui impliquent une modification de l'activité du système nerveux autonome (par ex. la thérapie d'activation de Baroreflex) offrent une amélioration modeste de la capacité d'effort et de la qualité de vie.

Cependant, actuellement, les preuves sont considérées comme insuffisantes pour soutenir des recommandations spécifiques.

III. Traitement non pharmacologique

Le traitement de l'insuffisance cardiaque nécessite la participation active du patient à sa prise en charge : il doit acquérir de nouvelles compétences, modifier certains comportements, comprendre et connaître les buts et enjeux de son traitement médicamenteux, puis apprendre à reconnaître les premiers signes de décompensation cardiaque.

➤ **Restriction sodique :**

La consommation excessive de sodium contribue à augmenter le volume sanguin et à entraîner des œdèmes et une congestion pulmonaire chez les patients en insuffisance cardiaque. L'excès de sel est alors à l'origine de décompensations cardiaques, et l'absence ou l'arrêt d'un régime sans sel est une des principales causes de réhospitalisation.

Inversement, la réduction de la prise de sel permet une amélioration significative, hémodynamique et clinique, chez les patients en insuffisance cardiaque chronique. Un régime de 2 à 6 g de chlorure de sodium (NaCl) par jour entraîne une amélioration des symptômes cliniques et une sensibilisation aux diurétiques.

Pour les patients sévèrement atteints, en particulier en phase de décompensation, un régime de 2 g est souvent nécessaire. Par la suite ou pour les autres malades moins gravement atteints, 3 à 4 g suffisent.

Enfin, dans les formes stables, 5 à 6 g de sel peuvent être autorisés. En pratique, le seuil de la restriction sodique dépendra de l'âge, du type de l'insuffisance cardiaque, de la classe fonctionnelle NYHA et des comorbidités (insuffisance rénale)

➤ **Restriction hydrique :**

Une restriction hydrique est classique lors d'une décompensation. Elle n'est souvent pas nécessaire en chronique mais la plupart des patients boivent beaucoup pour compenser le fait qu'ils urinent beaucoup. Il faut donc les modérer à un litre, un litre et demi par jour.

La restriction hydrique stricte : 500 à 750 ml par jour est réservée aux patients sévèrement atteints et chez qui on a des difficultés à contrôler la natrémie.

➤ **Sevrage tabagique :**

Au niveau cardiaque, l'arrêt du tabac peut diminuer la pression qui s'exerce sur le cœur et diminuer les symptômes d'insuffisance cardiaque.

➤ **Réduction pondérale :**

L'obésité est souvent associée à l'hypertension artérielle, à la dyslipidémie et à l'hyperglycémie, voire à un syndrome métabolique ou un syndrome d'apnée du sommeil. L'obésité peut directement altérer la fonction ventriculaire gauche.

Il faut apprendre au patient à suivre un régime hypocalorique, et une activité physique régulière, car Il est recommandé de ramener l'indice de masse corporelle (IMC) en dessous de 30 kg/m².

Toutefois, une fois l'insuffisance cardiaque installée, il semble selon les derniers travaux qu'il est préférable de maintenir son poids pour un IMC entre 30 et 40 (meilleur pronostic pour un IMC entre 30 et 40 par rapport à un IMC inférieur à 30 ou supérieur à 40).

➤ **Activité physique régulière modérée :**

Une activité physique (marche, natation, vélo ergonomique) modérée mais régulière est indispensable. L'exercice physique régulier ne devra pas entraîner de dyspnée et éviter les efforts brutaux.

Les muscles périphériques des sujets entraînés ont une capacité élevée à extraire l'oxygène, ce qui permet de réaliser un effort donné pour un débit cardiaque et une consommation d'oxygène du myocarde moindre.

Il est parfois utile d'initier cet entraînement dans des centres de réadaptation cardiaques.

➤ **Prévention des facteurs de décompensation :**

Les vaccinations contre la grippe et les infections à pneumocoques, potentiellement responsables de décompensation cardiaque, doivent être considérées chez les patients avec insuffisance cardiaque symptomatique.

La contraception est souhaitable car il existe un effet délétère de la grossesse sur la cardiopathie.

IV. Réadaptation cardiaque

L'OMS a défini la réadaptation cardiovasculaire comme l'ensemble des activités nécessaires pour influencer favorablement le processus évolutif de la maladie, ainsi que pour assurer aux patients la meilleure condition physique, mentale et sociale possible, afin qu'ils puissent par leurs propres efforts, préserver ou reprendre une place aussi normale que possible dans la vie de la communauté.

Les indications et les protocoles doivent respecter des impératifs stricts de sécurité et d'efficacité, mais ils doivent être adaptés à des situations cliniques, sociales, psychologiques extrêmement variées, qui rendent difficiles leur standardisation et leur validation scientifique.

Le repos est préconisé en cas de poussée d'insuffisance cardiaque car il réduit le travail cardiaque et améliore la perfusion rénale. Mais dès que l'épisode aigu est jugulé et que le patient est stabilisé sous traitement, une rééducation à l'effort peut être proposée. (29)

La réadaptation à l'effort n'a que peu d'effet sur le cœur lui-même, mais surtout sur le système nerveux autonome en augmentant le tonus du système parasympathique et en diminuant le tonus du système sympathique. Les différentes publications sur les effets à court terme de cette réadaptation cardiaque permettent d'affirmer la bonne tolérance et les effets bénéfiques de l'entraînement se traduisant par la diminution de la gêne fonctionnelle, l'accroissement des capacités maximales d'effort et la meilleure tolérance des efforts sous-maximaux.

En ce qui concerne les résultats à moyen et long termes, les études menées sont aussi favorables et démontrent une amélioration du pic de VO₂ d'environ 20 à 30 %, une amélioration des performances sous-maximales par rapport aux groupes contrôlés, une diminution du nombre d'hospitalisations. La diminution de la mortalité devra être confirmée par des études prospectives en cours portant sur de plus larges cohortes. (30)

Ces données font de la réadaptation cardiaque un traitement incontournable de l'insuffisance cardiaque et les centres de réadaptation cardiaque devraient ainsi jouer un rôle clé dans les réseaux de prise en charge qui se mettent en place.

V. Prise en charge des comorbidités :

Elles sont de grande importance dans l'insuffisance cardiaque et leur prise en charge est un composant clé des soins complets des patients en insuffisance cardiaque, ainsi en distingue les comorbidités cardiovasculaire et non cardiovasculaire.

➤ Comorbidités cardiovasculaire :

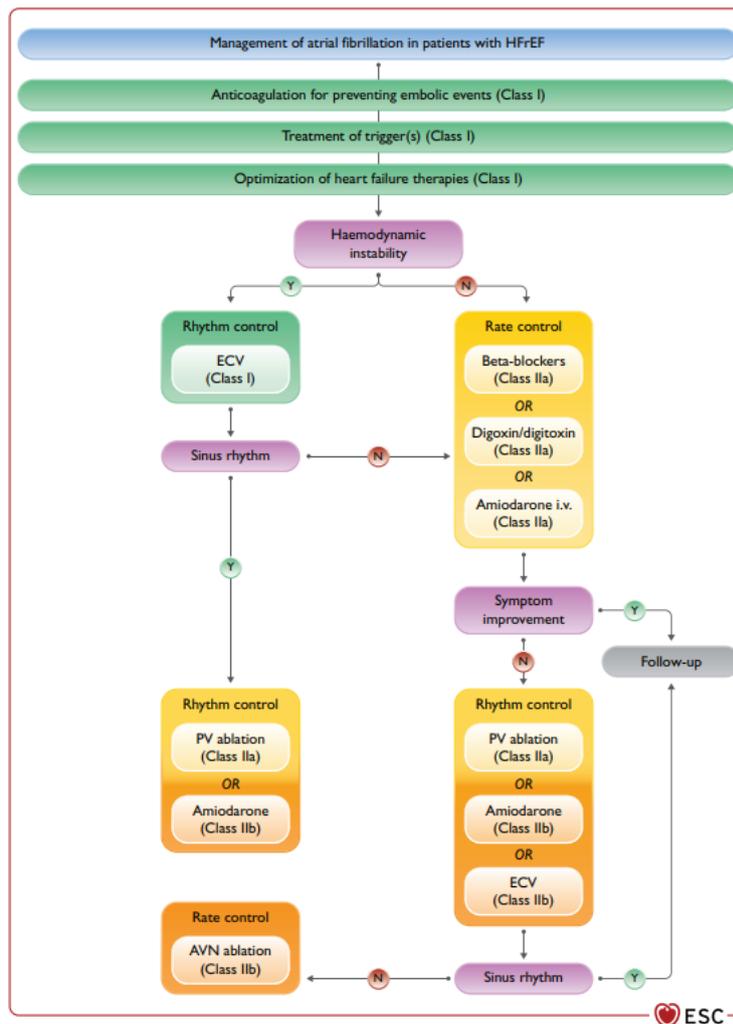
1. Troubles de rythme et de conduction :

▪ La fibrillation atriale :

La FA et l'IC coexistent fréquemment. Elles peuvent s'entraîner ou s'exacerber par des mécanismes tels que le remodelage cardiaque structurel, l'activation des systèmes neuro-hormonaux et l'altération du VG liée à la fréquence. La proportion de patients atteints d'IC qui développent une FA augmente avec l'âge et la sévérité de l'insuffisance cardiaque.

Lorsque la FA provoque une IC, l'évolution clinique semble plus favorable qu'avec d'autres causes d'IC (appelée tachy-cardiomyopathie). (31) En revanche, le développement de la FA chez les patients atteints d'IC chronique est associé à un pronostic plus sombre, y compris un accident vasculaire cérébral et une mortalité accrue. (32)

La prise en charge des patients atteints d'IC et de FA concomitants est résumée sur cet arbre décisionnel :



▪ La tachycardie ventriculaire :

Les arythmies ventriculaires peuvent être une complication et, dans certains cas, une cause d'insuffisance cardiaque. Les extrasystoles ventriculaires fréquentes (ESV) peuvent entraîner un dysfonctionnement systolique réversible.

La prise en charge initiale des arythmies ventriculaires dans l'IC doit inclure la correction des facteurs favorisants (y compris les anomalies électrolytiques, en particulier l'hypo/hyperkaliémie et les médicaments pro-arythmiques) ainsi que l'optimisation du traitement médicamenteux de l'IC.

Bien que l'ischémie puisse être un facteur déclenchant, il n'a pas été démontré que la revascularisation réduisait le risque d'arythmies ventriculaires. (33)

L'amiodarone est également efficace pour la suppression des arythmies ventriculaires. Cependant, il ne réduit pas l'incidence de la mort subite ni la mortalité globale.

L'ablation par radiofréquence des ESV peut améliorer la fonction VG et, éventuellement, les résultats chez les patients atteints de tachy-cardiomyopathie lorsque les ESV contribuent au dysfonctionnement du VG.

- **Les troubles de conduction :**

Les indications du traitement par stimulateur cardiaque ne diffèrent pas chez les patients atteints d'IC et chez ceux atteints d'autres maladies CV.

Il existe de nombreuses preuves que la stimulation VD peut avoir un effet indésirable sur la fonction systolique VG conduisant, à long terme, à l'IC.

Les patients atteints d'HFrEF nécessitant une stimulation ventriculaire fréquente, par ex. avec un bloc AV ou une FA lente, et qui ont un dysfonctionnement systolique, doivent être implantés avec CRT plutôt qu'un stimulateur cardiaque standard pour éviter des résultats indésirables, comme indiqué dans l'essai BLOCK-HF (Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block). (34)

2. Cardiopathie ischémique :

La coronaropathie est la cause la plus fréquente d'insuffisance cardiaque dans les pays industrialisés à revenu intermédiaire et de plus en plus dans les pays à faible revenu. Elle doit être considérée comme une cause possible d'IC chez tous les patients présentant une IC d'apparition récente.

Le bilan diagnostique des patients atteints d'IC et de syndromes coronariens chroniques (SCC) est rapporté dans les récentes recommandations (2019) de l'ESC sur le SCC.

Les patients atteints d'IC doivent être soigneusement évalués pour déterminer les signes et/ou les symptômes du SCC, les antécédents cliniques et familiaux, l'examen physique, l'ECG et les tests d'imagerie sont recommandés. (35)

La documentation de l'ischémie à l'aide de tests non invasifs et invasifs peut être difficile chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque en raison de l'intolérance possible à l'exercice et des effets de l'augmentation des pressions télé-diastolique du VG.

Une coronarographie ou un coro-scanner peuvent être réalisées pour établir la présence et l'étendue de la coronaropathie et évaluer l'indication potentielle de revascularisation

3. Valvulopathies :

- **Rétrécissement aortique :**

La sténose aortique peut provoquer ou aggraver l'insuffisance cardiaque en augmentant la post-charge et en provoquant une hypertrophie du VG et un remodelage. (36)

Lorsque les symptômes de l'insuffisance cardiaque apparaissent chez les patients présentant une sténose aortique sévère, le pronostic est extrêmement médiocre. Aucun traitement médical pour la sténose aortique ne peut améliorer les résultats.

Un traitement médical de l'insuffisance cardiaque doit être dispensé à tous les patients une insuffisance cardiaque présentant une sténose aortique sévère symptomatique.

Une éventuelle amélioration des symptômes après l'introduction du traitement médical ne devrait pas retarder l'intervention.

En présence d'une sténose aortique soupçonnée symptomatique et sévère à gradient élevé (surface aortique $\leq 1 \text{ cm}^2$, gradient moyen $\geq 40 \text{ mmHg}$), les autres causes du haut débit doivent être exclues et corrigées (ex: anémie, hyperthyroïdie) avant l'opération.

- **Insuffisance aortique :**

Une insuffisance aortique sévère peut entraîner une dilatation progressive de LV avec un dysfonctionnement ultérieur, une insuffisance cardiaque et un mauvais pronostic.

Le traitement médical peut améliorer les symptômes de l'IC chez les patients présentant une régurgitation aortique sévère. En particulier, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone qui peuvent être utiles. (37) Les bêtabloquants doivent être utilisés avec prudence car ils prolongent la diastole et peuvent aggraver l'insuffisance aortique.

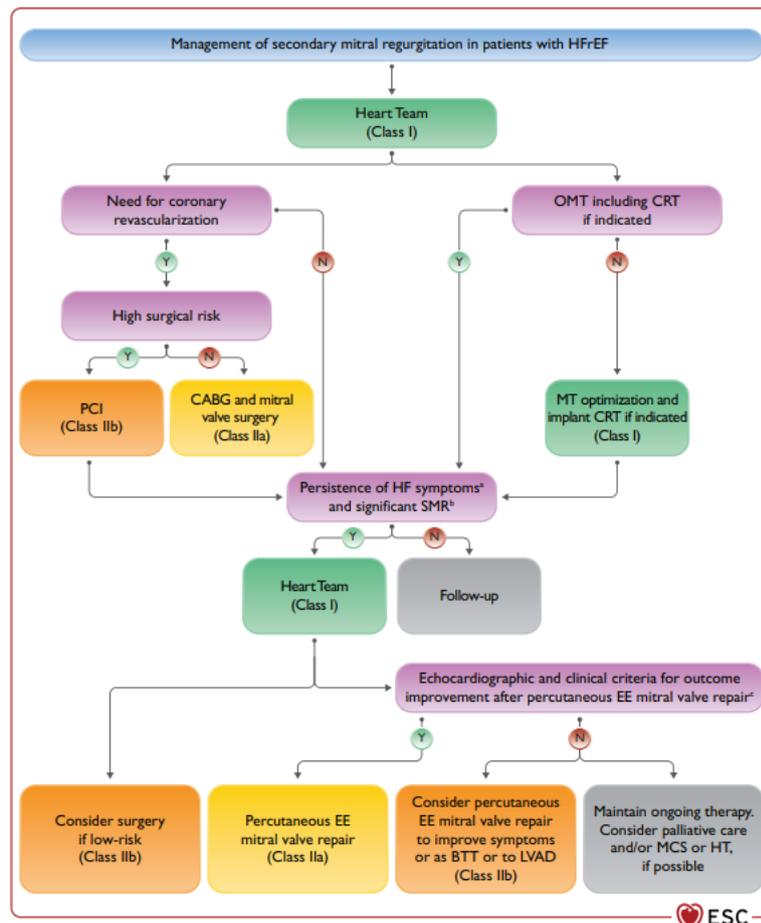
La chirurgie de la valve aortique est recommandée chez les patients présentant une régurgitation aortique sévère et des symptômes d'insuffisance cardiaque, quel que soit la FEVG. (38)

- **Insuffisance mitrale :**

L'insuffisance mitrale secondaire (IM) est principalement une maladie du ventricule gauche. Elle peut également être causée par un élargissement de l'anneau mitral dû à la dilatation de l'oreillette gauche. (39) Une IM secondaire modéré ou sévère est associé à un pronostic extrêmement sombre chez les patients atteints d'IC. (40)

L'évaluation de l'étiologie et de la gravité de l'insuffisance mitrale doit être effectuée par un échocardiographe expérimenté appliquant une approche multiparamétrique, et idéalement dans des conditions stables du patient, après optimisation des thérapies médicales et de resynchronisation.

L'orientation précoce des patients atteints d'IC et de fuite mitrale modérée ou sévère vers une équipe cardiaque multidisciplinaire, comprenant des spécialistes de l'IC, est recommandée pour l'évaluation et la planification du traitement. L'équipe cardiaque doit vérifier, tout d'abord, que le patient suit un traitement médical optimal, y compris la CRT, lorsqu'il est indiqué.



Prise en charge de l'insuffisance mitrale secondaire chez les patients insuffisants cardiaques avec fraction d'éjection réduite.

- **Insuffisance tricuspide :**

L'insuffisance tricuspide peut être causée par ou être une conséquence du dysfonctionnement ventriculaire droit et de l'insuffisance cardiaque.

La gestion de l'IC avec fuite tricuspide comprend le traitement médical (c'est-à-dire les diurétiques, les antagonistes neurohormonaux). La thérapie percutanée et la chirurgie peuvent être prises en compte dans certains cas. (41)

Une équipe cardiaque multidisciplinaire, y compris les spécialistes en insuffisance cardiaque, doit être envisagée pour l'évaluation et la planification du traitement.

4. Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle est un facteur de risque majeur pour le développement de l'IC. Près des deux tiers des patients atteints d'IC ont des antécédents d'hypertension. Aucun essai clinique évaluant les stratégies anti-hypertensives et les cibles de PA chez les patients atteints d'IC et d'hypertension n'a été réalisé.

Le traitement de l'HFrEF est similaire chez les patients hypertendus et normotendus. Les médicaments recommandés, y compris les antagonistes neurohormonaux et les diurétiques, abaissent également la TA. Les modifications du mode de vie, telles que la perte de poids, la réduction de l'apport en sodium et l'augmentation de l'activité physique, sont des mesures complémentaires utiles. (42)

L'hypertension non contrôlée chez les patients atteints d'HFrEF est rare, à condition que le patient reçoive le traitement médical optimal aux doses recommandées pour l'IC. Si une baisse supplémentaire de la PA est nécessaire, en l'absence de signes de surcharge hydrique, l'amlodipine et la félodipine se sont révélées sûres dans l'HFrEF et peuvent être envisagées.

Les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques (diltiazem et vérapamil) sont contre-indiqués car ils sont associés à de moins bons résultats. Les alpha-bloquants n'ont aucun effet sur la survie et ne sont donc pas indiqués. (43) Ils peuvent être utilisés pour le traitement de l'hyperplasie prostatique concomitante, mais doivent être retirés en cas d'hypotension.

5. Accidents vasculaire cérébrale :

L'IC et l'AVC coexistent fréquemment en raison d'un chevauchement des facteurs de risque partagés et des mécanismes subséquents. (44) Un risque plus élevé d'AVC est également présent chez les patients IC en rythme sinusal. La fibrillation atriale confère un risque supplémentaire et les patients atteints d'IC et de FA ont un risque multiplié par cinq par rapport à la population témoin.

L'incidence des AVC est plus élevée dans les 30 premiers jours suivant le diagnostic d'IC ou un épisode de décompensation de l'IC et diminue dans les 6 premiers mois suivant l'événement aigu. (45)

Les patients victimes d'AVC et d'IC ont une mortalité plus élevée, des déficits neurologiques plus graves et des séjours hospitaliers plus longs que ceux qui n'en ont pas.

De même, les patients atteints d'IC et d'AVC ont une mortalité plus élevée que les patients sans AVC.

➤ Comorbidités non cardiovasculaire :

1. Diabète :

Le traitement de l'IC est similaire chez les patients diabétiques et non-diabétiques. Inversement, les médicaments antidiabétiques diffèrent dans leurs effets chez les patients atteints d'IC et la préférence doit être donnée aux médicaments qui sont à la fois sûrs et réduisent les événements liés à l'insuffisance cardiaque. (46)

Les inhibiteurs de la SGLT Canagliflozine, la dapagliflozine, l'empagliflozine, l'ertugliflozine ou la sotagliflozine sont recommandés pour prévenir l'IC, la mortalité CV et l'aggravation de la fonction rénale chez les patients atteints de diabète de type 2 et de maladie CV et / ou de facteurs de risque CV, ou maladie rénale chronique. La

dapagliflozine et l'empagliflozine sont également indiquées pour le traitement des patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance cardiaque à FEVG réduite.

En ce qui concerne les inhibiteurs de dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), les hospitalisations pour IC ont été augmentées de 27% dans un essai avec saxagliptine chez les patients diabétiques. Ces médicaments ne sont donc pas recommandés pour réduire les événements CV chez les patients diabétiques souffrant d'insuffisance cardiaque.

L'insuline est nécessaire chez les patients atteints de diabète de type 1 et pour contrôler l'hyperglycémie chez certains patients atteints de diabète de type 2, en particulier lorsque la fonction des cellules bêta est épuisée. C'est une hormone qui entraîne une rétention sodique ce qui peut entraîner une rétention hydrique chez les patients atteints d'IC. Cependant, dans un essai contrôlé randomisé qui comprenait des patients atteints de diabète de type 2, l'insuline n'a pas augmenté le risque d'insuffisance cardiaque. (47) donc, si l'insuline est nécessaire chez un patient atteint d'IC, le patient doit être surveillé d'une façon rapprochée après le début du traitement

2. Dysthyroïdies :

L'évaluation de la fonction thyroïdienne est recommandée chez tous les patients atteints d'IC car l'hypo- et l'hyperthyroïdie peuvent provoquer ou précipiter l'insuffisance cardiaque.

L'hypothyroïdie sub-clinique et les faibles niveaux isolés de triiodothyronine ont été associés à de moins bons résultats dans les études observationnelles chez les patients atteints d'IC. (48)

Le traitement des troubles thyroïdiens doit être guidé par les directives endocriniennes générales.

3. Carence en fer et anémie :

La carence en fer et l'anémie sont courantes chez les patients atteints d'IC. Elles sont associées indépendamment à une capacité d'exercice réduite, à des hospitalisations récurrentes pour insuffisance cardiaque et à une mortalité CV et toutes causes élevées. (49)

Selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé, l'anémie est définie comme une concentration d'hémoglobine <12 g/dL chez les femmes et <13 g/dL chez les hommes.

Chez les patients atteints d'IC, une carence en fer est définie comme une concentration de ferritine sérique <100 ng/ml ou 100–299 ng/ml avec saturation de transferrine (TSAT) <20%.

Il est recommandé que tous les patients atteints d'IC soient régulièrement dépistés pour l'anémie et la carence en fer avec une numération sanguine complète, une concentration de ferritine sérique et un TSAT. La détection de l'anémie et / ou de la carence en fer devrait inciter à une enquête appropriée pour définir leur cause.

Les ECR ont montré que la supplémentation en fer par la carboxymaltose ferrique en I.V est sûre et améliore les symptômes, la capacité d'exercice et la qualité de vie des patients atteints d'IC et de FEVG réduite et de carence en fer.

4. Insuffisance rénale :

La maladie rénale chronique (MRC) et l'IC coexistent fréquemment. (50) Ils partagent des facteurs de risque communs, tels que le diabète ou l'hypertension. La MRC peut aggraver la fonction CV provoquant une hypertension et des calcifications vasculaires. L'IC peut aggraver la fonction rénale, grâce aux effets de l'activation neurohormonale et inflammatoire, augmentant la pression veineuse et l'hypoperfusion.

Le stress oxydatif et la fibrose jouent probablement un rôle majeur en tant que mécanismes pathogènes dans l'IC avec MRC. (51)

La MRC est un déterminant majeur indépendant de l'augmentation de la mortalité et de la morbidité dans l'IC. Cependant, il existe des situations dans lesquelles les changements dans la créatinine sérique ne sont pas associés à de pires résultats. Lorsque les inhibiteurs du SRAA, les inhibiteurs d'ARNI ou SGLT2 sont démarrés, la diminution initiale de la pression de filtration glomérulaire peut diminuer le DFG et augmenter la créatinine sérique. Cependant, ces changements sont généralement transitoires et se produisent malgré l'amélioration des résultats des patients et une aggravation plus lente de la fonction rénale à long terme.

Il y a peu de preuves directes à l'appui de toute recommandation pour le traitement des patients IC atteints de MRC sévère à ce jour, les ECR ont exclu les patients avec des stades avancés de l'IRC, c'est-à-dire $EGFR < 30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$

5. Maladie de la poitrine respiratoire :

Dans l'ensemble, la BPCO affecte environ 20% des patients atteints d'IC ; et a un impact majeur sur les symptômes et les résultats. En raison du chevauchement des symptômes et des signes, la différenciation entre l'IC et la BPCO peut être difficile.

Les tests de fonction pulmonaire avec spirométrie sont recommandés comme premier outil de diagnostic et doivent être considérés chez les patients suspectés de BPCO. Pour une interprétation adéquate, il doit être effectué chez des patients stables et eu-volumiques pour éviter la congestion pulmonaire. S'il y a une incertitude quant à la réversibilité de l'obstruction du débit d'air, le patient doit être référé en pneumologie pour plus de tests sophistiqués (test bronchodilatatoire, tests de provocation bronchique, capacité de diffusion). (52)

Bien qu'ils ne soient pas testés chez les patients HF, les corticostéroïdes inhalés et les agonistes bêta-adrénergiques ne semblent pas augmenter les événements CV, y compris l'hospitalisation pour IC, chez les patients à haut risque. De plus, la gestion optimale de la BPCO peut améliorer la fonction cardiaque. (53)

6. Cancer :

L'insuffisance cardiaque se produit chez les patients atteints de cancer en raison de l'interaction entre le traitement anticancéreux, le cancer lui-même et les antécédents CV des patients (facteurs de risque et maladie CV coexistant). (54)

Plusieurs thérapies anticancéreuses peuvent provoquer directement une insuffisance cardiaque, en tenant compte de leurs effets cardio-toxiques, ou indirectement par d'autres mécanismes, tels que la myocardite, l'ischémie, l'hypertension systémique ou pulmonaire, les arythmies ou l'atteinte valvulaire.

Il est recommandé que les patients cancéreux à risque accru de cardiotoxicité, définis par des antécédents ou des facteurs de risque de maladie de CV, une cardiotoxicité antérieure ou une exposition aux agents cardiotoxiques, subissent une évaluation de la fonction cardiaque avant la thérapie anticancéreuse planifiée, de préférence par un cardiologue ayant une expérience / intérêt pour la cardiooncologie.

L'IC, à son tour, peut affecter les résultats du cancer en privant les patients de thérapies anticancéreuses efficaces. (55)

Certaines preuves épidémiologiques et expérimentales suggèrent une interaction réciproque supplémentaire entre le cancer et l'IC avec certaines, mais pas toutes, montrant un taux d'incidence plus élevé de cancer chez les patients atteints d'IC.

D. Bêtabloquants, et inhibiteur des canaux I_f : mécanismes d'action et modalités de prescription

I. Bêtabloquants

Les bêtabloquants constituent une famille hétérogène d'antagonistes compétitifs spécifiques des récepteurs β -adrénergiques, d'utilité majeure dans le traitement des maladies cardio-vasculaires. C'est la mise en évidence du caractère délétère de l'activation du système sympathique dans l'IC chronique qui a conduit à l'émergence du concept de la prescription des bêtabloquants dans cette indication.

L'effet bénéfique des bêtabloquants peut s'expliquer notamment par une amélioration de la fonction VG. Il a été montré une augmentation de la FEVG de l'ordre de 25–30 % de sa valeur initiale. Cet effet n'apparaît qu'après le 2^e mois et est dose-dépendant dans l'étude MOCHA avec le carvedilol (56). Les bêtabloquants freinent le remodelage VG avec une diminution des volumes télédiastolique et télésystolique sous traitement. Un effet d'une telle ampleur n'avait jusqu'alors été montré avec aucune autre des classes thérapeutiques dans l'IC. L'amélioration du pronostic repose également sur la réduction de la mort subite.

Règles d'administration d'un bêtabloquant

Les bêtabloquants sont indiqués dans l'HFREF (FEVG < 40 %). Ils doivent être instaurés dès que possible, en phase stable, à faible posologie et augmentés progressivement jusqu'aux doses maximales tolérées en visant la dose cible des études randomisées. La titration s'effectue habituellement par paliers de 2 semaines. Le tableau ci-joint reprend les propriétés et les posologies des 4 bêtabloquants indiqués dans l'IC : bisoprolol, carvedilol, métoprolol et nébivolol.

Bêtabloquant	Propriétés pharmacodynamiques	Propriétés pharmacocinétiques	Dose initiale	Dose cible
Bisoprolol	β1-bloquant cardiosélectif sans ASI	L. intermédiaire M. hépatique E. urinaire et fécale des métabolites	1,25 mg/j	10 mg × 1/j
Carvédilol	Non cardiosélectif sans ASI α1-bloquant	L. élevée M. hépatique important E. biliaire	3,125 mg × 2/j	25 mg × 2/j (poids < 85 kg) 50 mg × 2/j (poids ≥ 85 kg)
Métoprolol succinate (CR/XL)	β1-bloquant cardiosélectif sans ASI	L. élevée M. hépatique faible E. urinaire en quasi-totalité	12,5-25 mg/j	200 mg × 1/j
Nébivolol*	β1-bloquant cardiosélectif sans ASI Vasodilatation modérée (NO-dépendante)	L. élevée M. hépatique E. fécès et urinaire des métabolites	1,25 mg/j	10 mg × 1/j

ASI : activité sympathomimétique intrinsèque ; CR/XL : *Controlled-Release/Extended-Release* ; E : élimination ; L : liposolubilité ; M : métabolisme.

* Le nébivolol ne réduit pas la mortalité cardiovasculaire ou toute cause à la différence du bisoprolol, du carvedilol et du métoprolol succinate.

Précaution d'emploi :

Risque d'effet rebond : un traitement par bêtabloquant ne doit pas être interrompu brutalement, à fortiori si il était prescrit à forte dose, au risque d'une exacerbation de la pathologie sous-jacente. En effet, le blocage des récepteurs β-adrénergiques est associé à un phénomène adaptatif d'augmentation du nombre de récepteurs à la surface des cellules ("up-regulation"). A l'arrêt du traitement ces récepteurs augmentés en nombre sont alors stimulés par les catécholamines sans aucun blocage. L'arrêt du traitement doit donc se faire par diminution progressive des doses.

En cas d'**asthme** ou de **bronchopneumopathie chronique obstructive**, et chez les patients souffrant de **troubles artériels périphériques**, les bêtabloquants ne peuvent être administrés qu'en cas de formes légères, en choisissant un **bloqueur β_1 cardioselectif** à posologie initiale faible en évaluant le rapport bénéfice/risque d'une telle prescription.

Chez les patients **diabétiques**, l'**auto-surveillance glycémique** doit être renforcée lors de la mise en place du traitement bêtabloquant. Le blocage des récepteurs β -adrénergiques peut masquer les signes d'une hypoglycémie (sueurs, palpitations, tachycardie).

Bradycardie : les posologies d'un traitement par bêtabloquant doivent être diminuées si la fréquence cardiaque s'abaisse en dessous de 50 battements par minute.

En cas d'**insuffisance rénale** ou **hépatique**, il est préférable de choisir un bêtabloquant non éliminé par l'organisme défaillant, ou d'adapter la posologie aux capacités de la fonction :

- adaptation de la posologie à la clairance rénale de la créatinine, par ex pour bisoprolol

Age : les concentrations plasmatiques des β -bloquants les plus liposolubles (Ex : Carvédilol) sont augmentées chez le sujet âgé, ce qui nécessite une diminution des posologies dans cette population, bien que la sensibilité bêta-adrénergique ait tendance à "s'éteindre" avec l'âge.

Résultats des grands essais thérapeutiques

Les essais thérapeutiques pivots ont montré que les bêtabloquants réduisent la mortalité de l'ordre de 35 % dans l'IC-FER, chez des patients recevant un traitement par IEC et, dans la plupart des cas, des diurétiques (57). L'étude CIBIS III a montré qu'on peut commencer indifféremment le traitement de l'IC par un bêtabloquant ou un IEC. Les bêtabloquants ne doivent pas être interrompus en cas de décompensation cardiaque aiguë (en l'absence de signes de choc) comme l'a montré l'étude B-CONVINCED (58).

	CIBIS-II (1999)	MERIT-HF (1999)	COPERNICUS (2001)	SENIORS (2005)
Bêtabloquant	Bisoprolol	Métoprolol (succinate CR/XL)	Carvédilol	Nébivolol
Patients (n)	2647	3991	2289	2128
Âge moyen (ans)	61	64	63	76 (inclusion si âge ≥ 70 ans)
Classe NYHA	III (83 %)-IV (17 %)	II (41 %), III (55 %), IV (4 %)	IIIb-IV	I-IV
Étiologie	Ischémique 50 %	Ischémique 65 %	Ischémique 67 %	Ischémique 68 %
FEVG (%)	27 ± 6	28 ± 7	20 ± 4	36 FEVG > 35 % : 35 %
Dose cible(mg/j)	10	200	50	10
Dose de l'étude (mg/j)	10 pour 564 patients	Moyenne : 159	Moyenne : 37	Moyenne : 7,7
Critère principal	Mortalité totale	Mortalité totale	Mortalité totale	Mortalité totale ou hospitalisation CV
Résultats	↓ mortalité totale 34 % ↓ mortalité subite 44 % ↓ hospitalisations IC 36 %	↓ mortalité totale 34 % ↓ mortalité subite 41 % ↓ hospitalisations IC 35 %	↓ mortalité totale 35 %	↓ mortalité totale ou hospitalisation CV 14 % Si FEVG ≤ 35 %, ↓ mortalité totale 38 %

II. Inhibiteurs des canaux If

Mécanisme d'action

Le courant If est un déterminant majeur de la pente de dépolarisation diastolique qui contrôle la fréquence des potentiels d'action et, de ce fait, la fréquence cardiaque. L'inhibition sélective par l'ivabradine du courant If dans le nœud sinusal permet une réduction exclusive de la fréquence cardiaque.

Effet de l'ivabradine dans l'insuffisance cardiaque

Dans l'étude SHIFT, l'ivabradine réduit le critère combiné mortalité cardiovasculaire et hospitalisation pour aggravation de l'IC chez les patients présentant une IC symptomatique avec une FEVG inférieure ou égale à 35 %, en rythme sinusal, avec une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm, hospitalisés pour IC dans l'année précédente et sous traitement stable incluant un bêtabloquant (60). L'Agence européenne des médicaments a approuvé l'ivabradine pour les patients avec une FEVG inférieure ou égale à 35 %, en rythme sinusal et avec une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 75 bpm, en raison d'un bénéfice sur la survie dans ce sous-groupe. Un remodelage inverse avec une diminution significative des volumes télésystolique et télédiastolique a été montré dans une sous-étude de SHIFT (61).

Modalités de prescription

L'ivabradine ne doit être utilisée que chez les patients en rythme sinusal. La dose habituelle d'initiation de l'ivabradine est de 5 mg 2 fois/j. Elle peut être réduite à 2,5 mg 2 fois/j chez les patients âgés de plus de 75 ans. Si la dose initiale est bien tolérée et si la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm, la posologie peut être augmentée jusqu'à 7,5 mg 2 fois/j, en respectant un intervalle de titration de 2 semaines au minimum. La posologie cible est atteinte lorsque la fréquence cardiaque est entre 50 et 60 bpm. La posologie doit être réduite ou le traitement interrompu en cas de fréquence cardiaque inférieure à 50 bpm ou en cas de symptômes de bradycardie.

E. Contrôle de la fréquence cardiaque dans la pratique courante :

I. Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude descriptive et analytique à recueil de données prospectif , portant sur 160 patients symptomatiques avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, préalablement traités par des bêtabloquants, inhibiteurs du système rénine angiotensine et anti aldostérone.

Le recrutement a été effectué à partir de la consultation et l'hospitalisation du service de cardiologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès du 1er juin 2022 au 31 septembre 2022 (soit 3 mois). Avec un suivi clinique des symptômes liés à l'insuffisance cardiaque, du profil tensionnel, des paramètres biologiques et électriques de 4 mois.

Nous avons analysé différents paramètres tels que les caractéristiques épidémiologiques, les facteurs de risque cardio-vasculaire, les comorbidités, les traitements préalables, la symptomatologie et qualité de vie, les données électriques et la survenue d'événements indésirables. Afin de vérifier l'efficacité et la tolérance du contrôle optimal de la fréquence cardiaque, on a procédé à une analyse bi-variée comparant la symptomatologie et les données électriques avant et après traitement.

1. Critères d'inclusion :

- Patients adultes de 18 ans ou plus ;
- Insuffisance cardiaque NYHA classe II à IV ;
- Fraction d'éjection (FEVG) \leq 40% ;

- Sous ARNi, IEC ou ARA2 avec une dose stable, un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes, un iSGLT2 et de bêtabloquants pendant au moins 4 semaines avant l'inclusion.

2. Critères d'exclusion :

- Contre-indication absolue aux bêtabloquants (bradycardie extrême, ischémie aiguë des membres inférieures, asthme non contrôlé)
- Rythme électro-entraîné
- Hypotension artérielle systolique à moins de 90 mm Hg ;
- Débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m² ;
- Cirrhose ou insuffisance hépatique ;
- Grossesse.

3. Méthode de collecte des données :

- a. Fiche d'exploitation : voir annexe 1.
- b. Questionnaire de qualité de vie : voir annexe 2.

4. Chronologie de l'étude :

- Période entre juin et septembre 2022 : Screening et sélection des malades ;
- Période entre septembre et décembre 2022 : Instauration, titration et optimisation du traitement ;
- Période entre janvier et février 2023 : Evaluation et analyse des résultats.

5. Critères de jugement :

Critère principal :

- Amélioration de la qualité de vie évaluée selon un extrait du questionnaire de Kansas city d'insuffisance cardiaque.

Critères secondaires :

- tolérance aux bêtabloquants,
- degré de réduction de la fréquence cardiaque.

6. Taille de l'échantillon :

160 patients.

7. Mise en pratique :

La Société européenne de cardiologie fournit des recommandations pour l'initiation et la titration des bêtabloquants dans l'IC, suggérant de faibles doses initiales avec un doublement de la dose au plus tôt toutes les 2 semaines, avec une surveillance de la fréquence cardiaque, la pression artérielle et l'état clinique (symptômes, signes, en particulier les signes de congestion, et le poids corporel).

Ces lignes directrices suggèrent également des stratégies d'intolérance, telles que la diminution de la dose d'agent diurétique dans l'hypotension symptomatique ou la révision de la nécessité d'autres bloqueurs nodaux auriculo-ventriculaires dans la bradycardie.

8. Analyse statistique:

Les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentage et les variables quantitatives en moyenne (écart-type).

Afin de mettre en évidence les modifications significativement liées à l'optimisation de la fréquence cardiaque et la titration de la dose maximale tolérée des bêtabloquants, une analyse bi-variée a été réalisée comparant ces paramètres avant et après traitement.

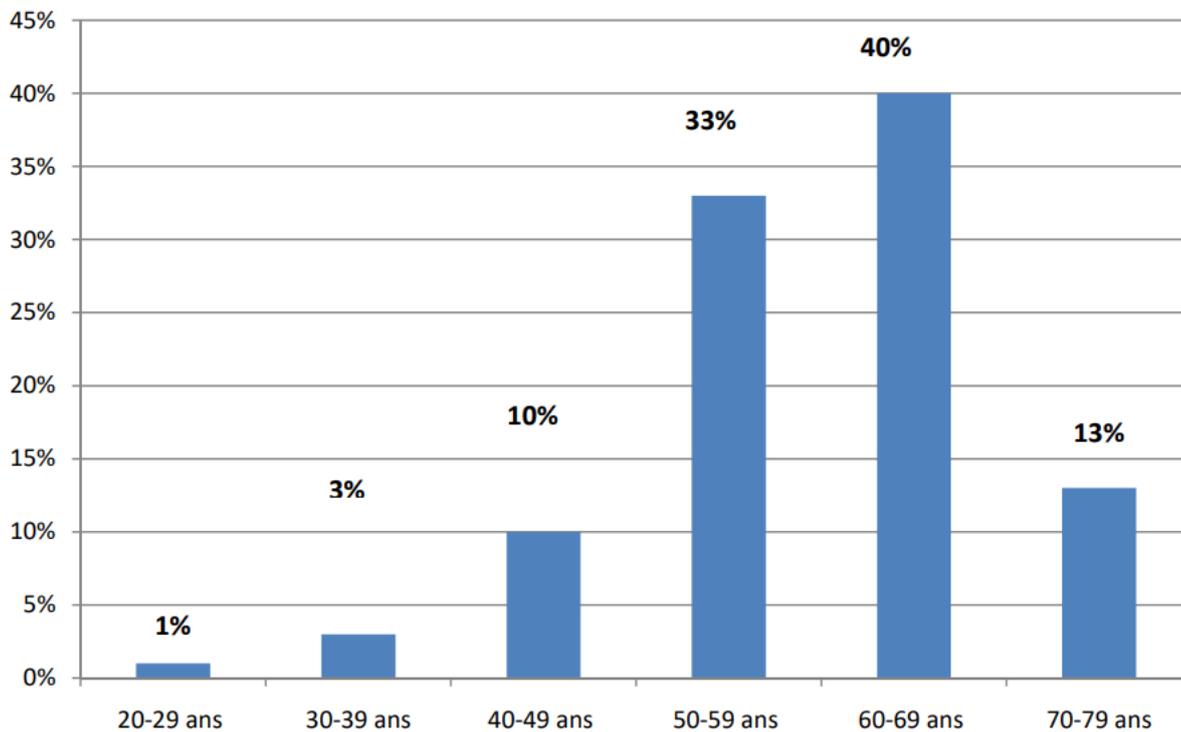
L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS Version 23.

RESULTATS

1. Résultats descriptifs :

A. Démographie :

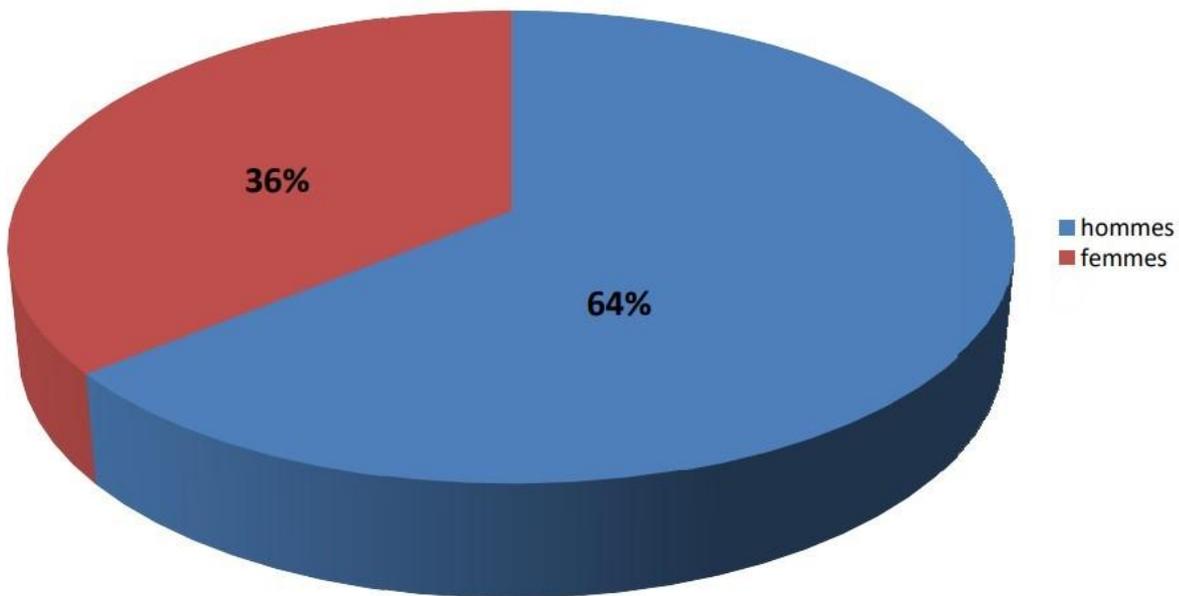
L'âge des patients : La moyenne d'âge de notre échantillon était de : $60,5 \pm 5$ ans, avec des extrêmes allant de 22 ans à 78 ans .L'âge de la majorité des patients 70% se situe entre 55 et 70 ans.



Répartition selon le sexe :

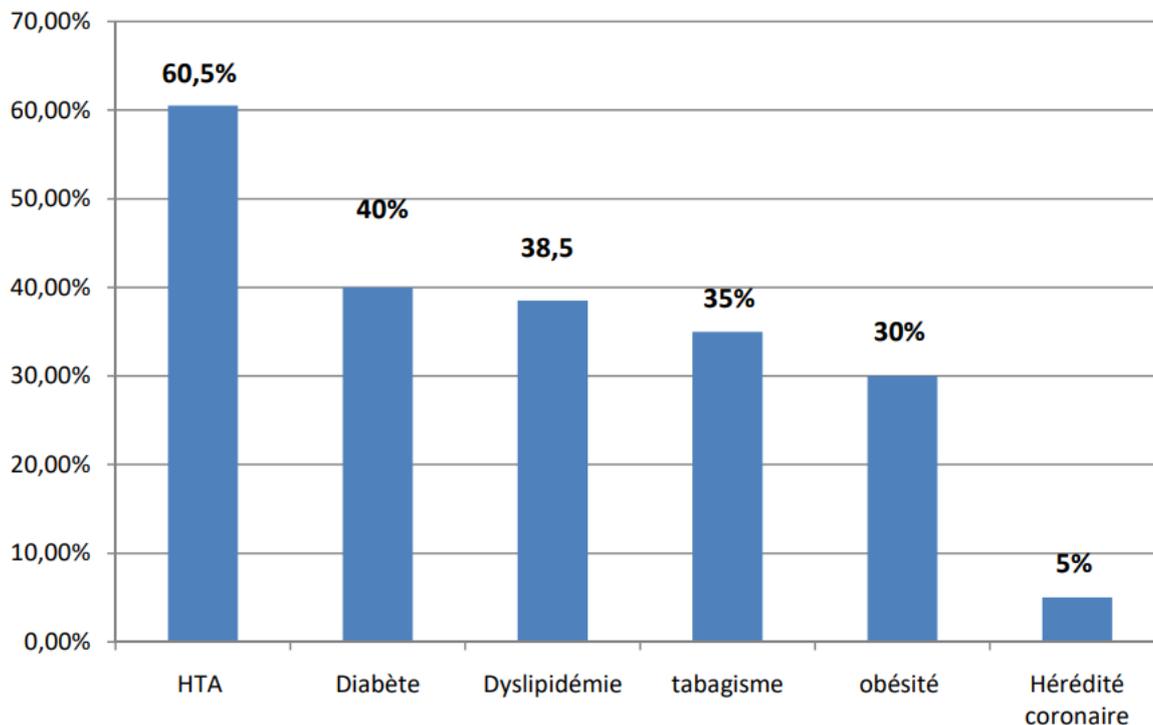
64% de nos patients été de sexe masculin et 36% de sexe féminin avec un sexe ratio à 1,7.

sexe ratio= 1,7



B. Prévalence des facteurs de risques cardio-vasculaires :

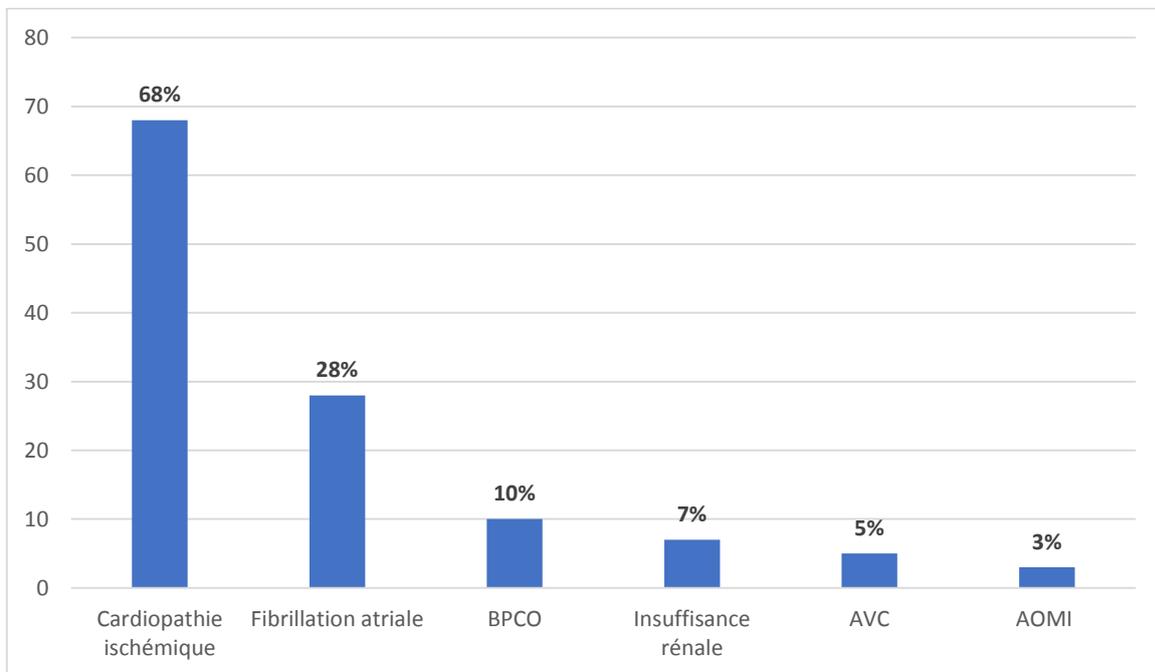
L'hypertension artérielle est le facteur de risque cardio-vasculaire le plus fréquemment rencontré chez 60,5% des patients, suivi par le diabète 40%, la dyslipidémie 38,5%, le tabagisme 35% ,l'obésité 30% et l'hérédité coronarienne 5%. 88% des femmes étaient ménopausées.



C. Comorbidités :

Les comorbidités étaient réparties comme suit :

- cardiopathie ischémique : 68%
- Fibrillation atriale : 28%
- BPCO : 10%
- Insuffisance rénale chronique : 7%
- AVC : 5%
- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs: 3 %.



D. Données clinico -biologiques :

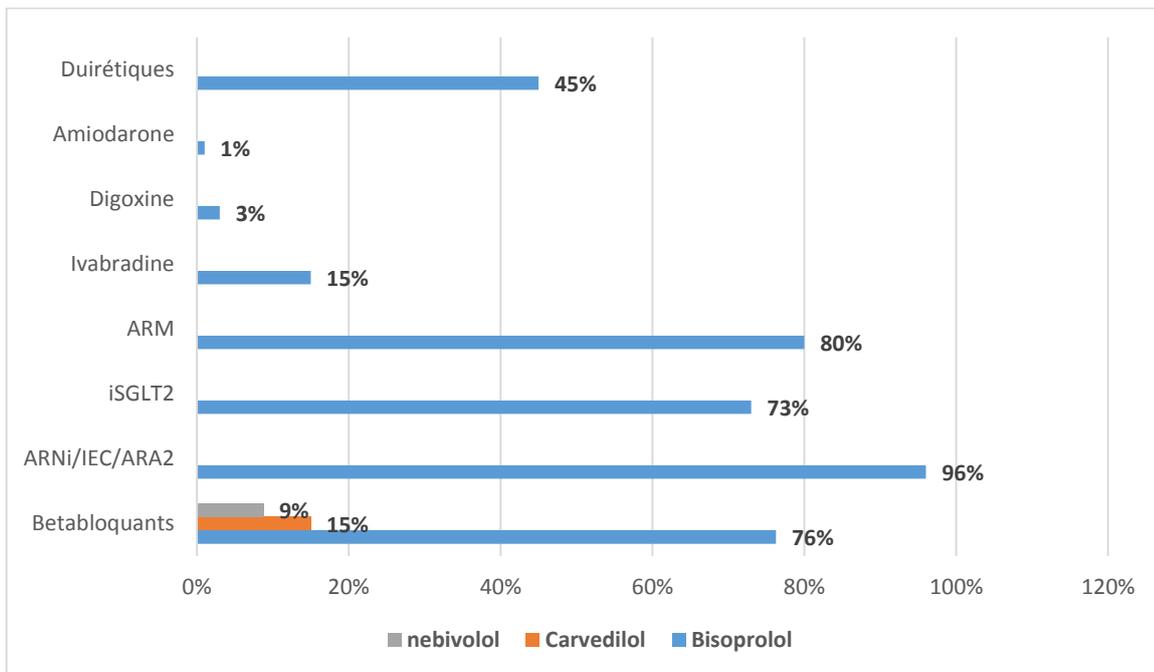
- PAS moyenne (mmHg) 131,9 +/- 34,3
- PAD moyenne (mmHg) 86,3 +/- 16,1
- FC (battements/min) 84,0 +/- 29 (patients en rythme sinusale) 96 +/- 24 (patients en FA)
- IMC 27, 5 +/- 7 ,3
- Glycémie à jeun (g/L) 1,4 +/- 0.4
- Cholestérol total (g/L) 2,4 +/- 0,8
- Créatininémie (mg/L) 10+ /- 4,7
- Clairance de la créatinine (ml/min) 68,7 +/- 22,5

E. Données électriques

- Rythme sinusal 72%
- BBG 38 %
- HVG électrique 29 %
- FA 28 %
- QRS > 120ms 42%

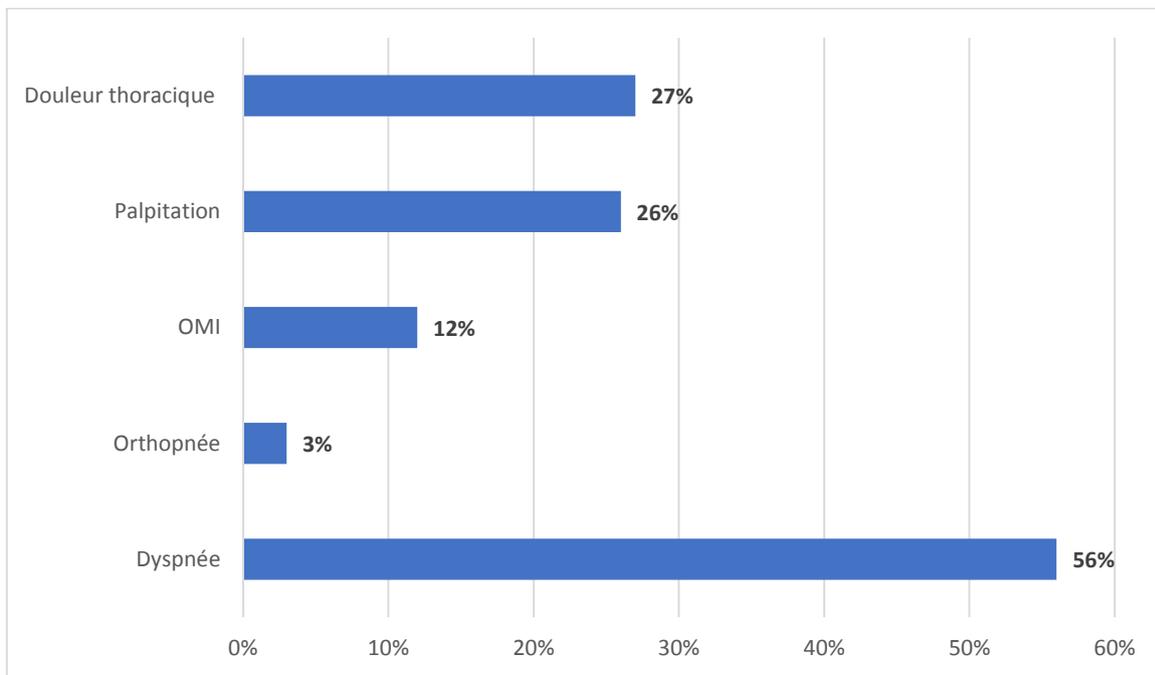
F. Traitement préalable:

La quasi-totalité de nos patients été sous quadrithérapie incluant : ARNi/IEC/ARA2, un bêtabloquant, un antagoniste des récepteurs minéralo-corticoïdes et un i-SGLT2.



G. Symptomatologie et qualité de vie :

Les différents signes cliniques présents chez les patients à leur inclusion sont représentés sur le schéma suivant.

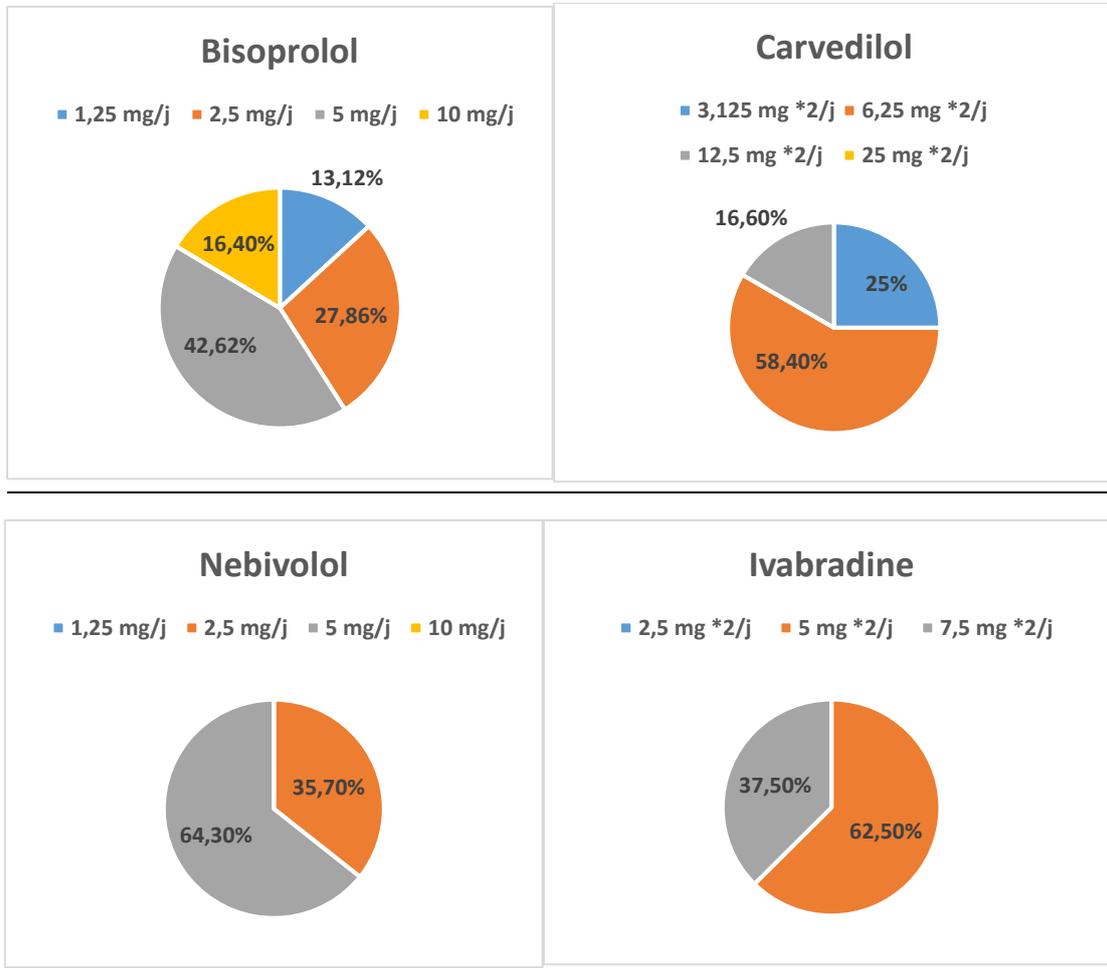


La dyspnée était présente chez 56% des patients ; suivie de la douleur thoracique retrouvée chez 27%.

H. Durée médiane de suivi :

16 semaines

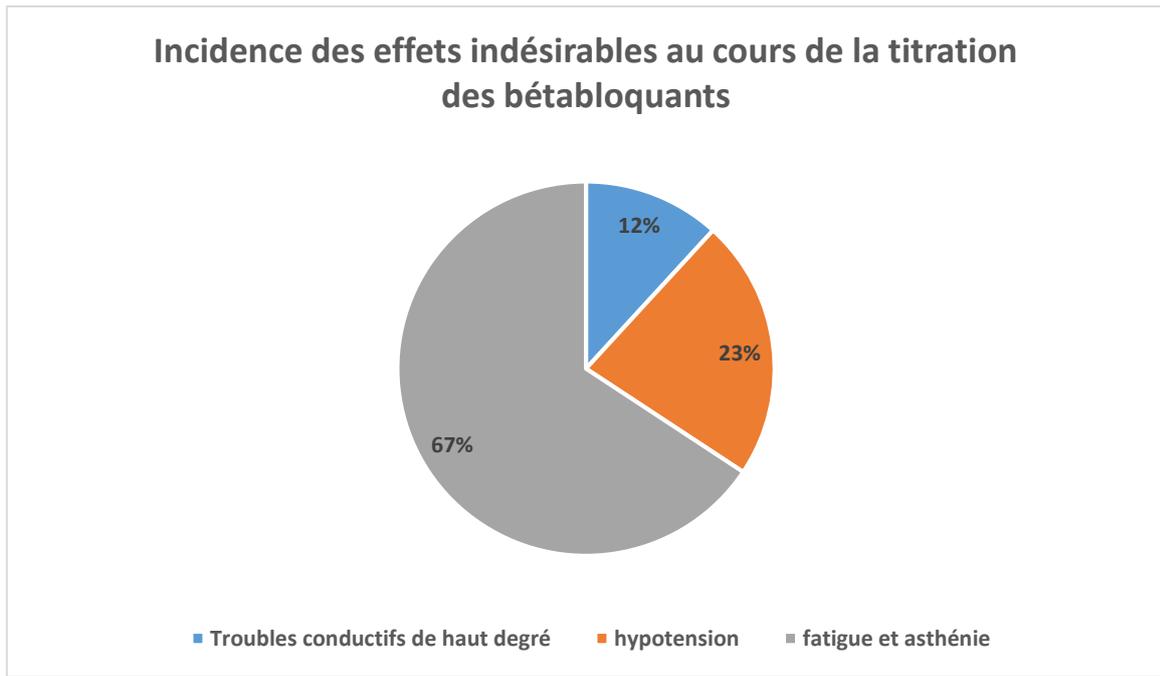
I. Dose moyenne des bêtabloquants et de l'ivabradine en fin d'étude :



Le bisoprolol a été utilisé chez 122 patients (76,25%) dans notre série, le carvedilol chez 24 patients (15%), le nebivolol chez 14 patients (8,75%) et l'ivabradine chez 32 malades (20%).

J. Effets indésirables :

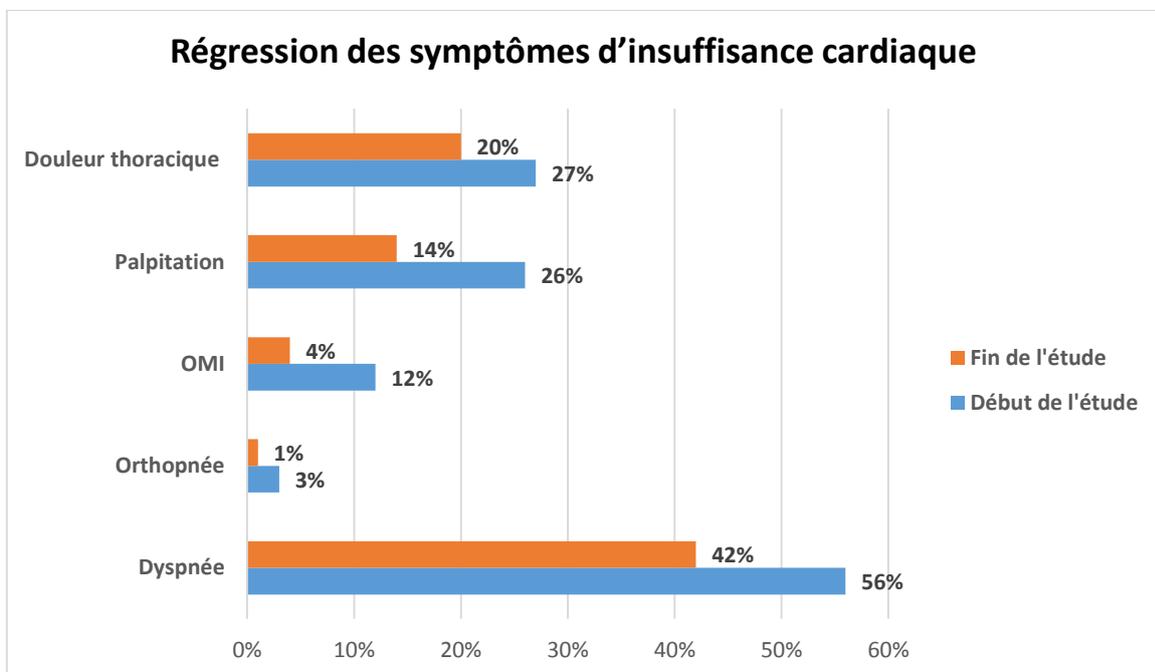
- Fatigue et asthénie : 67%
- Hypotension : 23%
- Troubles conductifs de haut degré : 12%



2. Résultats de l'analyse bi-variée :

A. Critère principale de jugement :

Le critère de jugement principal de notre étude était l'amélioration de la qualité de vie de nos patients après titration de la dose maximale tolérée aux bêtabloquants et contrôle optimale de leur fréquence cardiaque ; les patients inclus dans notre étude ont rapportés une amélioration des symptômes en particuliers l'incidence des palpitations et des douleurs thoraciques avec une réduction marquée de la gêne fonctionnelle lors de la réalisation de leurs activités quotidiennes.



B. Critères de jugement secondaires :

▪ Tolérance aux bêtabloquants :

L'initiation du traitement par bêtabloquants chez nos patients a été bien tolérée, puisque il a été introduit en intra-hospitalier après avoir atteint l'état d'euvolémie, mais l'augmentation progressive de leurs dose a été confronté à plusieurs limites en particulier la survenue d'effets indésirables à type de fatigue et d'asthénie générale rapportés chez 77% des patients, ainsi que l'hypotension retrouvé chez 23% des malades.

La titration progressive a été également difficile chez les patients ayant une insuffisance cardiaque avancée, et chez les patients âgés souffrant de comorbidités ou bénéficiant d'une polymédication.

En total la dose cible n'a été atteint que chez 14% des patients inclus dans notre série.

▪ Degré de réduction de la fréquence cardiaque :

A l'inclusion, la fréquence cardiaque moyenne a été estimé à 84,0 +/- 29 chez les patients en rythme sinusale et de 96 +/- 24 chez les patients en fibrillation atriale.

La titration progressive des bêtabloquants, l'introduction de l'ivabradine dans un deuxième temps, chez les patients en rythme sinusale qui garde une fréquence cardiaque supérieure à 75 bpm au repos a permis un bon contrôle de la fréquence cardiaque chez 87% des malades avec une fréquence moyenne à 67 bpm +/- 6 bpm.

Chez les patients en fibrillation atriale, la titration progressive des bêtabloquants avait permis de faire passer la fréquence cardiaque moyenne de 96 +/- 24 bpm à 87 +/- 15 bpm.

II. Discussion :

L'insuffisance cardiaque est caractérisée par une lourde mortalité (plus de la moitié des personnes décèdent 5 ans après l'apparition des premiers symptômes). La prise en charge a progressé grâce à la découverte de nouveaux traitements, l'éducation des patients et au suivi pluridisciplinaire. Cependant, malgré les progrès, 30 % des patients décèdent dans l'année qui suit une hospitalisation.

Plusieurs études ont montré que la fréquence cardiaque est à la fois un facteur pronostique et un facteur de risque. Le ralentissement de la FC est associé à une diminution de la mortalité totale et de la mortalité cardiovasculaire. Ceci est vrai chez les patients ayant une maladie coronaire et chez ceux ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. La fréquence cardiaque initiale est bien corrélée au pronostic : plus elle est élevée, moins bon est le pronostic.

La fréquence cardiaque apparaît donc comme un objectif thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque.

1. **Les Bêtabloquants : contrôle de la fréquence cardiaque dans l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite :**

Les bêtabloquants sont largement utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection (FEVG) réduite. L'un des mécanismes d'action clés des bêtabloquants est de contrôler la fréquence cardiaque, ce qui peut avoir des effets bénéfiques sur la fonction cardiaque et le pronostic des patients.

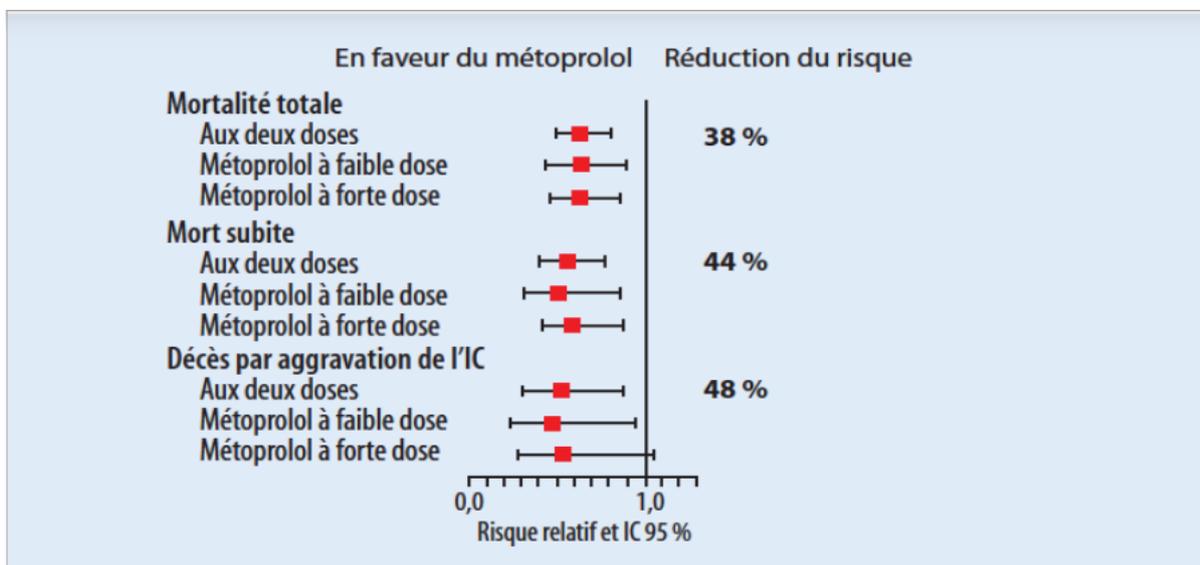
Afin de déterminer si l'impact des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque est surtout lié à la réduction de la fréquence cardiaque (ou à un effet neuro-hormonal propre), de nombreuses études se sont intéressées au sujet :

Thackray et al. ont étudiées des patients porteurs d'une insuffisance cardiaque post-infarctus (stade III/IV NYHA ; FE 26 ± 9 % en moyenne) traités par un bêtabloquant, dont le rythme cardiaque a été asservi sous pacemaker, afin de

comparer deux FC : 80 bpm et 60 bpm (Am Heart J 2006 ; 152 : 713). Après un suivi de 14 ± 13 mois, les patients maintenus à un rythme cardiaque élevé ont vu leurs performances ventriculaires se détériorer plus rapidement que ceux ayant une FC relativement basse, comme en témoignent l'évolution des volumes ventriculaires gauches télédiastoliques et télésystoliques, et de la FEVG ($-4,2 \pm 4,4\%$ dans le groupe à FC élevée, comparativement à $+2,2 \pm 5,4\%$ dans le groupe à FC basse). Cette étude montrant l'effet délétère d'un traitement s'opposant à l'action bradycardisante des bêtabloquants chez l'insuffisant cardiaque apporte une nouvelle preuve de l'intérêt des thérapeutiques abaissant la FC chez les patients souffrant de maladie cardiovasculaire.

Une analyse post-hoc de l'étude MERIT-HF, évaluant le bénéfice du métoprolol dans l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite, fournit un élément de réponse (57). Dans ce travail, les auteurs ont séparé les patients inclus en deux groupes selon qu'ils avaient atteints ou non, après la phase de titration, plus ou moins la moitié de la dose cible (200 mg/j). L'analyse montrait que le groupe « forte dose » (1 200 patients) avait reçu > 100 mg/j et comprenait des patients moins âgés et moins sévèrement atteints, en termes de symptomatologie fonctionnelle et de fréquence des cardiopathies ischémiques, que le groupe « faible dose » (600 patients). En revanche, leur fréquence cardiaque à l'inclusion était relativement similaire (respectivement 81 et 83 bpm). De manière très intéressante, la réduction de la FC obtenue 3 mois après la mise sous traitement était également identique dans les deux groupes (67 bpm). Ces résultats permettent donc d'apprécier l'effet « dose-dépendant » du métoprolol, indépendamment de la réduction de FC puisqu'elle est identique dans les deux groupes.

Il ressort de cette analyse que la mortalité a tendance à être plus importante dans le groupe faible dose (patients plus sévères) mais que la réduction du risque relatif de mortalité est de 38 % dans les deux groupes. Les hospitalisations toutes causes étaient également réduites dans des proportions similaires. La mortalité par mort subite était réduite, en valeur relative, de manière identique entre les deux groupes. Ainsi, malgré le caractère rétrospectif de ce travail, les auteurs concluent qu'à réduction de FC équivalente, il n'y aurait pas réellement de supériorité à l'utilisation d'une forte dose de bêtabloquant par rapport à une dose plus faible.



Étude MERIT-HF : analyse de la relation dose-efficacité du métoprolol à baisse de FC équivalente.

Cela signifie-t-il qu'il faut privilégier le médicament qui permet la simple réduction de la FC plutôt que d'utiliser un bêtabloquant qui a d'autres atouts ?

Bien évidemment, non. Il n'y a actuellement aucune preuve que la réduction de FC obtenue sous ivabradine puisse se substituer de manière adéquate à un traitement par β -bloquant. L'étude SHIFT avait d'ailleurs été conçue pour évaluer le bénéfice de l'ivabradine en sus d'un traitement optimal. Par ailleurs, l'ivabradine n'a aucun effet

anti-arythmique et ne peut se prévaloir du rôle préventif de la mort subite reconnu aux bêtabloquants. L'ivabradine n'a par ailleurs aucun effet ralentisseur chez les patients en fibrillation atriale.

Les recommandations européennes restent claires à ce sujet et il faut toujours chercher à amener les patients à la dose maximale de bêtabloquant qu'ils peuvent tolérer. Néanmoins, la réduction de FC sous bêtabloquant dépend des variations interindividuelles du polymorphisme des récepteurs β -adrénergiques, des interactions médicamenteuses éventuelles, de la variabilité d'absorption et du métabolisme du traitement β -bloquant utilisé, et de la sévérité de l'insuffisance cardiaque.

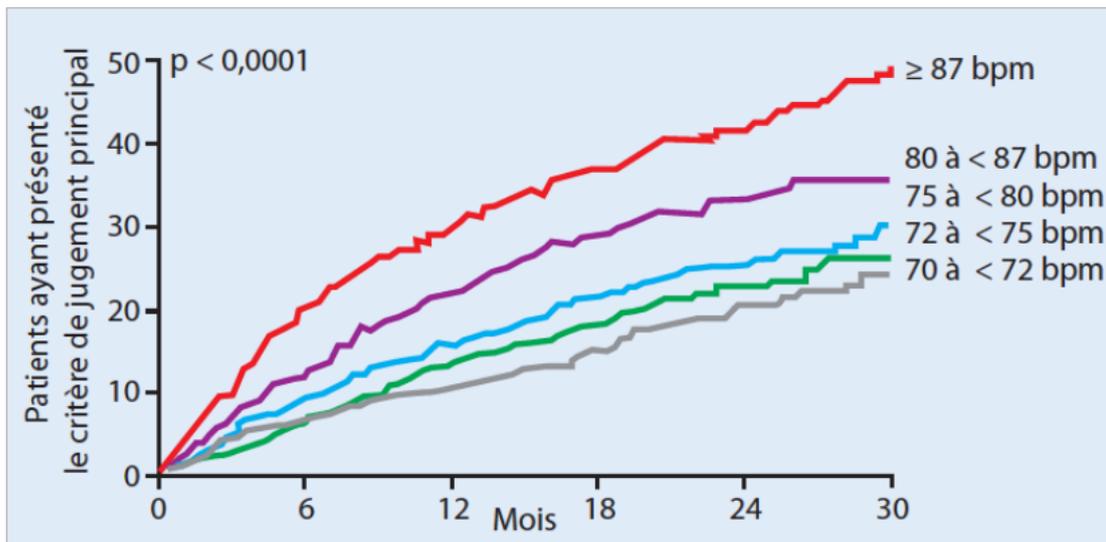
2. Ivabradine : Réduction de la fréquence cardiaque et amélioration du pronostic

L'étude SHIFT évaluant l'intérêt de l'ivabradine dans l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite a inclus des patients symptomatiques (la moitié en classe fonctionnelle II et l'autre moitié en classe III à IV), ayant une FEVG < 35 %, en rythme sinusal et plutôt bien traités au regard des recommandations en vigueur (89 % des patients étaient sous β -bloquant, 56 % prenaient au moins la moitié de la dose cible de β -bloquant et 26 % des patients prenaient la dose cible). La FC des patients à l'inclusion était en moyenne de 80 bpm. L'adjonction d'ivabradine à ces patients déjà bien traités a permis de réduire de 18 %, par rapport au placebo, la survenue du critère primaire de jugement combinant la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque. Parmi les critères de jugement secondaires, la mortalité pour insuffisance cardiaque était réduite de 26 % et les hospitalisations pour aggravation de l'IC étaient également réduites de 26 %.

Par ailleurs, dans deux autres études ancillaires de SHIFT, l'adjonction d'ivabradine à un traitement bien conduit, chez des patients symptomatiques et

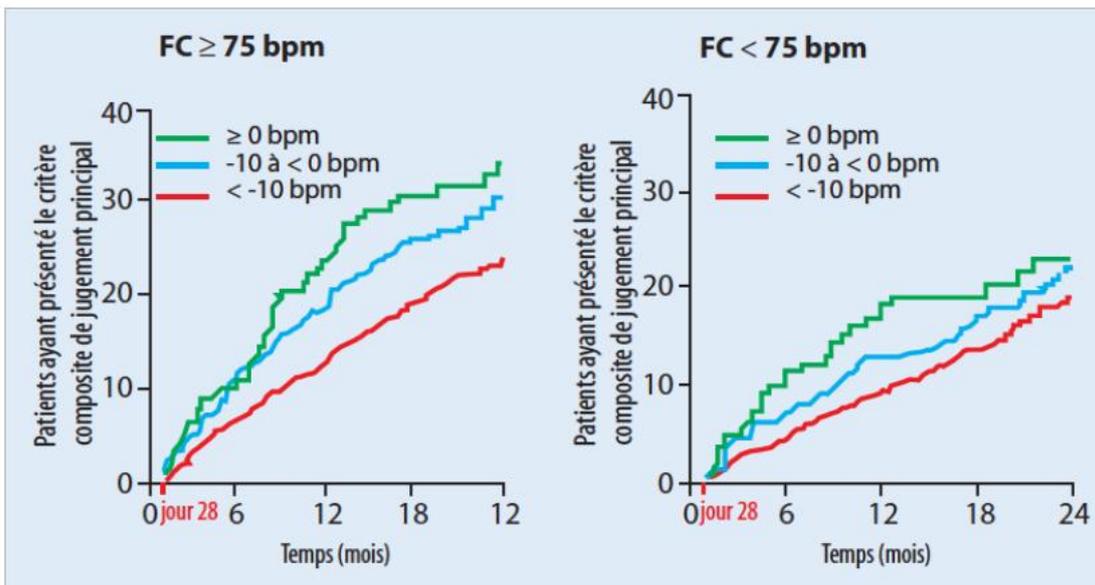
stables, a permis d'améliorer la qualité de vie et de favoriser un remodelage ventriculaire gauche inverse, lui-même corrélé à l'amélioration du pronostic.

Depuis ces résultats, les recommandations européennes préconisent l'utilisation de l'ivabradine chez les patients en rythme sinusal qui conservent une FC ≥ 70 bpm malgré un traitement bêtabloquant bien conduit (recommandation IIa, niveau de preuve B), ou qui ne tolèrent pas les bêtabloquants (recommandation IIb, niveau de preuve C).



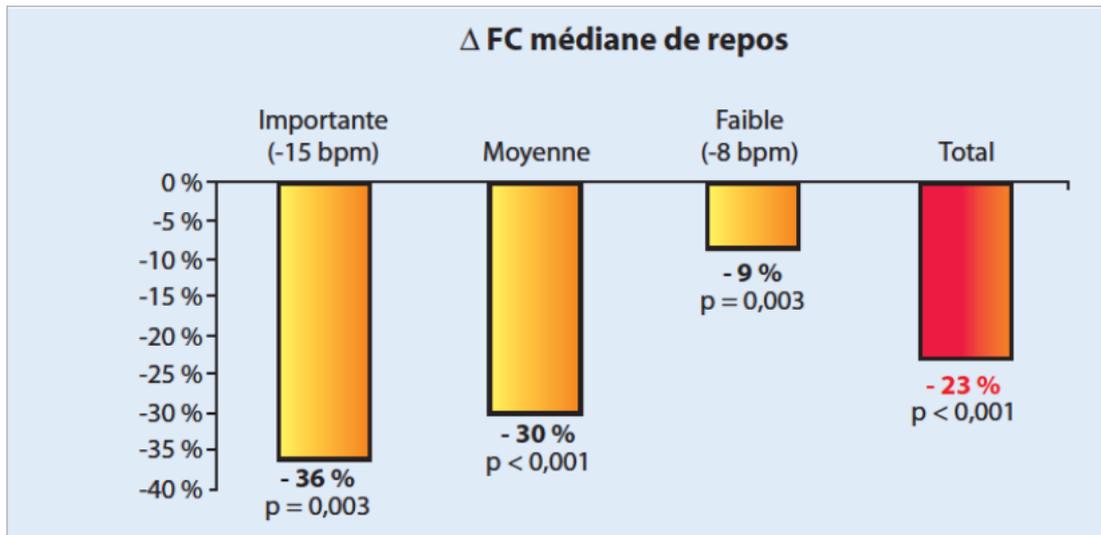
Etude SHIFT : Plus la FC en RS au repos est rapide, plus l'occurrence du critère primaire de jugement combinant mortalité cardiovasculaire et hospitalisation pour aggravation de l'IC est élevée. La divergence des courbes s'observe dès le 1^{er} mois.

Les investigateurs de SHIFT montrent plus précisément que le bénéfice du traitement est bien lié à l'amplitude de la réduction de la FC par rapport à son niveau mesuré avant la mise sous traitement, aussi bien chez les patients les plus tachycardes (FC > 75 bpm) que chez ceux ayant une FC moins élevée. Le pronostic diffère selon que la fréquence cardiaque est diminuée de 5 ou 10 bpm par rapport à son niveau de base.



Bénéfice de l'ivabradine sur le critère primaire composite en fonction de l'importance de la réduction de la FC obtenue à J28, chez les patients ayant une FC de base > ou < à 75 bpm.

L'amélioration du pronostic en fonction de la baisse de la FC est également retrouvée dans les études portant sur les β -bloquants. Dans une méta-analyse publiée en 2009, on note que la réduction de la mortalité toutes causes est corrélée à l'amplitude de la baisse de la FC obtenue sous traitement (63). Ainsi, la mortalité est réduite de 36 % lorsque l'on obtient une diminution de la FC de plus de 15 bpm alors qu'elle ne baisse que de 9 % lorsque cette FC ne diminue que de 8 bpm par rapport à sa valeur de base.



Amélioration du pronostic en fonction de la baisse de FC obtenue sous bêtabloquant.

Faire baisser la FC des patients souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite permet de réduire la consommation en oxygène du cœur, d'améliorer son remplissage et sa perfusion en augmentant la durée de la diastole, de favoriser un remodelage inverse en réduisant les volumes ventriculaires et en améliorant la FEVG, et de diminuer le risque d'ischémie.

En pratique, même si ce chiffre n'apparaît pas clairement dans les recommandations, les données présentées suggèrent qu'il faut cibler une FC voisine de 55 à 60 bpm.

3. Absence de bénéfice de la réduction de la FC en cas de FA ?

Il est intéressant de signaler que, dans l'étude CHARM ; qui a évalué l'impact du traitement par le candésartan sur le pronostic de patients souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ; la FC à l'inclusion n'avait de valeur pronostique que dans le groupe de patients en rythme sinusal. Pour les 15% de patients en FA à l'inclusion, le lien entre FC initiale et mortalité n'était pas retrouvé,

même s'il est par définition difficile de déterminer clairement une FC moyenne chez des patients en FA.

En fait, la fréquence cardiaque en FA ne traduit pas forcément le niveau de stimulation neurohormonale et, à l'inverse, une FC basse peut traduire une altération plus marquée des voies de conduction qui pourrait être de plus mauvais pronostic.

Dans une méta-analyse de 4 études regroupant 8 680 patients avec une insuffisance cardiaque à FEVG réduite, il n'est pas retrouvé de bénéfice du traitement bêtabloquant sur la mortalité chez les patients en fibrillation auriculaire comparativement à ceux en rythme sinusal. Les bêtabloquants ne diminuent pas non plus le nombre d'hospitalisations chez les patients insuffisants cardiaques en FA comparativement à ceux en rythme sinusal. Les auteurs concluent que le bénéfice des bêtabloquants est moindre chez les insuffisants cardiaques en FA.

Cette notion avait déjà été retrouvée il y a plus de 10 ans dans l'analyse des résultats de l'étude CIBIS II portant sur le bisoprolol. Si la prise du traitement améliorerait nettement le pronostic des patients en rythme sinusal, il n'était pas retrouvé de bénéfice en termes de morbi-mortalité à la prise de bisoprolol chez les patients en FA.

C'est pourquoi, si ces données partielles nécessitent d'être confirmées par d'autres études, les recommandations actuelles s'intéressent surtout à la fréquence cardiaque chez les patients en rythme sinusal.

F. Conclusion

Il est aujourd'hui clairement établi que le contrôle de la fréquence cardiaque améliore le pronostic des patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection réduite.

Les difficultés de titration des bêtabloquants en soins primaires sont connues depuis les années 90 et les études récentes semblent conclure à un frein thérapeutique aux lourdes conséquences en termes de soins et de coût en santé publique.

A l'issue des 4 mois de suivi, il s'avère que le suivi rigoureux de nos patients a permis de réduire le nombre de patients non titrés avec une amélioration significative des symptômes et limitations physiques liés à l'insuffisance cardiaque, objectivée par le changement du score clinique du KCCQ. Le défi pour tout praticien est d'arriver à la dose cible.

Si la dose maximale tolérée des bêtabloquants ne permet d'atteindre une fréquence cardiaque inférieure à 70 bpm chez les patients en rythme sinusale, il faut alors y associer un traitement permettant de réduire la fréquence cardiaque, l'ivabradine, afin de réduire le risque d'événements CV futurs.

Par ailleurs, l'ivabradine n'a aucun effet anti-arythmique et ne peut se prévaloir du rôle préventif de la mort subite reconnu aux bêtabloquants. L'ivabradine n'a par ailleurs aucun effet ralentisseur chez les patients en fibrillation atriale.

Ainsi, Guidée par les nouvelles recommandations, la prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite doit être standardisée, afin de ralentir l'évolution de la maladie et améliorer son pronostic.

G. Résumé

➤ Introduction :

L'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique complexe résultant d'une dysfonction structurelle ou fonctionnelle qui altère la capacité du cœur à assurer un débit sanguin suffisant pour subvenir aux besoins métaboliques de l'organisme.

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite est caractérisée par une fraction d'éjection de 40 % ou moins, souvent associée à une dilatation des cavités cardiaques.

Plusieurs études ont montré que la fréquence cardiaque est à la fois un facteur pronostique et un facteur de risque. Le ralentissement de la FC est associé à une diminution de la mortalité totale et de la mortalité cardiovasculaire. Ceci est vrai chez les patients ayant une maladie coronaire et chez ceux ayant une insuffisance cardiaque à FEVG réduite.

Notre étude analyse en vie réelle le bénéfice du contrôle de la fréquence cardiaque chez des patients insuffisants cardiaques chroniques avec dysfonction ventriculaire.

➤ Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude descriptive et analytique à recueil de données prospectif , portant sur 160 patients symptomatiques avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, préalablement traités par des bêtabloquants, inhibiteurs du système rénine angiotensine et anti aldostérone.

Le recrutement a été effectué à partir de la consultation et l'hospitalisation du service de cardiologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès du 1er juin 2022 au 31 septembre 2022 (soit 3 mois). Avec un suivi clinique des symptômes liés à

l'insuffisance cardiaque, du profil tensionnel, des paramètres biologiques et électriques de 4 mois.

Nous avons analysé différents paramètres tels que les caractéristiques épidémiologiques, les facteurs de risque cardio-vasculaire, les comorbidités, les traitements préalables, la symptomatologie et qualité de vie, les données électriques et la survenue d'événements indésirables.

Afin de vérifier l'efficacité et la tolérance du contrôle optimal de la fréquence cardiaque, on a procédé à une analyse bi-variée comparant la symptomatologie et les données électriques avant et après traitement.

➤ **Résultats:**

La titration progressive des bêtabloquants, et le contrôle optimale de la fréquence cardiaque chez nos patients insuffisants cardiaques symptomatiques avec une FEVG altérée a permis :

- une amélioration des symptômes en particulier l'incidence des palpitations et des douleurs thoraciques avec une réduction marquée de la gêne fonctionnelle lors de la réalisation de leurs activités quotidiennes.
- La titration progressive des bêtabloquants a été confrontée à plusieurs limites en particulier la survenue d'effets indésirables à type de fatigue et d'asthénie générale rapportés chez 77% des patients, ainsi que l'hypotension retrouvée chez 23% des malades.
-
- la dose cible n'a été atteinte que chez 14% des patients inclus dans notre série.
- Chez les patients en rythme sinusale, une fréquence cardiaque à moins de 75 bpm a été atteinte chez 87% des malades avec une fréquence moyenne à 67 bpm \pm 6 bpm.

- Chez les patients en fibrillation atriale, la titration progressive des bêtabloquants avait permis de faire passer la fréquence cardiaque moyenne de 96 ± 24 bpm à 87 ± 15 bpm.

➤ **Conclusion:**

Il est aujourd'hui clairement établi que le contrôle de la fréquence cardiaque améliore le pronostic des patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection altérée.

Les difficultés de titration des bêtabloquants en soins primaires sont connues depuis les années 90 et les études récentes semblent conclure à un frein thérapeutique aux lourdes conséquences en termes de soins et de coût en santé publique.

Le même constat s'applique aux patients inclus dans notre série qui pour beaucoup d'entre eux sont sous traités et ne bénéficient pas des avantages du blocage du système adrénergique sur le long terme.

Ainsi, Guidée par les nouvelles recommandations, la prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée doit être standardisée, afin de ralentir l'évolution de la maladie et améliorer son pronostic.

Traitement pharmacologique :

IEC : dose : ARAII : dose :
 Sacubitril/valsartan : dose :
 Spirinolactone : dose : furosémide : dose :
 B-bloquant : dose : inhibiteurs SGLT2 :
 Ivabradine : dose : amiodarone : dose : digoxine :
 Aspirine : clopidogrel : AVK : AOD :
 Resynchronisation : DAI :

Traitement non pharmacologique :

Sevrage tabagique : durée
 Réduction pondérale : poids initiale
 Régime hyposodé : apport journalier :
 Restriction hydrique : apport journalier
 Activité physique : type : durée : intensité :

1^{er} Contrôle :

TA : FC : SpO₂ : FR :
 Dyspnée : stade NYHA : orthopnée : DPN :
 Palpitations : angor :
 OMI : pieds : jambes : genoux : cuisses :
 Râles crépitants : arrivant à : HMG : RHJ : TVJ :
 Autres :
ECG :
 Normal: HVG: HAG: HAD: HVD:
 Rythme: sinusal: ACFA: autres:
 Troubles de conduction : QRS :

2^{em} Contrôle :

TA : FC : SpO₂ : FR :
 Dyspnée : stade NYHA : orthopnée : DPN :
 Palpitations : angor :
 OMI : pieds : jambes : genoux : cuisses :

Râles crépitants : arrivant à : HMG : RHJ : TVJ :
 Autres :
ECG :
 Normal: HVG: HAG: HAD: HVD:
 Rythme: sinusal: ACFA: autres:
 Troubles de conduction : QRS :

3em Contrôle :

TA : FC : SpO₂ : FR :
 Dyspnée : stade NYHA : orthopnée : DPN :
 Palpitations : angor :
 OMI : pieds : jambes : genoux : cuisses :
 Râles crépitants : arrivant à : HMG : RHJ : TVJ :
 Autres :
ECG :
 Normal: HVG: HAG: HAD: HVD:
 Rythme: sinusal: ACFA: autres:
 Troubles de conduction : QRS :

4em Contrôle :

TA : FC : SpO₂ : FR :
 Dyspnée : stade NYHA : orthopnée : DPN :
 Palpitations : angor :
 OMI : pieds : jambes : genoux : cuisses :
 Râles crépitants : arrivant à : HMG : RHJ : TVJ :
 Autres :
ECG :
 Normal: HVG: HAG: HAD: HVD:
 Rythme: sinusal: ACFA: autres:
 Troubles de conduction : QRS :

Dernier Contrôle :

TA : FC : SpO₂ : FR :
 Dyspnée : stade NYHA : orthopnée : DPN :
 Palpitations : angor :
 OMI : pieds : jambes : genoux : cuisses :
 Râles crépitants : arrivant à : HMG : RHJ : TVJ :
 Autres :
ECG :
 Normal: HVG: HAG: HAD: HVD:
 Rythme: sinusal: ACFA: autres:
 Troubles de conduction : QRS :

Questionnaire de la qualité de vie :

Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-12)

The following questions refer to your **heart failure** and how it may affect your life. Please read and complete the following questions. There are no right or wrong answers. Please mark the answer that best applies to you.

1. **Heart failure** affects different people in different ways. Some feel shortness of breath while others feel fatigue. Please indicate how much you are limited by **heart failure** (shortness of breath or fatigue) in your ability to do the following activities over the past 2 weeks.

Activity	Extremely Limited	Quite a bit Limited	Moderately Limited	Slightly Limited	Not at all Limited	Limited for other reasons or did not do the activity
a. Showering/bathing	<input type="radio"/>					
b. Walking 1 block on level ground	<input type="radio"/>					
c. Hurrying or jogging (as if to catch a bus)	<input type="radio"/>					
	1	2	3	4	5	6

2. Over the past 2 weeks, how many times did you have **swelling** in your feet, ankles or legs when you woke up in the morning?

Every morning	3 or more times per week but not every day	1-2 times per week	Less than once a week	Never over the past 2 weeks
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1	2	3	4	5

3. Over the past 2 weeks, on average, how many times has **fatigue** limited your ability to do what you wanted?

All of the time	Several times per day	At least once a day	3 or more times per week but not every day	1-2 times per week	Less than once a week	Never over the past 2 weeks
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1	2	3	4	5	6	7

4. Over the past 2 weeks, on average, how many times has **shortness of breath** limited your ability to do what you wanted?

All of the time	Several times per day	At least once a day	3 or more times per week but not every day	1-2 times per week	Less than once a week	Never over the past 2 weeks
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1	2	3	4	5	6	7

5. Over the past 2 weeks, on average, how many times have you been forced to sleep sitting up in a chair or with at least 3 pillows to prop you up because of **shortness of breath**?

Every night	3 or more times per week but not every day	1-2 times per week	Less than once a week	Never over the past 2 weeks
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1	2	3	4	5

6. Over the past 2 weeks, how much has your **heart failure** limited your enjoyment of life?

It has extremely limited my enjoyment of life	It has limited my enjoyment of life quite a bit	It has moderately limited my enjoyment of life	It has slightly limited my enjoyment of life	It has not limited my enjoyment of life at all
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1	2	3	4	5

7. If you had to spend the rest of your life with your **heart failure** the way it is right now, how would you feel about this?

Not at all satisfied	Mostly dissatisfied	Somewhat satisfied	Mostly satisfied	Completely satisfied
<input type="radio"/>				
1	2	3	4	5

8. How much does your **heart failure** affect your lifestyle? Please indicate how your **heart failure** may have limited your participation in the following activities over the past 2 weeks.

Activity	Severely Limited	Limited quite a bit	Moderately limited	Slightly limited	Did not limit at all	Does not apply or did not do for other reasons
a. Hobbies, recreational activities	<input type="radio"/>					
b. Working or doing household chores	<input type="radio"/>					
c. Visiting family or friends out of your home	<input type="radio"/>					
	1	2	3	4	5	6

I. Référence :

- (1) Ambrosy P.A., Fonarow G.C., Butler J., et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart failure. Lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1123–1133.
- (2) Tuppin P., Cuerq A., de Peretti C., et al. First hospitalization for heart failure in France in 2009 : patients characteristics and 30 days follow-up. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106:570–585.
- (3) Bui A.L., Horwich T.B., Fonarow G.C. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:30–41.
- (4) Gheorghiade M, Shah AN, Vaduganathan M, Butler J, Bonow RO, Rosano GM, Taylor S, Kupfer S, Misselwitz F, Sharma A, Fonarow GC. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives. *Heart Fail Clin* 2013;9:285–290.
- (5) McMurray JJ, Packer M et al, PARADIGM–HF Investigators and Committees. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
- (6) Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E, PIONEER–HF Investigators. Angiotensin–neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019;380: 539–548.
- (7) McMurray JJ, Solomon SD et al, DAPA–HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
- (8) The CONSENSUS Trial Study Group. Enalapril for congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;317:1349–1351.

- (9) Fowler MB. Effects of beta blockers on symptoms and functional capacity in heart failure. *Am J Cardiol* 1997;80:55L 58L.
- (10) N. El Khorb, L. Ouaha, I. Lahlou, H. Akoudad. Traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque chronique. *Mor J Cardiol* 2015; 16:22–27
- (11) McMurray JJV, Adamopoulos S, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 7 janv 2012; 33: 1787–1847.
- (12) CIBIS–II investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS–II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
- (13) Pitt B, Zannad F, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709 717.
- (14) Damman K, Gori M, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:489 498
- (15) Desai AS, Vardeny O, et al. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM–HF Trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:79 85.
- (16) Jackson AM, Dewan P, et al. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA–HF. *Circulation* 2020;142:1040 1054
- (17) Rohde LE, Rover MM, et al. Short–term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double–blind, multicentre, randomized trial. *Eur Heart J* 2019;40:3605 3612

- (18) Dickstein.K, Cohen–Solal.A, Filippatos.G et al(2008) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure European Heart Journal 2008; 29
- (19) Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin–receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001;345:1667–1675.
- (20) Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost–Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo–controlled study. Lancet 2010; 376: 875–885.
- (21) Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I, SHIFT Investigators. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta–blocker dose? findings from the SHIFT study. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 1938–1945
- (22) Bohm M, Borer J, Ford I, Gonzalez–Juanatey JR, Komajda M, Lopez–Sendon J, Reil JC, Swedberg K, Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol 2013; 102: 11–22.
- (23) Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1986; 314: 1547–1552
- (24) Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336: 525–533

- (25) Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871-878.
- (26) Armstrong PW, Pieske B, et al, VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020; 382: 1883-1893.
- (27) Teerlink JR, Diaz R, et al, GALACTIC-HF Investigators. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 105-116.
- (28) 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). *European Heart Journal* (2016) 37, 2129-2200.
- (29) Gibelin P. Insuffisance cardiaque chronique, cardiomyopathies. Du diagnostic à la prise en charge. Paris: Lavoisier; 2015.
- (30) Ambrosi AP, Cerbin CP, Devore AD. Aerobic exercise training and general health status in ambulatory heart failure patients with a reduced ejection fraction: findings from the heart failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-action) trial. *Am Heart J* 2017; 186: 130-8.
- (31) Smit MD, Moes ML, Maass AH, Achekar ID, Van Geel PP, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 1030-1040.
- (32) Swedberg K, Olsson LG, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005; 26: 1303-1308.

- (33) Mondesert B, Khairy P, et al. Impact of revascularization in patients with sustained ventricular arrhythmias, prior myocardial infarction, and preserved left ventricular ejection fraction. *Heart Rhythm* 2016; 13: 1221 12
- (34) Curtis AB, Worley SJ, et al. Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK AF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013; 368: 1585 1593.
- (35) Knuuti J, Wijns W, et al, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407 477.
- (36) Genereux P, Pibarot P, et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J* 2017; 38: 3351 3358
- (37) Elder DH, Wei L, et al. The impact of renin–angiotensin–aldosterone system blockade on heart failure outcomes and mortality in patients identified to have aortic regurgitation: a large population cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2084 2091.
- (38) Chaliki HP, Mohty D, et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002; 106: 2687 2693.
- (39) Tamargo M, Obokata M, et al. Functional mitral regurgitation and left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 489 498
- (40) Dziadzko V, Clavel MA, Dziadzko M, Medina–Inojosa JR, Michelena H, Maalouf J, Nkomo V, Thapa P, Enriquez–Sarano M. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. *Lancet* 2018; 391: 960 969.

- (41) Vahanian A, Beyersdorf F, et al; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2021; 10. 1093
- (42) Williams B, Mancia G, et al, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021 3104
- (43) Cohn JN, Archibald DG, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547 1552.
- (44) Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, Schilling RJ, Hunter RJ. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 131 147
- (45) Mehra MR, Vaduganathan M, et al. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. *Eur Heart J* 2019; 40: 3593 3602.
- (46) Seferovic PM, Petrie MC, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 853 872.
- (47) Gerstein HC, Jung H, Ryden L, Diaz R, Gilbert RE, Yusuf S, ORIGIN Investigators. Effect of basal insulin glargine on first and recurrent episodes of heart failure hospitalization: the ORIGIN trial (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention). *Circulation* 2018; 137: 88 90.
- (48) Kannan L, Shaw PA, Morley MP, Brandimarto J, Fang JC, Sweitzer NK, Cappola TP, Cappola AR. Thyroid dysfunction in heart failure and cardiovascular outcomes. *Circ Heart Fail* 2018; 11.

- (49) Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation* 2018; 138: 80-98.
- (50) Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J* 2015; 36: 1437-1444.
- (51) Ter Maaten JM, Damman K, et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 588-598.
- (52) Caravita S, Vachieri JL. Obstructive ventilatory disorder in heart failure—caused by the heart or the lung? *Curr Heart Fail Rep* 2016; 13: 310-318
- (53) Vestbo J, Anderson JA, et al, SUMMIT Investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardio-vascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1817-1826.
- (54) de Boer RA, Meijers WC, van der Meer P, van Veldhuisen DJ. Cancer and heart disease: associations and relations. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1515-1525.
- (55) Ameri P, Canepa M, et al, Heart Failure Association Cardio-Oncology Study Group of the European Society of Cardiology. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 879-887
- (56) Bristow M.R., Gilbert E.M., Abraham W.T., et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation*. 1996; 94: 2807-2816.
- (57) MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999; 353: 2001-2007.

- (58) Jondeau G., Neuder Y., Eicher J.C., et al. B-CONVINCED: Beta-blocker continuation Vs. interruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J.* 2009; 30: 2186–2192.
- (59) Packer M., Coats A.J., Fowler M.B., et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1651–1658.
- (60) Swedberg K., Komajda M., Böhm M., et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010; 376: 875–885.
- (61) Tardif J.C., O'Meara E., Komajda M., et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J.* 2011; 32: 2507–2515.
- (62) Thackray SD et al. *Am Heart J* 2006; 152: 713.
- (63) McAlister FA et al. *Ann Intern Med* 2009; 150: 784–94.