Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

OPTIMISATION DE LA PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE A FRACTION D'EJECTION REDUITE : SACUBITRIL-VALSARTAN: EXPERIENCE DES 200 PREMIERS PATIENTS :

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur AOUAME Sara

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION: CARDIOLOGIE

Sous la direction de :

Professeur : BADIDI MOULAY EL MAHDI

Session Septembre 2021

REMERCIEMETS

A mon maître, le professeur MOULAY EL MEHDI BADIDI, *à qui je réserve tout mon respect et ma sincère gratitude. J'ai eu la grande chance de travailler sous votre égide etde côtoyer vos compétences. Veuillez, cher Maître, trouver à travers ce modeste travail, l'expression de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance.*

A mon maître Monsieur le professeur HAFID AKOUDAD,
Je suis impressionnée par votre rigueur scientifique et vos qualités pédagogiques, soyez assuré 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 ;*

LISTE DES ABREVEATIONS

IC : Insuffisance cardiaque

FEVG : Fraction d'ejection du ventricule gauche

NYHA : New york heart association

IEC :Inhibiteur de l'enzyme de conversion

ARA 2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

ARM : Antagoniste des récepteurs minéralo-corticoïdes

SRAA : Système rénine angiotensine aldosterone

ISGLT2 :Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2

GCS : Stimulateurs de la guanylate cyclase soluble

GMP : C guanosine monophosphate cyclique

NO : Monoxyde d'azote

CRT : Thérapie de resynchronisation cardiaque

DA : Défibrillateur automatique implantable

VO2 : Consommation d'oxygène

IMC : Indice de masse corporelle

OMS : Organisation mondiale de la santé

ARNI : Angiotensin receptor neprilysin inhibitor

NT PRO BNP : N-terminal pro peptide natriurétique de type B

Sommaire

- **Introduction .....**
- **Définition et classification de l'insuffisance cardiaque .....**
- **Rappel sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'ejection réduite : .....**
  - Traitement pharmacologique :.....
    - ✓ B bloquants.....
    - ✓ Inhibiteurs de l enzyme de conversion/antagonistes des récepteurs de l angiotensine II .....
    - ✓ Antagoniste des récepteurs minéralocorticoides .....
    - ✓ Place des diurétiques .....
    - ✓ Place des inhibiteurs des canaux If : ivabradine.....
    - ✓ Place des digitaliques .....
    - ✓ Autres traitements : amiodarone , anticoagulants.. .....
  - Nouvelles thérapeutiques : .....
    - ✓ Les inhibiteurs sélectifs du cotransporteur 2 du sodium-glucose (ISGLT2) .....
    - ✓ Les stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (GCs)
    - ✓ L'omecamtiv mecarbil .....
  - Traitement électrique : .....
    - ✓ Resynchronisateur.....
    - ✓ Défibrillateur implantable .....
  - Traitement des comorbidités :.....
    - ✓ Fibrillation atriale .....
    - ✓ Cardiopathie ischémique .....

- ✓ HTA .....
- ✓ Diabète .....
- ✓ Carence martiale .....
- ✓ Fuites fonctionnelles auriculo-ventriculaires .....

➢ Traitement non pharmacologique : .....

- ✓ Restriction sodique .....
- ✓ Restriction hydrique.....
- ✓ Sevrage tabagique .....
- ✓ Réduction pondérale .....
- ✓ Activité physique régulière .....
- ✓ Prévention des facteurs de décompensation .....
- ✓ Réadaptation cardiaque .....

• **Inhibiteur de la néprilysine et du récepteur de l'angiotensine : .....**

➢ Mécanisme d'action.....

➢ Pharmacocinétique .....

➢ Pharmacodynamie .....

• **Sacubitril /valsartan en vie réelle : .....**

➢ **PATIENTS ET METHODES : .....**

1. Critères d'inclusion .....
2. Critères d'exclusion .....
3. Méthode de collecte des données : .....
   a. Fiche d'exploitation .....
   b. Questionnaire de qualité de vie .....
4. Chronologie de l'étude.....
5. Critères de jugement .....
6. Taille de l'échantillon .....

7. Mise en pratique .....

8. Analyse statistique: .....

➢ **RESULTATS :.....**

1. Résultats descriptifs : .....

A. Démographie : âge, sexe. .....

B. Prévalence des facteurs de risque cardio-vasculaire : HTA, diabète, tab . ac, dyslipidémie …..

C. Comorbidités : cardiopathie ischémique, fibrillation atriale, insuffisance rénale, AVC… .....

D. Données clinico-biologiques. .....

E. Données électriques.....

F. Traitements préalables .....

G. Symptomatologie et qualité de vie .....

H .Données échocardiographiques : FEVG, VTS, VTD, IM fonctionnelle.....

I. Données coronarographiques .....

J. Durée médiane de suivi .....

K. Dose moyenne en fin d'étude .....

L. Evénements indésirables /vitesse de titration .....

2. Résultats de l'analyse bivariée :.....

a. Critère de jugement principal : .....

b. Critères secondaires : .....

✓ Amélioration de la FEVG .....

✓ Degré du remodelage inverse du VG : VTD et VTS .....

✓ Degré de régression l'IM fonctionnelle .....

✓ Degré de régression des pressions de remplissage et des pressions pulmonaires .....

- **DISCUSSION :.....**

1. Mortalité et Ré hospitalisation .....

2. Efficacité : données cliniques et biologiques .....

4. Tolérance/vitesse de titration .....

5. Amélioration de la FEVG au-delà de 40 %, Que faire des traitements ?.....

- **CONCLUSION.....**
- **RESUME.....**
- **REFERENCES .....**

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.

Elle représente un problème majeur de santé publique responsable d'une lourde morbi- mortalité et d'un coût économique très élevé.

Les dernières recommandations de la société européenne de cardiologie ont classé l'insuffisance cardiaque en trois catégories :

- Insuffisance cardiaque à FEVG préservée : FEVG ≥ 50 %,
- Insuffisance cardiaque à FEVG intermédiaire : FEVG entre 40 et 49 %.
- Insuffisance cardiaque à FEVG réduite : (FEVG) inférieure à 40 %. Dont la prise en charge et le pronostic ont connu d'énormes progrès.(1)

En effet, plusieurs essais ont porté sur le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'ejection réduite, dont l'association « B bloquant – Inhibiteur du système rénine angiotensine – Anti-aldostérone » représentait la pierre angulaire depuis plusieurs années .

L' association sacubitril valsartan est une toute nouvelle classe thérapeutique qui permettrait par une inhibition combinée de la néprilysine et du système rénine angiotensine de donner des résultats cliniques synergiques favorables, et amènerait de plus grands progrès en matière de survie .(2 ,3)

Depuis 2014, l'étude PARADIGM -HF a révolutionné la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'ejection réduite en comparant le sacubitril/ valsartan à l'enalapril, démontrant une supériorité statistique sur tous les paramètres de morbi-mortalité et dans tous les sous-groupes pré-définis avec une tolérance clinique très satisfaisante. (4).

Notre étude analyse en vie réelle le bénéfice du sacubitril/valsartan par rapport à l'IEC ou l'ARA II chez des patients insuffisants cardiaques chroniques avec dysfonction ventriculaire ; notre objectif est d'évaluer sous sacubitril / valsartan :

- L'amélioration de la qualité de vie et de la symptomatologie ;
- L'amélioration de la FEVG ;
- Le degré du remodelage inverse du VG et la régression des fuites mitrales fonctionnelles ,des pressions de remplissage et des pressions pulmonaires.

DEFINITION ET CLASSIFICATION DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

➢ Définition

L'insuffisance cardiaque se définie comme une défaillance des fonctions cardiaques responsable d une diminution de la perfusion sanguine de l'ensemble des organes. Le cœur devient incapable d'assurer dans les conditions normales le débit sanguin nécessaire aux besoins métaboliques et fonctionnels de l'organisme.

L'insuffisance cardiaque est un syndrome (et non une maladie) pouvant présenter différentes formes et correspondant à la continuité de la plupart des pathologies cardiaques.

La définition retenue par la Société Européenne de Cardiologie repose sur la présence de 3 critères :

- présence de symptômes d'insuffisance cardiaque (au repos ou à l'effort)
- associés à une preuve de préférence échocardiographique de dysfonction cardiaque systolique et/ou diastolique (au repos)
- et en cas de doute, une réponse favorable au traitement habituel de l'insuffisance cardiaque à savoir les diurétiques (5,6)

➢ 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'ejection 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 ≥ 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 intermédiaire : FEVG entre 40 et 49 %.(1)

Tableau 1 : classification de l'insuffisance cardiaque selon la fraction d'ejection du VG

Type of HF		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs[a]	Symptoms ± Signs[a]	Symptoms ± Signs[a]
	2	LVEF <40%	LVEF 40–49%	LVEF ≥50%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides[b]; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).	1. Elevated levels of natriuretic peptides[b]; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

- **<u>Selon la symptomatologie prédominante : gauche, droite ou globale :</u>**

- 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 aigue désigne habituellement la survenue brutale d'un tableau d'insuffisance cardiaque. Et peut être rencontrée dans l'infarctus du myocarde ou dans l'insuffisance aortique ou mitrale aigue. On utilise aussi ce terme pour caractériser une crise inaugurale qui va mettre en lumière une insuffisance cardiaque jusqu'alors ignorée. L'insuffisance cardiaque aigue est marquée par l'apparition rapide de symptômes et de signes secondaires à une dysfonction aigue 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.

Celle-ci va se caractériser par des signes congestifs pulmonaires et/ou périphériques incluant œdème aigu pulmonaire et/ou œdèmes périphériques et des signes d'hypoperfusion périphérique.

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.

Elle correspond à un remodelage des fibres musculaires myocardiques qui se crée sur le long terme. (6.7.8.9

RAPPEL SUR LA PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE A FRACTION D'EJECTION REDUITE :

Le traitement de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée obéit à des recommandations précises (figure 1). Et a pour buts de soulager les Symptômes et les signes cliniques, d'éviter les hospitalisations et d'améliorer la survie.

Pour les patients symptomatiques en classe II à IV de la NYHA, il repose sur un trépied associantun inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), ou en cas d'intolérance ou effets

Secondaires, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), un bêtabloquant et un antagoniste des récepteurs minéralo-corticoïdes (ARM), associés à la prescription de diurétiques en cas de rétention hydrosodée.

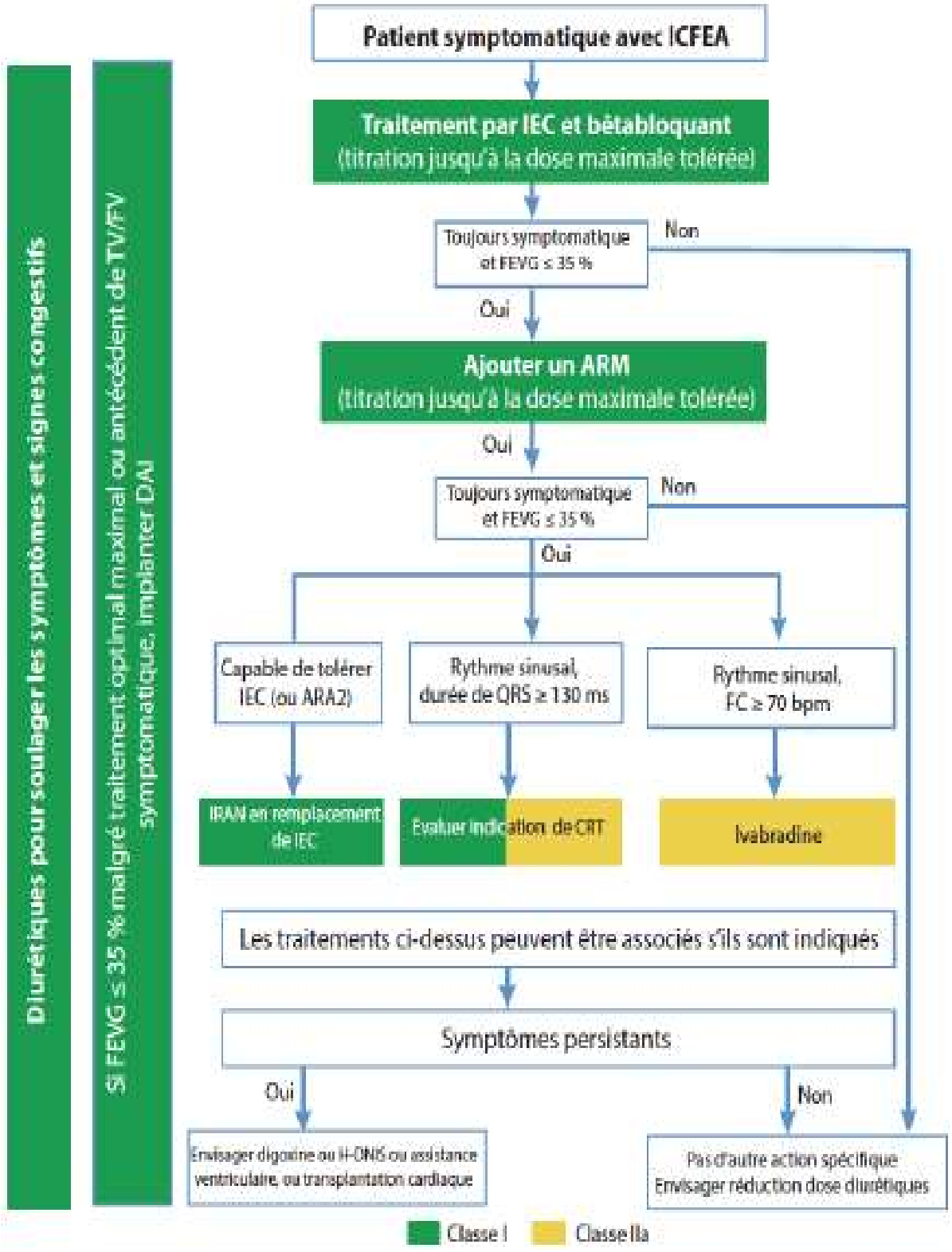

Figure 1 : Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique selon la société européenne de cardiologie.(1)

➢ Traitement pharmacologique :

• Bêtabloquants :

Les bêtabloquants sont très fréquemment utilisés en cardiologie.

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 (10,11,12)

Contre-indiqués en cas de décompensation cardiaque, ils ne doivent être prescrits qu'en cas d'état hémodynamique stable chez les patients présentant une dysfonction systolique du VG d'origine ischémique ou non, en association au traitement par IEC.

Les bétabloquants empêchent de façon compétitive la fixation des catécholamines sur les récepteurs béta 1 et béta 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.(13)

Les bétabloquants s'opposent au remodelage cardiaque par réduction des volumes ventriculaires et neutralisent la toxicité des catécholamines et à leureffetarythmogène.

De grands essais ont montré une réduction de la mortalité toute cause, de la mortalité cardio-vasculaire, du nombre des hospitalisations et de la mort subite (**Figure 2**).(14,15,16,17)

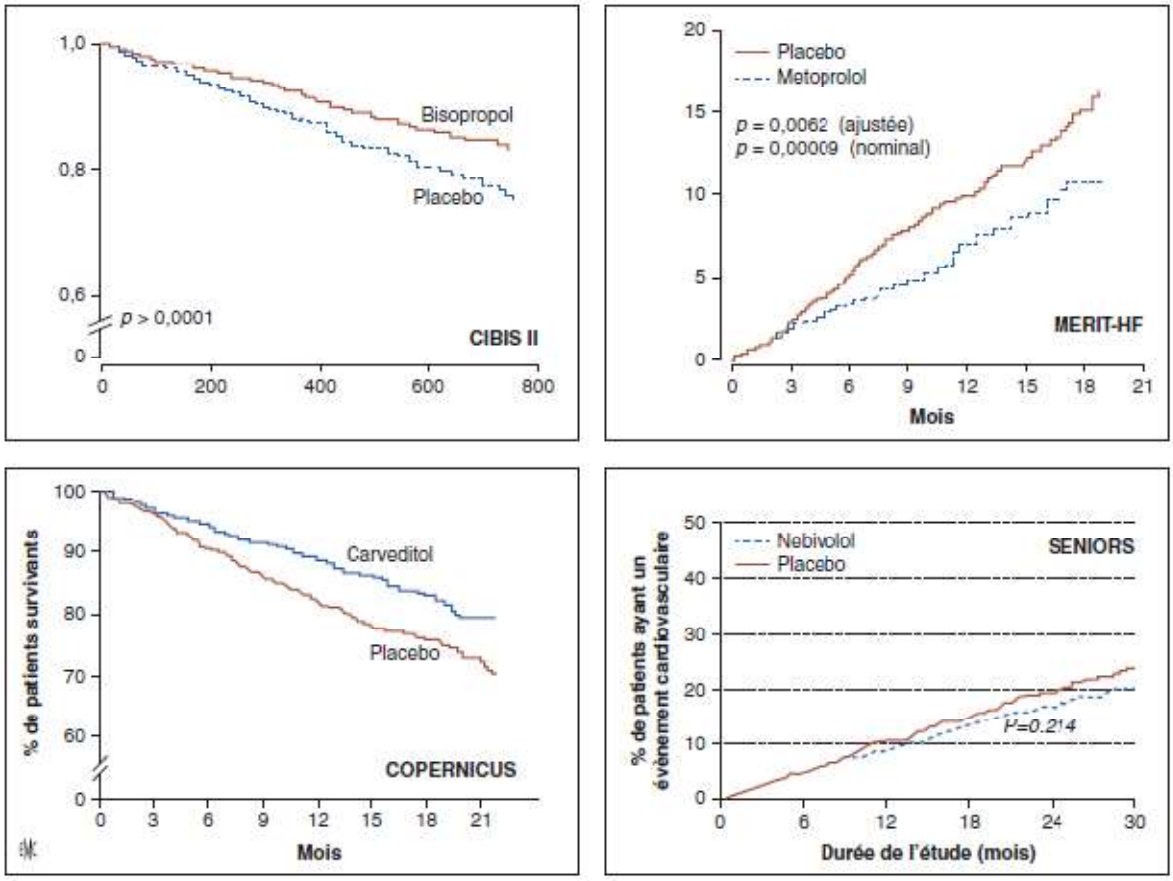

Figure 2 : principaux essais objectivant l'effet des bétabloquants sur la morbi-mortalité de l'insuffisance cardiaque (14 ,15,16,17)

L'effet bénéfique des bêtabloquants semble passer par la réductionde la fréquence cardiaque. La méta-analyse de McAllistercomprenant 23 études montre une relation linéaire entre la baissede la fréquence cardiaque et la baisse de la mortalité (18). Pourchaque réduction de 5 bpm, il y aurait une baisse de 18 % de lamortalité.

Il est maintenant communément admis d'attendre au moinstrois mois après l'obtention des doses maximales tolérées debêtabloquants pour évaluer l'effet bénéfique sur la FEVG. Celaa une répercussion pratique importante pour poser les indicationsde défibrillateur automatique implantable et de resynchronisation.

Les quatre molécules de la famille des bêtabloquants sont donc recommandées pour tous lespatients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection altérée et pour tous les stades de laNYHA.

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

L'action inotrope négative des bêtabloquants a longtemps justifiée leur contre indication dans l'insuffisance cardiaque. Cependant la prescription de cette famille de médicament n'est actuellement 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 bétabloquants, notamment ceux qui sont cardiosélectifs comme le nébivolol, mais ils doivent être administrés à distance de l'exacerbation. En cas de dysfonction VG sévère ou encore d'une hypertension artérielle, les bétabloquants ayant une action alpha comme le carvédilol sont à privilégier. (13)

- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion :**

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 précharge et de ce fait d'une diminution du remodelage ventriculaire. Cet effet vasodilatateur est du 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 hypoperfusion 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.

Plusieurs études randomisées menées avec le captopril et l'enalapril ont montré l'effet bénéfique des IEC.(13)

L'étude CONSENSUS (19)ainsi que les études SOLVD (20,21)ont montré un bénéfice important des IEC sur la diminution de la morbi-mortalité ainsi que sur la réduction du nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

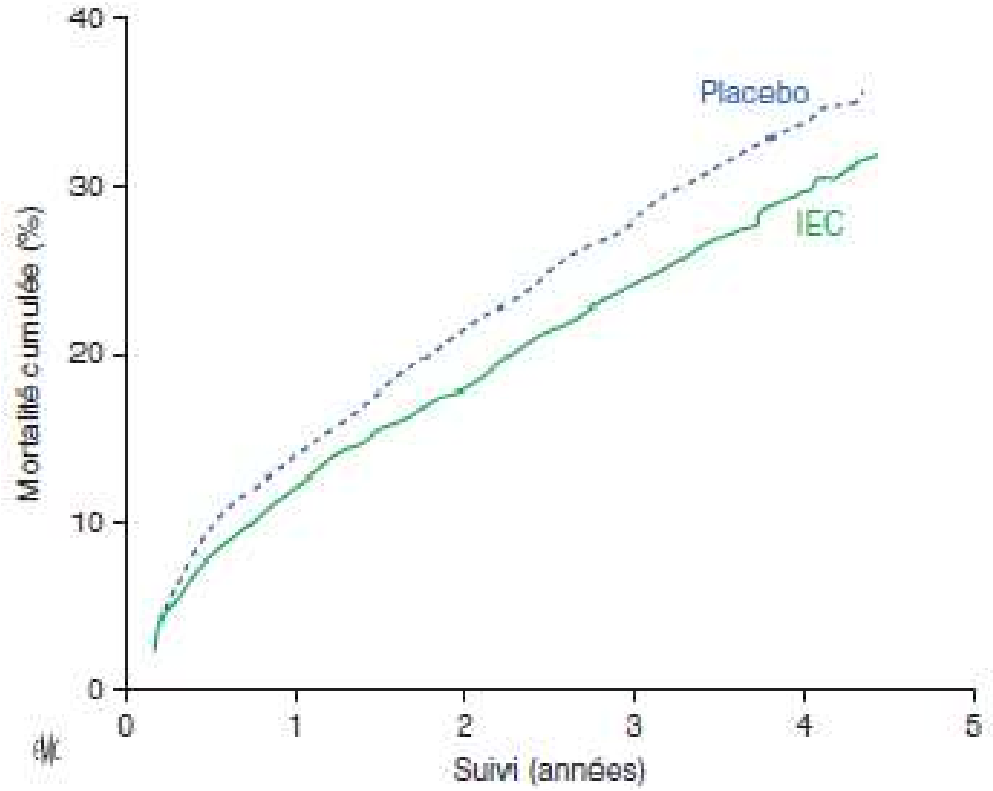

Figure 3 : Diminution de la mortalité sous traitement par IEC (22)

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

La Société française de cardiologie propose une surveillancerégulière de la fonction rénale avant le traitement, une àdeux semaines après chaque augmentation de dose, puis tous lestrois à six mois. De même lorsque d'autres traitements susceptiblesd'altérer la fonction rénale sont ajoutés tels que les antagonistes del'aldostérone ou les ARA II. Cette surveillance est plus rapprochéechez les patients présentant une hypotension, une hyponatrémie, un diabète ou chez les patients à risque élevé d'hyperkaliémie(ex. insuffisance rénale, patients sous anti-aldostérone ou sous supplémentation potassique). La dose d'entretien doit être diminuée de moitié si la clairance de créatinine est <30 ml/min.

Des précautions particulière sont à respecter en cas d'hypotension artérielle (PAS<80 mmHg), de taux de créatinine élevée (>30 mg/l) ou de kaliémie >5 meq/l.

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'angioedèmereprésentent les principales contre indications absolues à la prescription des IEC.

- **Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II :**

Les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine bloquent sélectivementles récepteurs de type 1 de l'angiotensine 2. Ils offrenten théorie un potentiel de blocage plus complet du SRAA que lesIEC.

Ils sont recommandés seulement en alternative chez les patientsintolérants aux IEC (toux essentiellement).mais peuvent être maintenus chez les patients dont l'ARA II a été prescrit pour une autre indication, notamment en cas d'hypertension artérielle.

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.(13)

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

Le losartan à la dose de 50 mg a été comparé avec le captopril à la dose de 150 mg chez des patients en insuffisance cardiaque dans l'étude ELITE, et n'a pas montré de différence significative en terme de mortalité toute cause .(23,24)

L'étude CHARM-Alternativea évalué l'efficacité et la tolérance du candésartan par rapport au placebo chez des patients en insuffisance cardiaque symptomatique avec une FE $\leq$ 40%, et ayant une intolérance aux IEC. Le risque de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a diminué de 23% dans le groupe candésartan par rapport au groupe placebo, après 34 mois de traitement. (25) .

Enfin,l'étude Val-HeFT a démontré qu'il n'y a aucun intérêt à associer un IEC et un ARA II en raison du risque accru d'hyperkaliémie.

- **Antagoniste des récepteurs minéralocorticoides :**

Les antagonistes des récepteurs minéralocorticoides sont des diurétiques épargneurs de potassium qui bloquent de manière compétitive le récepteur stéroïdien de l'aldostérone, présent dans la partie terminale du tube contourné distal et dans le tube collecteur.Ils sontindiqués dans l'insuffisance cardiaque au stade NYHA II à IV si la FEVGest inférieure à 35 % Et réduisent la mortalité et les épisodes dedécompensation. (13).

Un seul essai de morbi-mortalité a évalué la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque : L'étude RALES a montré une réduction de la mortalité de 30%, et de l'hospitalisation de 35% chez les patients en classe III à IV de la NYHA avec une fraction d'éjection ≤35%. %. Le principal effet indésirable était la survenue d'une gynécomastie ou de douleurs mammaires chez 10 % des patients.(26)

L'éplerenone qui est un inhibiteur sélectif de l'aldostérone a prouvé également son efficacité dans l'insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée avec une bonne tolérance clinique.

Les études EPHESUS et EMPHASIS-HF menées chez une population de patients en classe II de la NYHA avec une fonction VG altérée (FE ≤30%), ont montré que l'éplerenone a permis une réduction de 37% du risque de mortalité cardio-vasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.(27,28)

La prescription des antagonistes des récepteurs minéralocorticoides impose une surveillance régulière de la fonction rénale et de la kaliémie. Ils sont contre-indiqués en cas d'hyperkaliémie (> 5 meq/l) et d'insuffisance rénale (créatinine> 220 mmol/l). (29)

En cas de survenue de gynécomastie ou de douleurs mammaires sous spironolactone, on peut la substituer par de l'éplérénone.

- **Place des diurétiques**

Ils sont recommandés uniquement chez les patients congestifsayant des symptômes ou des signes de rétentionhydrosodée.

Les diurétiques de l'anse plus puissants(furosémide, bumétanide) sont les plus prescrits, avec une titration progressive , les doses doivent être augmentées par palier afin de contrôler lessymptômes et obtenir l'euvolémie. La dose minimale efficace sera poursuivie, en vue de limiter la survenue d'une hypotension artérielle ou d'une insuffisance rénale fonctionnelle.

Cependant, des doses plus élevées peuvent être poursuivies et réparties en plusieurs prises, en cas d'insuffisance cardiaque sévère.

La surveillance biologique doit être régulière (ionogramme sanguin,créatininémie) car il faut maintenir la kaliémie entre 4 et5 meq/l.

En cas de diminution d'efficacité, on peut substituer lefurosémide par le bumétanide, ou inversement (furosémide 40 mg= bumétanide 1 mg).

En cas de résistances aux diurétiques, dans lesformes sévères, l'association à un diurétique thiazidique à faibledose peut avoir un effet synergique et permettre de relancer ladiurèse (12,5 à 25 mg d'hydrochlorothiazide).

Les études cliniques évaluant l'efficacité ou l'effet sur la morbi-mortalité par les diurétiques sont peu nombreuses et portent sur de faibles effectifs. (30)

Il semble que les deux classes soient à peu près équivalentes,avec une tendance favorable pour les diurétiques de l'anse.Le risque d'hypokaliémie étant plus grand avec les thiazidiques.

- **Place des inhibiteurs des canaux If : Ivabradine**

L'ivabradine est un médicament qui inhibe les canaux pacemakers(If) du nœud sinusal. Son effet pharmacologique est leralentissement de la fréquence cardiaque chez les patients enrythme 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 est indiquée chez les patients en stade II et III de la NYHA avec une FEVG inférieure à 35 % en rythme sinusal à une fréquence cardiaque supérieure à 70 bpm malgré une dose maximale tolérée de bêtabloquant, en cas d'intolérance ou de contre indication à ces derniers.

D'après l' étude SHIFT ils réduisent les décès et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, mais restent sans effet sur la mort subite contrairement aux bêtabloquants.(31)

- **Place des digitaliques :**

Les digitaliques, notamment la digoxine a longtemps été utilisée dans l'insuffisance cardiaque pour ses propriétés inotropes positives et bradycardisantes. Son intérêt dans cette indication s'est progressivement réduit depuis l'apparition des thérapeutiques agissant sur la survie, telles que les IEC, bêtabloquants, ARA II et spironolactone.

La digoxine est une molécule inhibitrice de l'ATPase au niveau des membranes cellulaires quiaugmente la concentration intracellulaire de Na+ ainsi que la concentration extracellulaire deK+, ce qui a pour effet de réduire la fréquence et la conduction cardiaque mais sans être inotrope ni bathmotrope négatifs.

Les digitaliques renforcent la contractilité du cœurdéfaillant et provoquent ainsi uneaugmentation du volume d'ejection systolique.

L'étude DIG avait montré une diminution significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque de l'ordre de 28% versus placebo. Cependant, cette étude a été réalisée à une époque où les bétabloquants et les antagonistes de l'aldostérone n'étaient pas encore prescrits. (32)

De ce fait, la digoxine est recommandée en cas de persistance de symptômes (classe II – IV de la NYHA) chez les patients ayant une fraction d'éjection $\leq$ 45% et recevant déjà un IEC, un bétabloquant et un anti-aldostérone. La digoxine peut être envisagée en deuxième intention chez les patients en fibrillation atriale, quand la fréquence ventriculaire demeure élevée (> 110 bpm) ou quand les bêtabloquants sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Cette molécule présente une marge thérapeutique étroite ce qui correspond a une proximitéentre les concentrations thérapeutique et toxique. Il faudra donc réaliserdes dosages de digoxinémie réguliers en début de traitement. La digoxinémie doit être idéalement comprise entre 0,7 et 1 ng/ml.

L'élimination étant principalementurinaire, la posologie devra donc être adaptée à la fonction rénale du patient. (33)

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

- **Autres traitements :**

  - **Les dérivés nitrés** :

Les dérivés nitrés n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'insuffisancecardiaque en elle-même. Ils peuvent cependant diminuer les symptômes d'un œdème aigu dupoumon.

En dehors de l'OAP cardiogénique, le dinitrate d'isosorbide associé au traitement classique de l'insuffisance cardiaque réduit la mortalité, et le nombre des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. (34)

  - **Les inhibiteurs calciques** :

Les inhibiteurs calciques n'ont pas de place dans le traitement de l'insuffisance cardiaquesystolique et peuvent même être délétères en association avec les bêtabloquants. Cependant,ils peuvent être utilisés dans le cadre d'une HTA associée, sans bénéfice sur la survie oul'hospitalisation liée à l'insuffisance cardiaque.

  - **Les anticoagulants** :

Le traitement anticoagulant prévient les complications thromboemboliques en cas de fibrillation atriale ou de thrombusintracavitaire. Sa prescription est mal codifiée, il doit être discuté en cas d'altération sévère de la FEVG, de dilatation importante du ventricule gauche ou de séquelles étendues d'infarctus du myocarde.

Les anticoagulants oraux directs sont des antagonistes directs de la thrombine (dabigatran) ou du facteur Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban), et comparés à la warfarine (antivitamine K) ils ont démontré leur non-infériorité dans la prévention des évènements thromboemboliques en cas de fibrillation auriculaire avec une diminution significative des hémorragies intracrâniennes. Ils sont recommandés en première intention en cas de fibrillation atriale dans l'insuffisance cardiaque.

L'essai commander -HF a démontré qu'un traitement anticoagulant efficace dans l'insuffisance cardiaque chronique avec FEVG altérée mais en rythme sinusal n'a pas de bénéfice. Auparavant, quatre essais randomisés avaient déjà testé l'hypothèse avec la warfarine et n'avaient pas montré d'efficacité.

- **L'amiodarone :**

L'amiodarone est le seul antiarythmique utilisable dansl'insuffisance cardiaque avec altération de la fonction systolique,pour prévenir les récidives de fibrillation auriculaire ou en casde troubles du rythme ventriculaire.

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

- **Les Oméga 3 :**

L'effet des oméga 3 a été constaté dans l'étude GISSI Prevenzioneet l'étude GISSIHeartFailure (GISSI-HF) ayant objectivé une diminution significative de la mortalitécardiovasculaire. (35)

➢ Nouvelles thérapeutiques :

• Les inhibiteurs sélectifs du cotransporteur 2 du sodium-glucose (ISGLT2) :

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) constituent une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux. Ces médicaments induisent une glycosurie en inhibant la réabsorption du glucose et du sodium au niveau du tube contourné proximal. En dehors de leur action hypoglycémiante, (36)

Il est suggéré que les inhibiteurs SGLT2 réduiraient la précharge et la postcharge ventriculaires principalement via un effet diurétique (diurèse osmotique) et une vasodilatation artérielle.

Les inhibiteurs SGLT2 augmentent la concentration plasmatique des corps cétoniques qui ont un pouvoir bioénergétique supérieur au glucose et aux acides gras et qui pourraient être utilisés comme substrats énergétiques préférentiels par le myocarde. Enfin, les inhibiteurs SGLT2 sont susceptibles d'avoir un effet direct sur le myocarde en inhibant l'échangeur Na^+/H^+, en augmentant le glucagon qui a un effet inotrope positif, en diminuant la fibrose cardiaque et en réduisant la graisse péricardique et la production locale d'adipocytokines proinflammatoires néfastes pour le myocarde.

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 néphroprotection fondamentale chez les patients insuffisants cardiaques, avec une excellente sécurité d'emploi, cruciale chez ces patients poly-médicamentés.

Les essais de sécurité cardiovasculaire menés dans le diabète de type 2 avec les inhibiteurs de SGLT2 (EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine ; Programme CANVAS et CREDENCE ,avec la canagliflozine ; DECLARE-TIMI 58 avec l' apagliflozine ; VERTIS-CV avec l'ertugliflozine) ont mis en lumière de façon extrêmement cohérente le bénéfice de la classe sur le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez des diabétiques à haut ou très haut risque cardiovasculaire.

Une méta-analyse de ces grands essais a montré une réduction de 32% de risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque sous inhibiteur de SGLT2 vs. Placebo (37)

Ce bénéfice est également retrouvé dans de nombreuses études observationnelles d'envergure.

l'étude EMPEROR-Reduced a démontré, chez des patients diabétiques et non diabétiques présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée que l'empagliflozine, à la dose de 10 mg/j associée aux traitements usuels recommandés, permettait, après un suivi moyen de 16 mois, de réduire de 25% le risque de survenue de décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque vs. Placebo (38)

L'effet constant bénéfique de la dapaglifozine a été démontré dans l'essai DAPA HF et ce quelque soit le traitement de l'insuffisance cardiaque même chez les patients sous ivabradine ou sacubitril/valsartan en soulignant que les doses de BB et d'IEC/ARA2 n'influent pas sur la réponse à la dapaglifozine. (39)

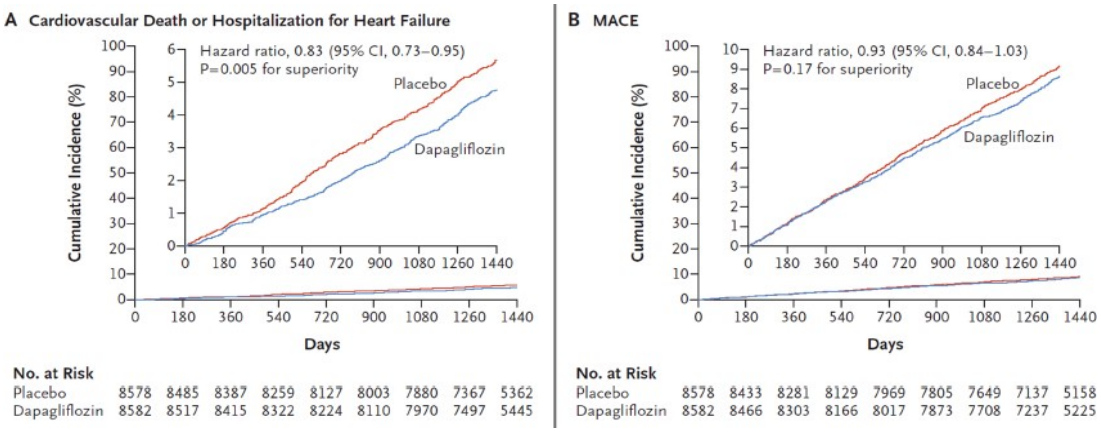

Figure 4 : Réduction de la mortalité cardiovasculaire et du taux de réhospitalisation sous traitement par la dapaglifozine. (39)

- **Les stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (GCs)**

Le RIOCIGUATet le VERICIGUATsont 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 entrainent une vasodilatation,des effets anti-fibrotique et une amélioration du remodelage myocardique et de la relaxation diastolique .

Après l'étude de dose SOCRATESREDUCED qui avait suggéré que seules les posologies élevées de véricigUat, 5 et 10 mg, étaient hémodynamiquement efficaces sur les taux de NT-proBNP, permettant le choix de la dose cible de 10 mg, l'essai VICTORIA a démontré le bénéfice du véricigUat chez les Insuffisants cardiaques chroniques à FeVG altérée, ayant eu une aggravation récente de leur symptômes en objectivant une diminution de 10% des décès CV et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque par rapport au placebo .(40)

- **L'omecamtiv mecarbil :**

L'omecamtiv 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 est un essai clinique randomisé contre placebo évaluant l'omecamtiv mecarbil chez les patients insuffisants cardiaques avec une fraction d'éjection réduite (FEVG < 35 %) ayant été hospitalisés pour un épisode de décompensation cardiaque dans l'année précédente ou celle en cours, adémontré une diminution significative du risque de survenue de décompensation mais sans effet sur la mortalité cardiovasculaire. (41)

A la lumière de ce nouvel arsenal thérapeutique, la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'ejection réduite pourrait s'organiser ainsi :

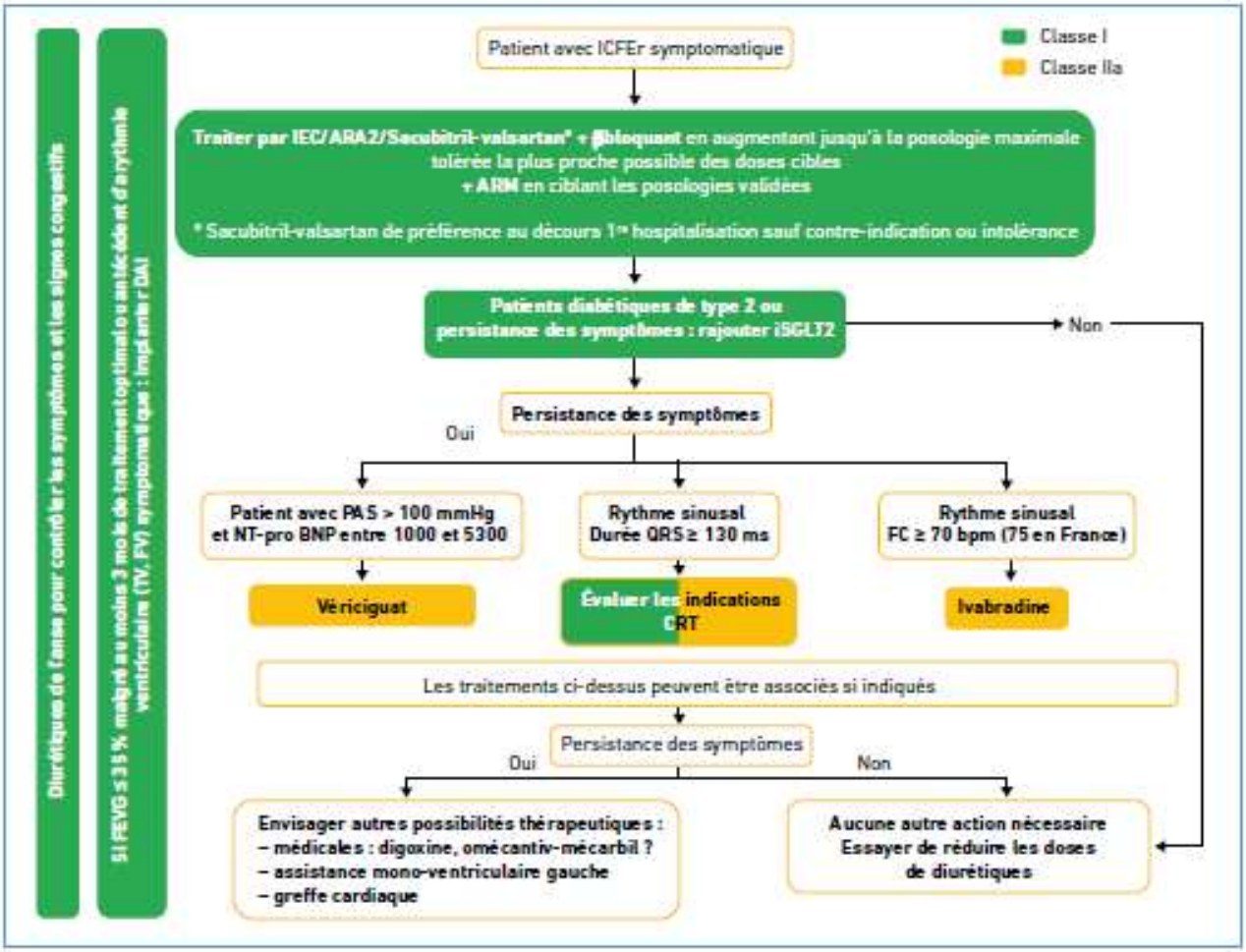

Figure 5 : Possible futur algorithme de traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite. (42)

➢ Traitement électrique :

• 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 thérapie de 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 Etats-Unis, avec des propositions concordantes.(**Figure 6**)

De nouvelles indications cliniques sont en cours d'évaluation et pourraient en élargir sensiblement le champ d'application dans les prochaines années.

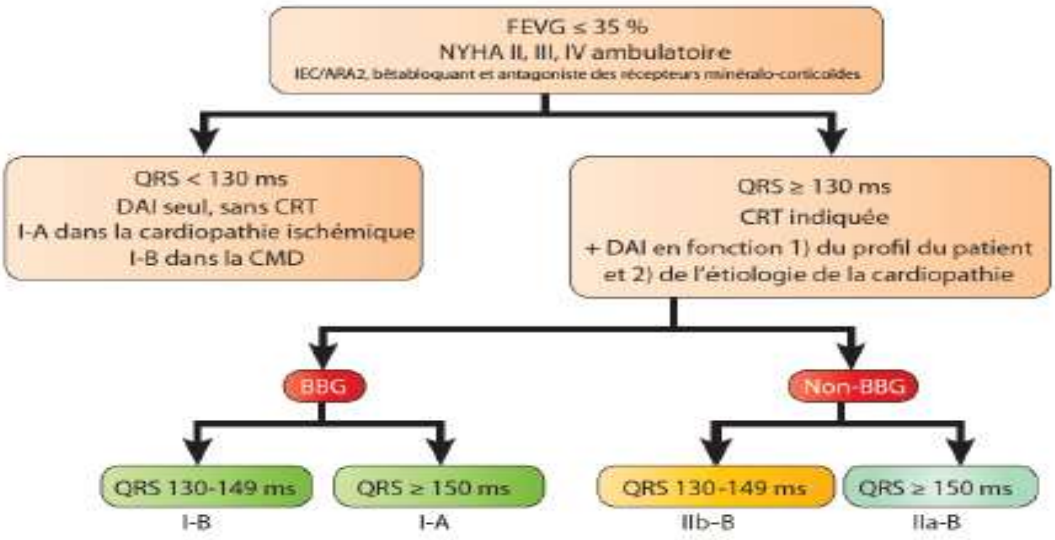

Figure 6 : indications de la resynchronisation dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'ejection réduite.(1)

Chez 50à 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 entraine une diminution de la morbi-mortalité et des taux de réhospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Deux types de dispositifs CRT sont disponibles :

- ✓ le pacemaker bi-ventriculaire (CRT-P);
- ✓ le défibrillateur bi-ventriculaire (CRT-D): qui permet,en plus de la stimulation des deux ventricules ,de traiter les tachyarythmies ventriculaires au moyen d'une stimulation antitachycardique ou de chocs.

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

- **Défibrillateur automatique implantable**

Le défibrillateur automatique implantable représentele 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 responsabled'une instabilité hémodynamique, avec une espérance de vie en bon état fonctionnel > 1an pour réduire le risque de mort subite ;

En prévention primaire, un DAI est recommandé chez tout patient restantsymptomatique (classe NYHA II-III) avec une FEVG ≤ 35 % malgré trois mois de traitementpharmacologique 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.(1)

➢ Traitement des comorbidités :

Les comorbidités sont importantes chez les patients insuffisants cardiaques.

- D'une part,elles peuvent modifier le traitement de l'insuffisance cardiaque : ajustement thérapeutique ou posologique en cas d'insuffisance rénale
- D'autre part, les médicaments de ces comorbiditéspeuvent aggraver l'insuffisance cardiaque (par exemple certaines chimiothérapies anticancéreuses).
- Enfin, la plupartdes comorbidités s'accompagnent d'une altération de l'état clinique global et sont desfacteurs de mauvais pronostic dans l'insuffisance cardiaque (par exemple la fibrillation atriale ou le diabète).

Ceci explique que certaines comorbidités soient devenues des cibles thérapeutiques (parexemple l'anémie ou la carence martiale).

- **Fibrillation atriale :**

La fibrillation atriale est une des principales comorbidités de l'insuffisance cardiaque qu'elle soit à fraction d'éjection réduite ou préservée.

L'utilisation des antiarythmiques, en dehors des bêtabloquants, se limite à l'amiodarone pour le contrôle du rythme et aux digitaliques pour le contrôle de la fréquence. Or, la co-prescription de diurétiques, l'altération fréquente de la fonction rénale, la stimulation du SRAA peuvent favoriser la survenue de désordres électrolytiques aggravant leurs effets pro-arythmogènes.

Un registre danois ayant inclus 14425 patients présentant une fibrillation atriale a signalé une augmentation de la mortalité à 90 jours liée aux fluctuations bidirectionnelles de la kaliémie, avec un risque accru associé aussi bien aux hypokaliémies (< 3,5 mmol/L) qu'aux hyperkaliémies (> 5 mmol/L) ,d'ou la nécessité d'une surveillance biologique stricte et de mesures de correction si nécessaire.(43)

L'utilisation des méthodes ablatives est la deuxième option, l'essai CASTLE-AF avait retrouvé une diminution de 47 % de la mortalité chez des patients porteurs d'une insuffisance cardiaque à fraction d'ejection réduite et d'une fibrillation atriale après ablation.

L'étude CABANA, avait démontré une réduction de 39 % du taux de décès, d'accident embolique cérébral, d'hémorragie grave et d'arrêt cardiaque. (44)

Ainsi le bénéfice de l'ablation apparaît indiscutable chez les insuffisants cardiaques à FE réduite, au prix de procédures complexes en raison de la dilatation du massif atrial.

- **Cardiopathie ischémique**

Les bêtabloquants sont efficaces dans la prise en charge des cardiopathies ischémiques et constituent un élément essentiel dutraitement de l'insuffisance cardiaque systolique.

D'autres médicaments antiangineux ontété étudiés sur un grand nombre de patients atteints d'insuffisance cardiaque systoliqueet ont montré leur sécurité d'emploi tels que l'amlodipine , le nicorandil et lesdérivés nitrés .

Tandis que d'autres produits comme le diltiazem et levérapamil, sont considérés comme dangereux chez les patients en insuffisance cardiaquesystolique.

La revascularisation percutanée ou chirurgicale peutdiminuer la morbidité et la mortalité chez les patients en insuffisance cardiaquesystolique.

- **Hypertension artérielle**

L'hypertension artérielle (HTA) augmente le risque d'insuffisance cardiaque, et tous les traitements antihypertenseurs réduisent nettement l'incidence de l'insuffisance cardiaque.

Les inhibiteurs calciques inotropes négatifs(diltiazem et vérapamil) ne doivent pas être utilisés dans le traitement de l'HTA chez lespatients présentant une insuffisance cardiaque systolique.

Si la pressionartérielle n'est pas contrôlée par un IEC (ou un ARA2), les autres antihypertenseurs qui ontmontré leur innocuité dans l'insuffisance cardiaque systolique sont les bêtabloquants, lesantagonistes des minéralocorticoides, les diurétiques, l'hydralazine et l'amlodipine.

- **Diabète**

Si le lien entre diabète et maladie athéromateuse est particulièrement connu et a fait l'objet de nombreux travaux, celui entre diabète et insuffisance cardiaque l'est moins et pourtant Le diabète est un facteur de risque majeur d'insuffisance cardiaque.

La survenue d'insuffisance cardiaque chez le diabétique est due à la fréquence des comorbidités, à l'atteinte athéroscléreuse, et souvent à une authentique cardiomyopathie diabétique liée à la microangiopathie, à la fibrose myocardique et aux anomalies métaboliques intracellulaires entraînant des atteintes précoces de la fonction diastolique.

Les sujets ayant une insuffisance cardiaque, quant à eux, vont plus souvent présenter un diabète en raison d'un état d'insulino-résistance ou encore d'une large utilisation des thiazidiques.

Les recommandations de la société européenne de cardiologie préconisent les inhibiteurs de la SGLT2 comme traitement de première intention chez le diabétique avec insuffisance cardiaqueà fraction d'ejection réduite.

- **Carence martiale et anémie**

L'anémie et la carence martiale sont fréquentes dans l'insuffisance cardiaque, en particulier chez lespatients hospitalisés.

Selon l'ESC, le diagnostic de carence martiale est retenu pour les valeurs suivantes :

- ferritinémie < 100 µg/l ;
- cœfficient de saturation de la transferrine < 20 %, si la ferritinémie est comprise entre 100 et 299 µg/l

la carence martiale n'est pas toujours associée à une anémie. On estime qu'un patient sur deux avec insuffisance cardiaque à FEVG altérée présente une carence martiale.

Cette comorbidité d'autant plus fréquente que l'insuffisance cardiaque est sévère, entraine une diminution de la tolérance à l'effort avec un pic de VO2 abaissé, une altération de la qualité de vie et un pronostic plus sévère en termes d'hospitalisations et de décès.(45)

L'étude IRON-OUT-HF a démontré que par voie orale, l'absorption du fer est limitée, en particulier chez les patients insuffisants cardiaques du fait de l'œdème intestinal et de l'inflammation. De plus, les effets indésirables sont fréquents (diarrhée, constipation, dyspepsie, etc.) et le traitement doit être prolongé de 3 à 6 mois pour espérer une correction de la carence martiale, qui n'est obtenue que dans 30 % des cas chez ces patients sans modification du pic de VO2(46)

Les trois études cliniques les plus importantes qui ont évalué le traitement intraveineux sont celles du carboxymaltose ferrique : FAIR-HF (47), CONFIRMHF (48)et EFFECT-HF (49). Celles-ci ont amené la preuve des bénéfices de ce traitement avec : une amélioration de la tolérance à l'effort et de la qualité de vie dans FAIR-HF, que les patients soient anémiques ou non ; même résultats dans CONFIRMHF avec une amélioration pronostique se traduisant par une diminution de 60 % des hospitalisations ; et dans EFFECT-HF avec une absence de dégradation de tolérance à l'effort par rapport au placebo, une amélioration de la classe NYHA et une baisse de NT-proBNP.

- **Fuites fonctionnelles auriculo-ventriculaires :**

Les fuites fonctionnelles secondaires à la dilatation des anneaux mitral et tricuspide et au tenting des feuillets valvulaires, induits par le remodelage ventriculaire sont responsables d'une augmentation de la morbi-mortalité de l'insuffisance cardiaque.(50)

L'évaluation des fuites se fait à distance d'un épisode de décompensation, après optimisation du traitement médical et électrique, par échocardiographie de repos et si nécessaire d'effort, en raison du caractère dynamique des fuites (51,52), en fonction des conditions de charge et des variations de taille et de géométrie du ventricule et de l'anneau mais également de l'oreillette gauche ou droite . (53)

Les études COAPT et MITRA-FR (50) pour la fuite mitrale et le registre TRILUMINATE (54)pour la fuite tricuspide, ont démontré que la correction percutanée de ces fuites est associée à une amélioration des symptômes, de la durée de marche au test des 6 minutes, de la qualité de vie et a un effet anti-remodelage ventriculaire avec réduction du volume télédiastolique et amélioration de la fraction d'éjection avec une sécurité satisfaisante.

➢ 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 oedèmes 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 etdiminuer 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 modérée régulière :**

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

Les muscles périphérique des sujets entrainés ont une capacitéélevée à extraire l'oxygène, ce qui permet de réaliser un effort donné pour un débit cardiaqueet une consommation d'oxygène du myocarde moindre.

Il est parfois utile d'initier cet entrainement dans descentres de réadaptation pour cardiaques.

- **Prévention des facteurs de décompensation**

Les vaccinations contre la grippe et les infections à pneumocoques, potentiellementresponsables 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 .

➢ 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 auxpatients la meilleure condition physique, mentale et sociale possible, afin qu'ils puissent parleurs propres efforts, préserver ou reprendre une place aussi normale que possible dans la viede la communauté.

Les indications et les protocoles doivent respecter des impératifs stricts de sécurité etd'efficacité, mais ils doivent être adaptés à des situations cliniques, sociales, psychologiquesextrêmement 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 laperfusion rénale. Mais dès que l'épisode aigu est jugulé et que le patient est stabilisé soustraitement, une rééducation à l'effort peut être proposée.(55)

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 dusystème parasympathique et en diminuant le tonus du système sympathique.

Les différentes publications sur les effets à court terme de cette réadaptation cardiaquepermettent d'affirmer la bonne tolérance et les effets bénéfiques de l'entrainement 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. (56)

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

➢ Inhibiteur de la néprilysine et du récepteur de l'angiotensine :

Jusqu'à présent, les traitements médicamenteux de fond, diminuant la mortalité au cours de l'insuffisance cardiaque à fraction d'ejection réduite, étaient orientés vers l'inhibition ou l'activation des différents systèmes neuro-hormonaux impliqués dans la physiologie cardiovasculaire, associant à une inhibition des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone (IEC, AR2, ARM) et sympathique (bêtabloquant)

Une nouvelle classe thérapeutique est venue enrichir cet arsenal thérapeutique, il s'agit d'un médicament associant inhibition du SRAA et du système endopeptidase neutre (angiotensin receptor neprilysin inhibitor :ARNI). Le premier médicament de cette nouvelle classe est une association qui combine le valsartan avec le sacubitril.

➢ Mécanisme d'action :

Le concept de ce nouveau traitement est de conjuguer une double inhibition : celle de la néprilysine, pour empêcher le catabolisme des peptides natriurétiques et celle du SRAA. En effet, la néprilysine n'est pas spécifique des peptides natriurétiques ; elle possède une certaine affinité pour l'angiotensine II et I, l'adrénoméduline, la substance P, la bradykinine et l'endothéline, par ordre décroissant, d'où la nécessité de bloquer simultanément ses effets sur les autres substrats vasoactifs, notamment l'angiotensine II, au moyen d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.(57)

Le composé allie ainsi les effets d'inhibition de la néprilysine, endopeptidaseneutre, responsable de la dégradation des peptides natriurétiques(ANP, BNP,CNP), ce qui permet une augmentation des taux endogènes

de ces hormonesvasodilatatrices, par un effet médié par la voie du GMP cyclique, qui aboutit à un effetantifibrotique, et antiprolifératif réduisant l'hypertrophie ventriculaire gauche.Ceci favorise la relaxation cardiaque, stimule la diurèse, la natriurèse et favorise lavasodilatation.(58)

Ce traitement est une alternative aux IEC, recommandé actuellement pour réduire le risque de décès et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque àFEVG réduite, chez les patients qui restent symptomatiques malgré un traitement optimal par IEC,bêtabloquant et ARM .

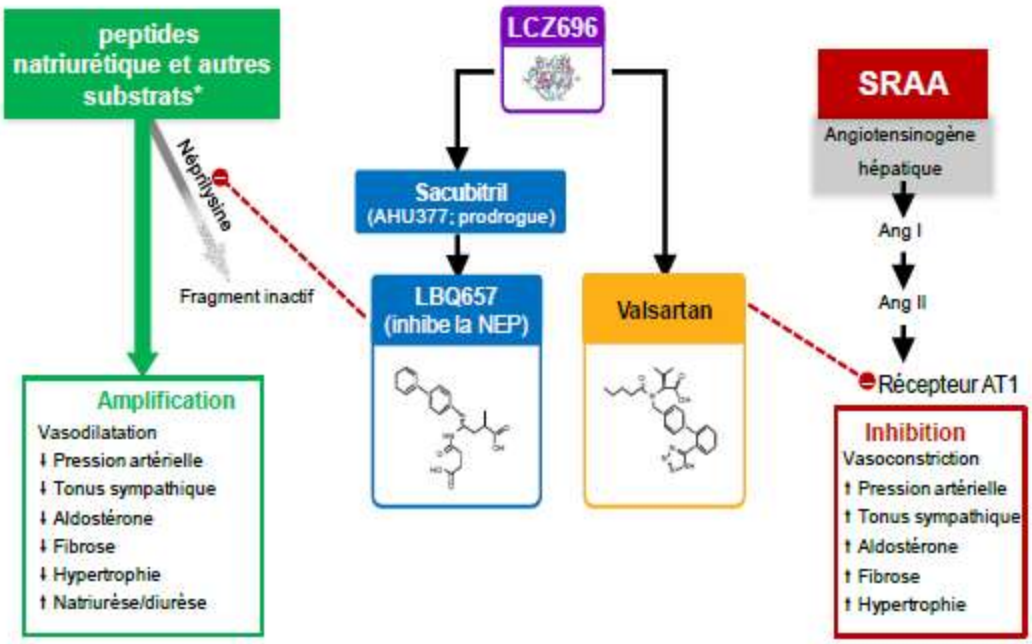

Figure 7 : mécanisme d'action du sacubitril/valsartan. (59)

➢ Pharmacocinétique

Le valsartan contenu dans l'association sacubitril / valsartan a une biodisponibilité supérieure à celle du valsartan contenu dans d'autres formules de comprimé sur le marché; en effet les comprimé d'UPERIO 50, 100 et 200 mg contenant respectivement les doses de 25,7 mg, 51,4 mg et 102,8 mg de valsartan sont respectivement équivalentes à 40 mg, 80 mg et 160 mg de valsartan dans d'autres formules de comprimé sur le marché.

Après administration par voie orale, l'association valsartan/sacubitril se dissocie en valsartan et en la prodrogue sacubitril. Le sacubitril est ensuite métabolisé en un métabolite actif, le LBQ657.

Ces molécules atteignent des pics de concentration respectivement en , 2 heures, 1 heure et 2 heures.

Après l'administration de l'association valsartan/sacubitril deux fois par jour, les taux à l'état d'équilibre du sacubitril, du LBQ657 et du valsartan sont atteints en trois jours.

Ces trois composantes sont fortement liés aux protéines plasmatiques (94%-97%), et ne sont quasiment pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450.

Après administration par voie orale :

- ✓ 52-68% du sacubitril (principalement sous forme de LBQ657) et environ 13% du valsartan et de ses métabolites sont excrétés dans les urines;
- ✓ 37-48% du sacubitril (principalement sous forme de LBQ657) et 86% du valsartan et de ses métabolites sont excrétés dans les fèces.

Le sacubitril, le LBQ657 et le valsartan sont éliminés du plasma avecdese demi-vies d'élimination moyenne (T1/2) d'environ 1,43 heures, 11,48 heures et 9,90 heures, respectivement.

➢ Pharmacodynamie

Les effets pharmacodynamiques de l'association sacubitril/ valsartan ont été évalués après l'administration de doses uniques et multiples chez des sujets sains et chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque .

Dans une étude de 7 jours menée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, l'administration de l'association sacubitril/ valsartan a entraîné :

- une augmentation initiale de la natriurèse,
- une élévation du taux de GMPc urinaire,
- et une diminution des taux plasmatiques du peptide mi-régional pro-natriurétique auriculaire (MR-proANP) et du N-terminal pro peptide natriurétique de type B (NT-proBNP), en comparaison au valsartan.

Dans une étude de 21 jours chez ces mêmes patients, l'association valsartan/sacubitril a permis :

- Une augmentation significative des taux urinaires d'ANP et de GMPc
- Une diminution des taux plasmatiques de GMPc, de NT-proBNP, d'aldostérone et d'entholéline-1, par rapport à l'état initial.
- Le récepteur AT1 a aussi été bloqué comme le montre l'augmentation de l'activité et des concentrations de rénine plasmatique.

Dans l'étude PARADIGM-HF, l'association sacubitril/ valsartan a diminué le taux de NT-proBNP et augmenté le taux plasmatique de BNP ainsi que le taux urinaire de GMPc de façon plus importante par rapport à l'enalapril. (4)

Le BNP n'est pas un biomarqueur approprié chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque traités par l'association sacubitril/ valsartan car c'est un

substrat de la néprilysine. Le NT-proBNP ne l'étant pas reste le biomarqueur le plus adapté.

Dans une étude clinique approfondie de l'intervalle QTc menée chez des sujets masculins sains, ayant reçu de forte doses de l association sacubitril/ valsartan, aucun effet sur la repolarisation cardiaque n' a été objectivé.

- **Sacubitril /valsartan en vie réelle :**

Depuis près de 25 ans, les IEC, bêtabloquants et anti-aldostérone constituent la composante centrale du traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'ejection réduite.

L'utilisation de l'association sacubitril /valsartan fait actuellement partie du traitement de référence de l'insuffisance cardiaque puisque l'inhibition combinée de la néprilysine et du système rénine angiotensine est susceptible de donner des résultats cliniques favorables synergiques.

En 2014, l'étude PARADIGM-HF démontrait que le sacubitril/valsartan a permis de diminuer la mortalité cardiovasculaire, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ainsi que les symptômes et limitations physiques dues à la maladie, mais en contrepartie, qu'il était aussi associé à une plus grande incidence d'hypotension symptomatique (4). Les résultats de cette étude nous amènent à nous questionner sur le bénéfice du sacubitril/valsartan par rapport à l'IEC ou ARA II chez nos patients insuffisants cardiaques chroniques avec dysfonction ventriculaire gauche afin d'établir en vie réelle un rapport innocuité /efficacité de cette nouvelle molécule.

➢ PATIENTS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude descriptive et analytique à recueil de données prospectif , portant sur 200 patients symptomatiques avec une insuffisance cardiaqueà fraction d'ejection réduite, préalablement traités par des bétabloquants, 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 2019 au 31 septembre 2019 (soit 3 mois). Avec un suivi clinique des symptômes liés à l'insuffisance cardiaque, du profil tensionnel, des paramètres biologiques et échocardiographiques de 12 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 de l'évaluation échocardiographique et la survenue d'événements indésirables .

Afin de vérifier l'efficacité et la tolérance du sacubitril /valsartan, on a procédé à une analyse bivariée comparant la symptomatologie et les données échocardiographiques 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) ≤ 40% ;
- Sous IEC ou ARA2 avec une dose stable d'IEC (ou ARA2) et de bêtabloquants pendant au moins 4 semaines avant l'inclusion.

2. Critères d'exclusion :

- Hypotension artérielle systolique à moins de 90 mm Hg ;
- Débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m² ;
- Kaliémie > 5,4 mmol/l ;
- Antécédent d'effets secondaires graves des IEC ou ARA2, en particulier angioedème ;
- 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 2019** : Screening et sélection des malades ;
- **Période entre octobre et décembre 2019** : Instauration, titration et optimisation du traitement ;
- **Période entre janvier et décembre 2020**: Suivi trimestrielle : clinique, biologique et echocardiographique.
- **Période entre janvier et février 2021** : 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 :**
  - ✓ Amélioration de la FEVG ;
  - ✓ Degré du remodelage inverse du VG : VTD et VTS indexés ;
  - ✓ Amélioration de l'IM fonctionnelle ;
  - ✓ Effet sur les pressions de remplissage et les pressions pulmonaires.

6. Taille de l'échantillon :

- 200 patients.

7. Mise en pratique :

Pour faire la transition entre le sacubitril-valsartan et les IEC, on a effectué un sevrage de 36 heures afin de prévenir la survenue d'angioedème.

Le sacubitril-valsartan ayant des effets diurétiques et natriurétiques plus importants que le valsartan seul ou l'IEC, nous avons surveillé l'état des fluides corporels et adapté les doses de diurétiques.

Le sacubitril-valsartan fait augmenter les taux de BNP, donc si une mesure des peptides natriurétiques est nécessaire, le dosage des NT-proBNP a été privilégié, puisqu'il n'est pas influencé par le sacubitril-valsartan.

L'étude paradigme a souligné la survenue d'hyperkalièmie, d'hypotension artérielle, d'altération de la fonction rénale et d'angiœdème comme les principaux effets indésirables de cette association, ce qui nous a orienté vers une surveillance rapprochée de la tension artérielle, une recherche systématique d'hypotension orthostatique, et un suivi rigoureux de la kaliémie et de la fonction rénale.

8. . Analyse statistique:

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

Le test de Khi2 a été utilisé pour comparer les pourcentages.

Afin de mettre en évidence les modifications significativement liées à l'instauration du traitement par sacubitril /valsartan, 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.

Le Seuil de significativité a été fixé à $p<0,05$.

RESULTATS

1. Résultatsdescriptifs :

A.Démographie :

- **L'âge des patients :**

La moyenne d'âge de notre échantillon était de : 60,5 ± 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.

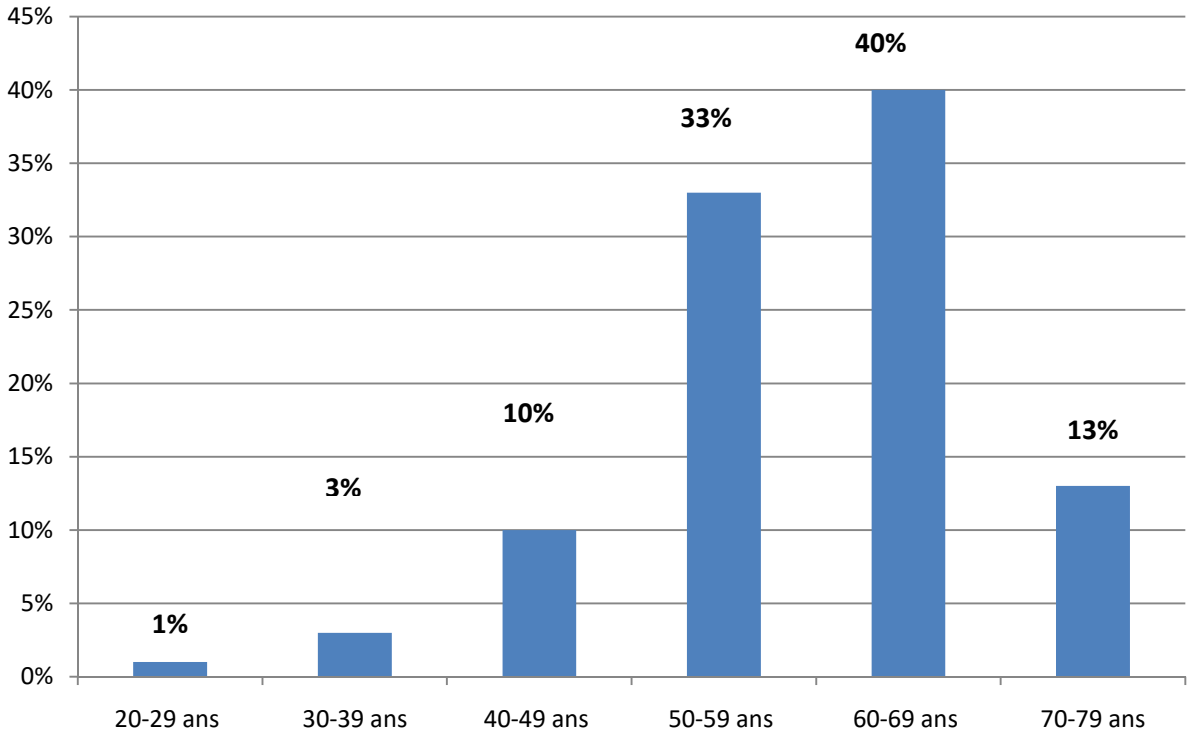

Figure 8 : Répartition des patients selon l'âge.

- **Répartition selon le sexe :**

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

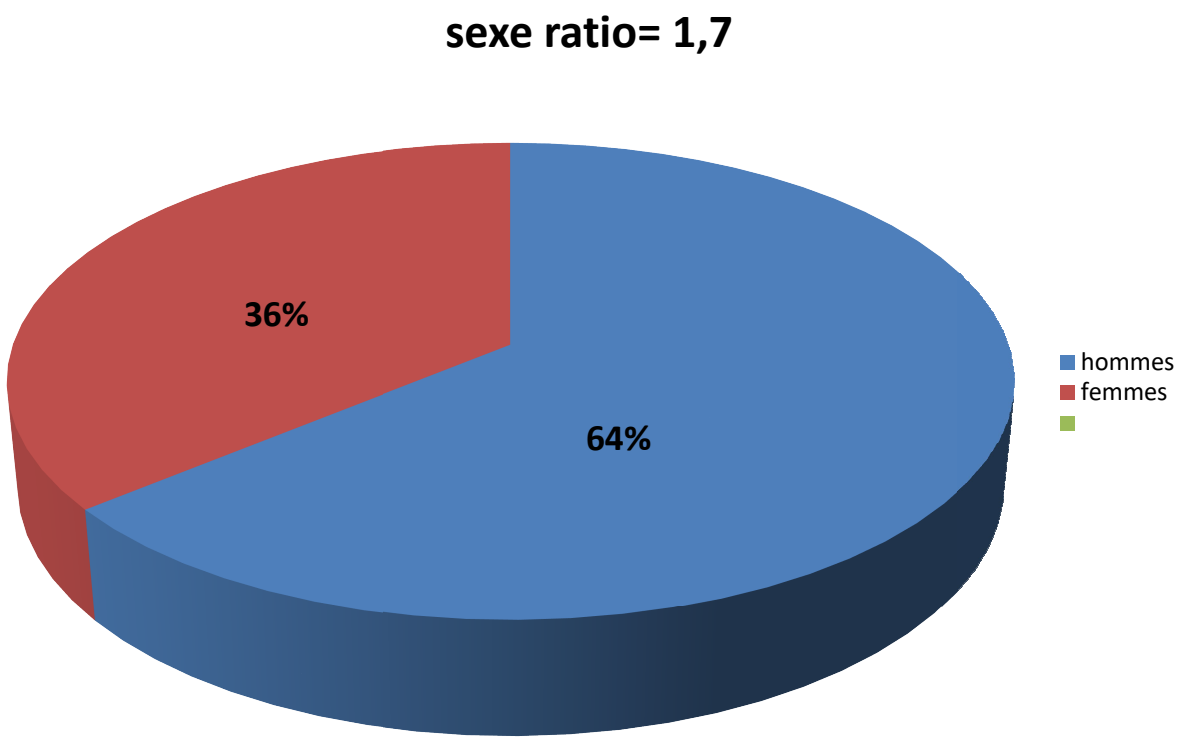

Figure 9 : répartition des patients selon le sexe.

B . Prévalence des facteurs de risque cardio-vasculaire :

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.

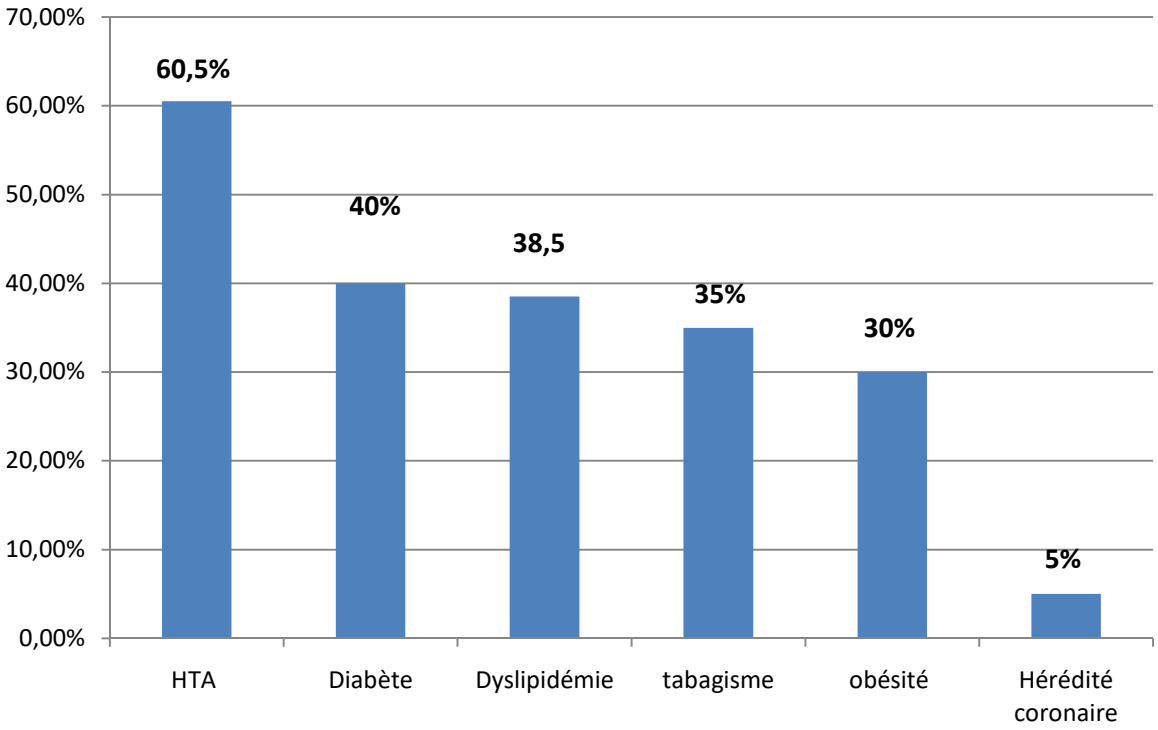

Figure 10 : prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire.

C . Comorbidités :

Les comorbidités étaient reparties comme suit :

- ✓ cardiopathie ischémique :68% ;
- ✓ Fibrillation atriale : 48% ;
- ✓ BPCO : 10% ;
- ✓ Insuffisance rénale chronique :7% ;
- ✓ AVC : 5% ;
- ✓ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs: 3 %.

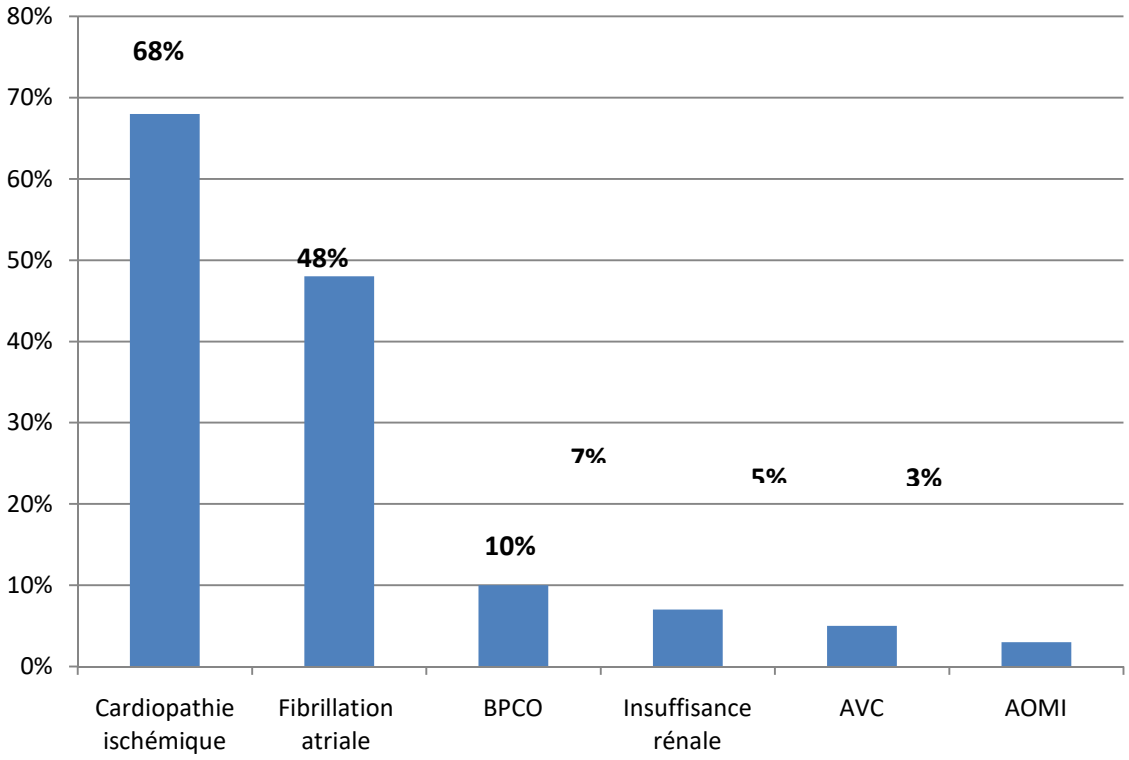

Figure 11 : prévalence des comorbidités chez nos patients.

D . Données clinico -biologiques :

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

E . Données électriques ECG:

- ✓ **Rythme sinusal** 42%
- ✓ **BBG** 38 %
- ✓ **HVG électrique** 29 %
- ✓ **FA** 48 %
- ✓ **Flutter** 10 %
- ✓ **QRS > 120ms** 42%

F . Traitements préalables :

La quasi-totalité de nos patients était sous le triplet classique : Bbloquant-IEC-antialdostérone.

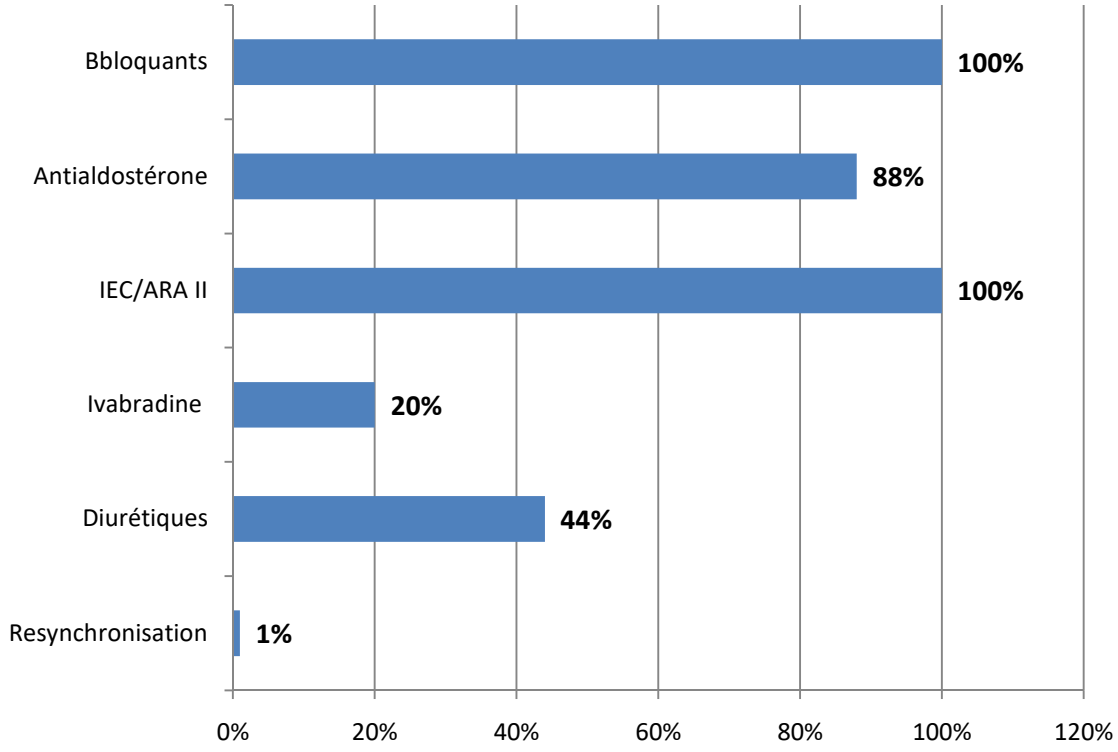

Figure 12 : Thérapeutiques préalables reçues par nos patients.

G . Symptomatologie et qualité de vie :

Les différents signes cliniques présents chez les patients à leur inclusion sont représentés sur la **figure 13.**

La dyspnée était présente chez 95% des patients ;suivie des œdèmes des membres inférieurs retrouvés chez 37,5%.

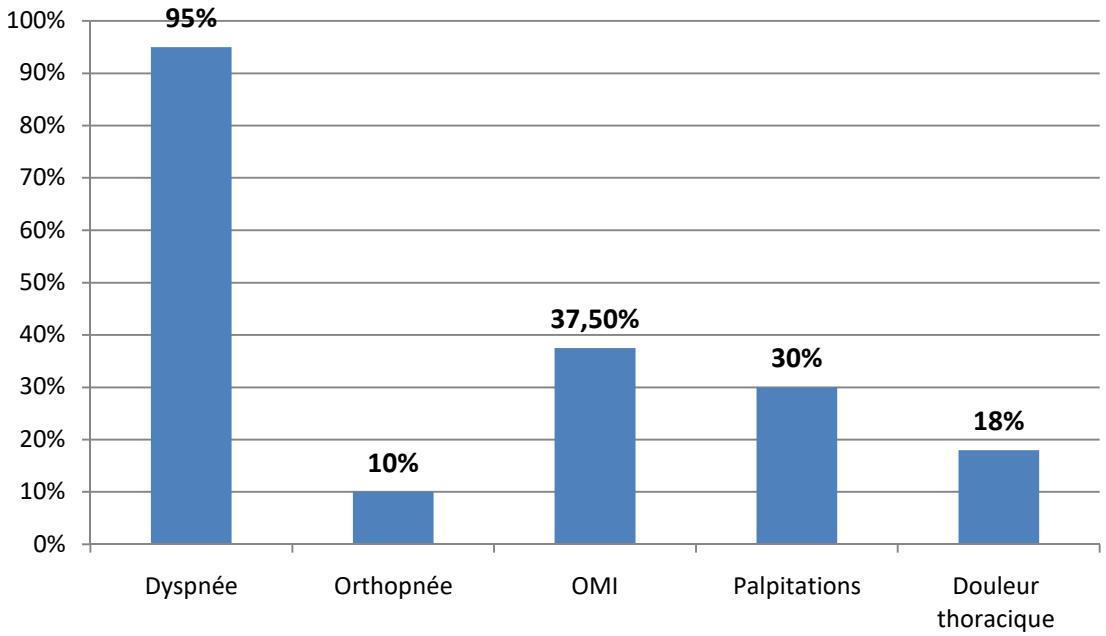

Figure 13 : Prévalence des symptômes d'insuffisance cardiaque chez nos patients.

H .Données échocardiographiques : FEVG, VTS, VTD, IM fonctionnelle

Les données échocardiographiques recueillies chez nos patients après optimisation des doses du traitement (Bloquant -IEC/ARAII - antialdostérone) et dans les conditions d'euvolémie sont comme suit :

- ✓ FEVG moyenne : 30,7 ± 6,5 % ;
- ✓ VTSVG indexé : 61 ,5 ml/m2 ± 12.9 ;
- ✓ VTDVG indexé : 103,9 ml/m2 ± 11.1 ;
- ✓ IM fonctionnelle : modérée = 28 % ; sévère = 21 % ;
- ✓ SOR : 0,24 +/- 0,08 cm² ;
- ✓ VR :31+/- 11 ml ;
- ✓ PAPs : 48+/- 6 mmHg ;
- ✓ Pressions de remplissage du VG : normales : 62% ; élevées 38% ;
- ✓ Rapport E/E' : 10 ,7 +/- 3,2.

I. Données coronarographiques :

- ✓ **Coronarographie réalisée** : 77%
- ✓ **Normale** : 9 %
- ✓ **Lésions non significative** : 8 %
- ✓ **Lésions mono-tronculaires** : 21 %
- ✓ **Lésions bi-tronculaires** : 34%
- ✓ **Lésions tri-tronculaires** : 28 %

J. Durée médiane de suivi :

12 mois.

K. Dose moyenne en fin d'étude :

- ✓ 200 mg x2 /jr : 72%
- ✓ 100 mgx2/jr : 20%
- ✓ 50 mg x2 /jr : 6 %
- ✓ Arrêt du traitement : 2%

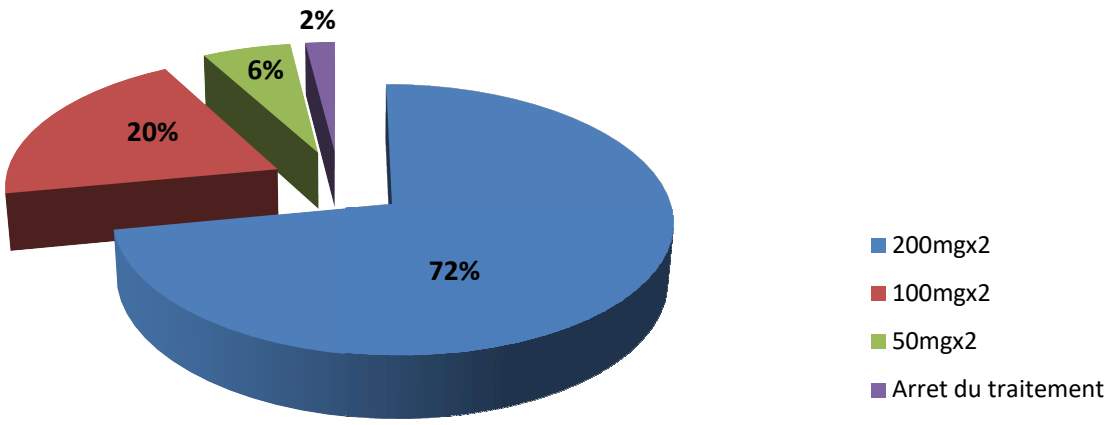

Figure 14 : Répartition des doses de traitement en fin de l'étude.

L. Evénements indésirables :

- ✓ Angiœdème : 0%
- ✓ Hypotension : 2%
- ✓ Dégradation de la fonction rénale : 4%

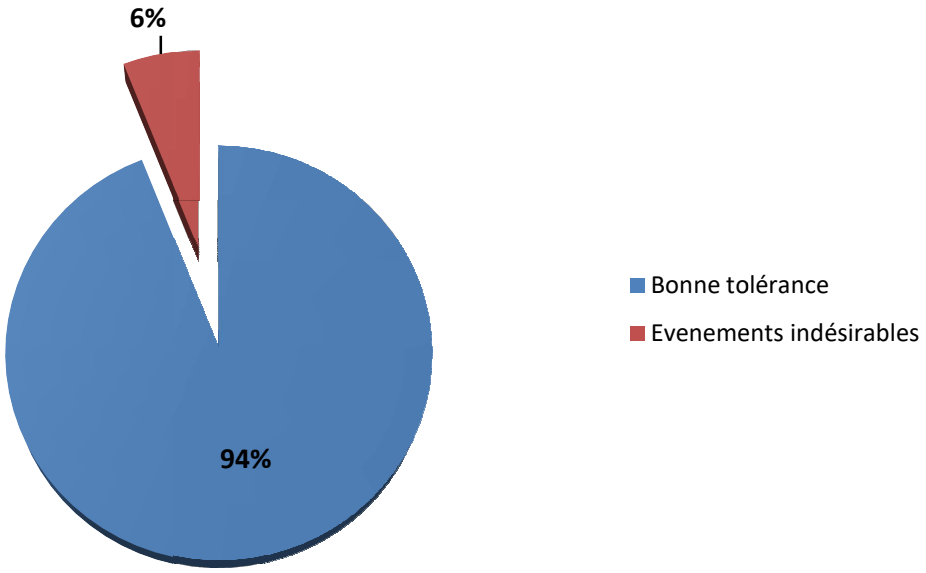

Figure 15 : Incidence des effets indésirables sous traitement par sacubitril/valsartan.

2. Résultats de l'analyse bi-variée :

A.Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal de notre étude était l'amélioration de la qualité de vie de nos patients après un an de traitement par sacubitril /valsartan ; Tous les patients ont rapporté une amélioration des symptômes et une réduction marquée de la gène fonctionnelle lors de la réalisation de leurs activités quotidienne.

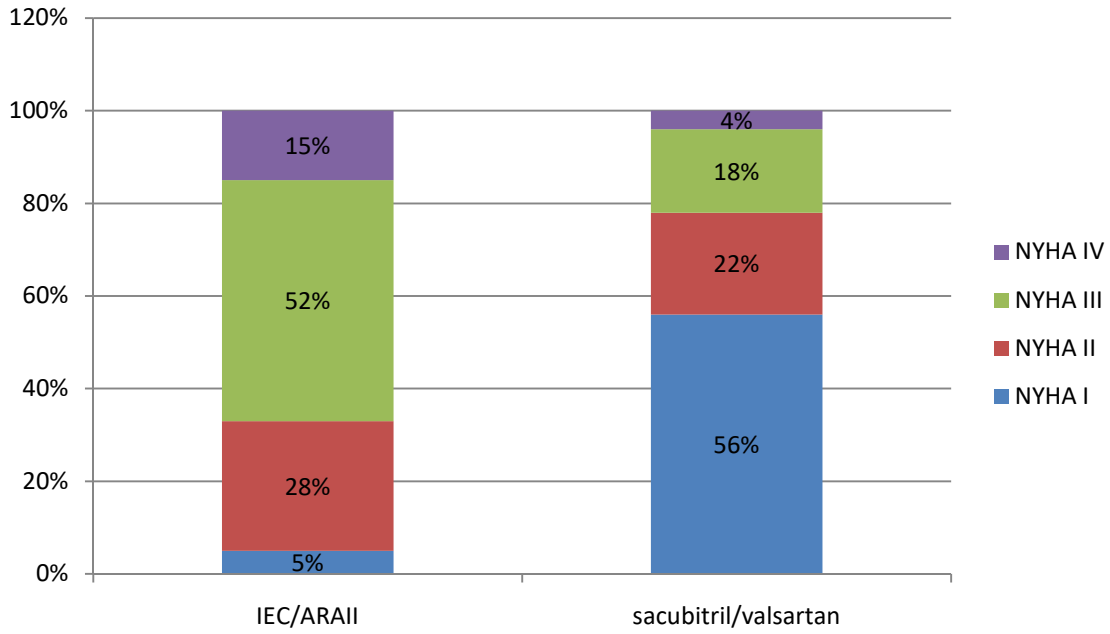

Figure 16 : Amélioration de la dyspnée sous traitement par sacubitril/valsartan.

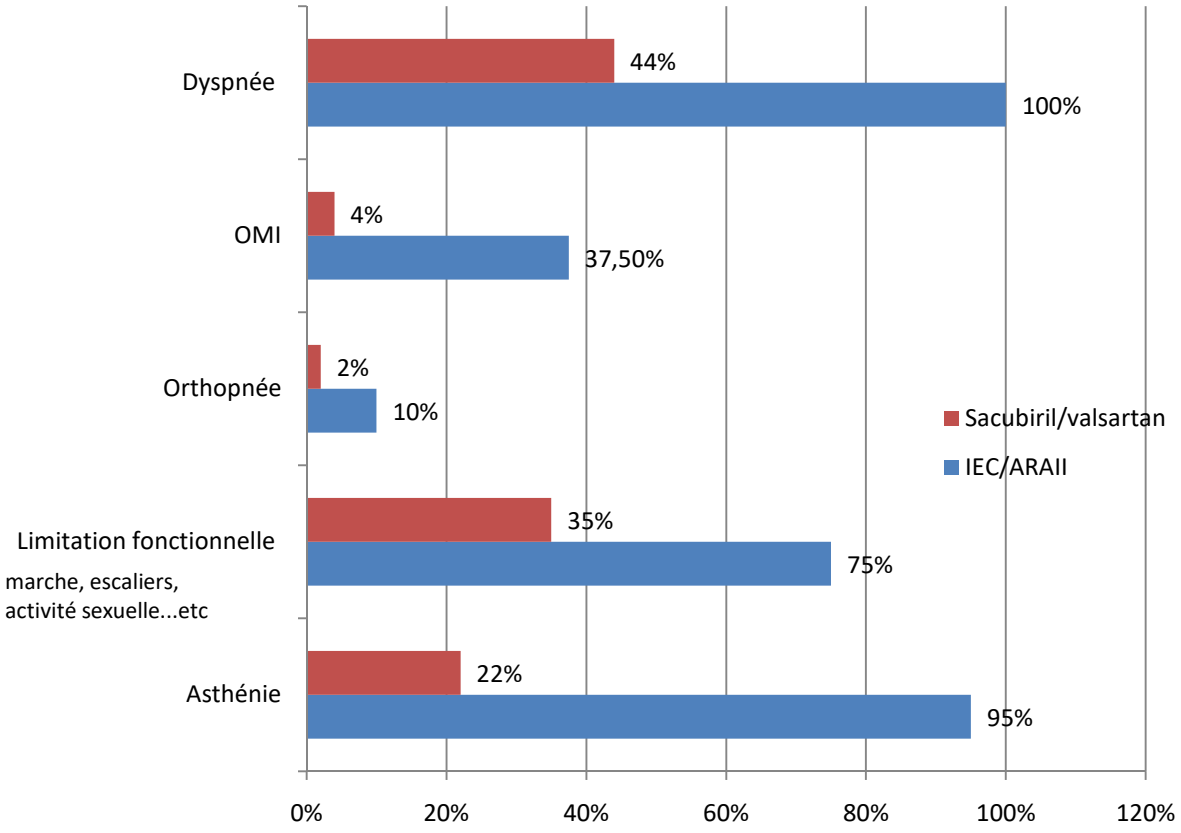

Figure 17 : Régression des symptômes d'insuffisance cardiaque sous traitement par sacubitril/valsartan.

B. Critères secondaires :

✓ **Amélioration de la FEVG :**

Dans notre série la fraction d'ejection évaluée par la méthode Simpson biplan est passée de 30,7% ± 6 ,5 à 43.0% ± 7.3, ($p < 0.001$) sous traitement par sacubitril/valsartan.

✓ **Degré du remodelage inverse du VG : VTD et VTS :**

Le sacubitril/valsartan a favorisé le remodelage inverse du VG chez nos patients avec une réduction significative des VTS et VTD indexés :

- VTSVG indexé (61,5 ml/m² ± 12.9 vs 35.4 ml/m² ± 15,9 ;$p < 0.001$)
- VTDVG indexé (103,9 ml/m² ± 11.1 vs 92.7 ml/m² ± 14,3 ;$p < 0.001$)

✓ **Degré de régression des insuffisances mitrales fonctionnelles :**

Le remodelage inverse ventriculaire a permis une régression significative des fuites mitrales fonctionnelles.

A l'inclusion des patients : 28% avaient une IM modérée et 21% une IM sévère ; après un an de traitement par le sacubitril /valsartan 10% seulement des patients ont gardé une IM sévère, avec amélioration des paramètres mesurés à l'échocardiographie :

- ✓ SOR : 0,24 +/- 0,08 cm² est passé à 0.16 +/- 0 ,04 cm² ;
- ✓ VR :31+/- 11 ml est passé à 24+/- 5 ml.

✓ **Degré de régression des pressions de remplissage et des pressions pulmonaires :**

Une amélioration des pressions pulmonaires a été observée sous traitement avec une diminution de la PAPS passée de 48+/- 6 mmHg à 25+/- 8 mmHg.

Le traitement par sacubitril /valsartan a permis une amélioration de la relaxation ventriculaire et de ce fait une diminution significative des pressions de remplissage du VG qui étaient élevéeschez 38% des patients en début de l'étude et seulement chez 10% des patients après un an de traitement.

Le rapport E/E' est passé de 10 ,7 +/- 3,2 à 6,3+/- 1,4.

DISCUSSION

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée est un problème majeur de santé publique de part la morbi-mortalité qu'elle engendre. L'insuffisance cardiaque est caractérisée par un remodelage géométrique et tissulaire des parois du cœur, et un déséquilibre entre les deux systèmes de contre-régulation que sont les peptides natriurétiques et le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). À mesure de la progression de l'insuffisance cardiaque, le tonus sympathique augmente et le SRAA devient prédominant par rapport aux peptides natriurétiques sécrétés en réponse au stress mécanique. Ces peptides représentent donc une cible potentielle dans le traitement de l'insuffisance cardiaque au même titre que le SRAA.(57)

Dans ce contexte, une nouvelle classe médicamenteuse est apparue. Il s'agit de l'association de valsartan avec un inhibiteur de la néprilysine (le sacubitril) dont l'action permet d'augmenter la concentration des peptides natriurétiques.

Cette association a permis de diminuer significativement la mortalité par rapport à un des médicaments de référence actuels, l'IEC enalapril dans l'étude PARADIGM-HF.

1. Mortalité et Réhospitalisation :

L'étude PARADIGM-HF change la donne dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

Cette étude a été conduite chez 8.442 patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection inférieure à 40%, de classe NYHA II, III ou IV, qui ont été randomisés entre l'association valsartan/sacubitril et l'enalapril.

Le critère primaire de jugement était la combinaison mortalité cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque. En raison du bénéfice sur la

mortalité, l'essai a été arrêté prématurément après un suivi médian de 27 mois. Le sacubitril/valsartan a réduit :

- la survenue du critère combiné de 20 % ;
- la survenue de décès cardiovasculaire de 20 % ;
- les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 21 % ;
- les décès toutes causes de 16 %.

Il n'y avait pas de différence significative dans les 18 sous-groupes pré-spécifiés puisque les analyses par sous-groupes ont montré des résultats homogènes, quels que soient l'âge, le sexe, l'existence d'un diabète ou d'une fibrillation atriale, le niveau de pression artérielle , la durée du traitement avant l'entrée dans l'étude et les doses de bétabloquant ou d' anti aldostérone. (60)

Les auteurs ont calculé qu'il fallait traiter 31 patients pendant 27 mois pour éviter un décès CV.

Ce bénéfice est le double de celui obtenu par les IEC seuls.

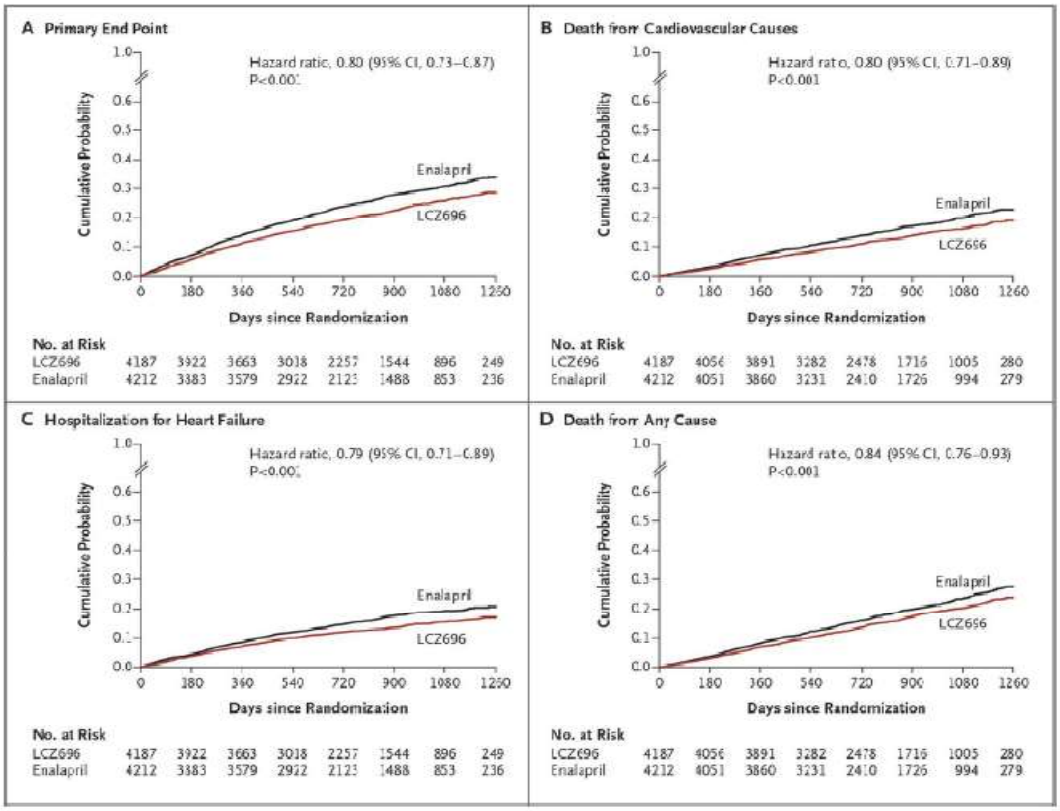

Figure 18 : Principaux résultats de l'étude PARADIGM. (4)

L'étude PIONEER-HF menée entre mai 2016 et mai 2018, a colligé 881 patients hospitalisés au sein de 129 sites américains pour insuffisance cardiaque aiguë avec réduction de la fraction d'éjection. Après stabilisation hémodynamique, soit environ 68 heures après l'hospitalisation, les patients ont été randomisés pour recevoir l'association sacubitril/valsartan ou de l'énalapril.

Cette étude a objectivé une réduction moyenne de la concentration en NT-proBNP significativement plus importante sous sacubitril-valsartan que sous énalapril. (61)

Ainsi, Le bénéfice de cette association s'est révélé non seulement chez les patients suivi et traités pour insuffisance cardiaque chronique mais aussi, dès le diagnostic et l'initiation du traitement en milieu hospitalier.

2. Efficacité : données cliniques et échocardiographiques :

A. Sur le plan clinique :

L'utilisation du sacubitril/ valsartan fait actuellement partie du traitement de référence de l'insuffisance cardiaque. Cette pratique a permis de diminuer le risque de décès et de réhospitalisation.

De plus, elle a entraîné une amélioration significative des symptômes et limitations physiques liés à l'insuffisance cardiaque, objectivée dans l'étude PARADIGM par le changement du score clinique du KCCQ qui a été statistiquement significatif, de même pour notre série, l'administration du sacubitril /valsartan a permis une amélioration significative des symptômes et une nette amélioration de la qualité de vie puisque :

- ✓ Dyspnée : le taux de patients présentant une dyspnée classe II, III ou VI représentait 95% au début de notre étude et il est passé à 44% après 12 mois de traitement.
- ✓ Les OMI : étaient présent chez 37,5 % de nos patients au screening et ce taux a baissé jusqu' à 4% en fin de notre suivi.
- ✓ L'asthénie et la limitation fonctionnelle concernant les activités de vie quotidienne (s'habiller, prendre une douche, marcher , monter les escaliers, faire le ménage , le jardinage…etc), se
- ✓ sont également vues à la baisse et sont passées respectivement de 95% à 22% et de 75% à 35%.

B. Sur le plan echocardiographique :

Actuellement, dans la littérature, peu de données existent concernant l'effet de l'association sacubitril /valsartan sur le remodelage cardiaque, alors même qu'elle est classée en grade IB dans les dernières recommandations européennes.

Une expérience bordelaise portant sur 200 patients a permis d'objectiver le remodelage ventriculaire inverse chez des patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection altérée traités par sacubitril/ valsartan et d'identifier des facteurs prédictifs de réponse au traitement.

Cette étude observationnelle a évalué par échocardiographie le volume télésystolique du VG avant l'initiation du traitement, puis à six et douze mois chez des patients précédemment traités par un bloqueur du système rénine-angiotensine.

Le critère d'évaluation était la réduction du volume télésystolique du ventricule gauche (VTSVG) de plus de 15% au 6ème ou au 12ème mois.

Au 12ème mois on a observé :

- ✓ Une augmentation significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (28.7% ± 9.3 vs 39.0% ± 12.3, $p < 0.001$),
- ✓ une réduction significative du VTSVG indexé (77.8 ml/m2 ± 35.9 vs 59.6 ml/m2 ± 32.2) et du VTDVG indexé (107.3 ml/m2 ± 41.1 vs 93.4 ml/m2 ± 35.6).

Une réduction du volume télésystolique dépassant les 15 % a été observée chez 62 % de patients.

De plus, on a objectivé une amélioration de la fonction diastolique et ventriculaire droite au cours du suivi.(62)

Les facteurs prédictifs de réponse au traitement étaient : la FEVG plus faible au début du traitement et le rythme sinusal.

De même dans notre série :

la fraction d'ejection évaluée par la méthode simpson biplan est passée de 30,7% ± 6 ,5 à 43.0% ± 7.3, ($p < 0.001$) sous traitement par sacubitril/valsartan qui a également favorisé le remodelage inverse du VG chez nos patients avec une réduction significative des VTS et VTD indexés :

- VTSVG indexé (61,5 ml/m² ± 12.9 vs 35.4 ml/m² ± 15,9 $p < 0.001$)
- VTDVG indexé (103,9 ml/m² ± 11.1 vs 92.7ml/m² ± 14,3 $p < 0.001$).

Dans l'essai PRIME (Pharmacological Reduction of Functional, Ischemic Mitral Regurgitation) une équipe coréenne a évaluée le sacubitril /valsartan dans le traitement de l'insuffisance cardiaque avec régurgitation mitrale chronique, secondaire à une dysfonction ventriculaire gauche.

Ils ont randomisé 118 patients, et ont démontré à un an :

- ✓ Une baisse de la surface de l'orifice régurgitant significativement supérieure dans le groupe sacubitril/valsartan par rapport au groupe valsartan ;
- ✓ Le volume régurgitant était également significativement plus faible dans le groupe traité par sacubitril valsartan ;

D'autres différences en faveur du nouveau traitement ont été observées concernant les volumes télédiastolique et télésystolique du ventricule gauche et le rapport vitesse du flux mitral/vitesse de relaxation de l'anneau mitral (E/E'). (63)

Notre série affirme également la supériorité du sacubitril /valsartan qui a permis une régression significative des IM fonctionnelles sévère 28% vs 10% seulement sous traitement, avec amélioration des paramètres mesurés à l'échocardiographie :

- ✓ SOR : 0,24 +/- 0,08 cm² est passé à 0.16 +/- 0 ,04 cm² ;
- ✓ VR : 31+/- 11 ml est passé à 24+/- 5 ml.

Cet effet positif du traitement a été confirmé par l'amélioration des pressions pulmonaires , des pressions de remplissage et du rapport E/E' est passé de 10 ,7 +/- 3,2 à 6,3+/- 1,4.

3. Tolérance/vitesse de titration

Les recommandations relatives au traitement de l'insuffisance cardiaque ont évolué au fil du temps avec la publication d'études cliniques démontrant une réduction de la mortalité sous l'effet de nouvelles molécules.

L'étude PARADIGM-HF démontrait que le sacubitril/valsartan était supérieur à l'IEC lorsqu'il était ajouté au traitement standard de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite pour diminuer la mortalité cardiovasculaire, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ainsi que les symptômes et limitations physiques dues à la maladie.

Du point de vue de son innocuité Comparativement au groupe énalapril, le groupe sacubitril/valsartan a recensé moins d'augmentation de la créatinine, moins d'hyperkaliémie et moins de toux . Il a toutefois été associé à un taux plus élevé d'hypotension symptomatique. (4)

Les principales raisons du retrait du sacubitril/valsartan dans l'étude PARADIGM-HF étaient l'hypotension et la détérioration de la fonction rénale, bien que ces effets indésirables soient survenus moins fréquemment que dans le groupe énalapril.(64)

De ce fait, les patients âgés, hypotendus ou insuffisants rénaux pourraient avoir plus de difficulté à atteindre la dose cible et c'est la raison pour laquelle il est

particulièrement important de faire un suivi serré de la pression et de la fonction rénale chez ces derniers.(65)

L'étude TITRATION a évalué, chez 498, l'impact de la vitesse de titration du sacubitril/valsartan sur la tolérance au traitement ainsi que sur le succès d'atteinte et de maintien de la dose cible de (200 mg) durant 12 semaines. Les résultats montrent que 77,8 % des patients ont atteint et maintenu la dose cible dans le groupe titré en trois semaines comparativement à 84,3 % dans le groupe titré en six semaines. (66)

Cette méthode de titration graduelle peut ainsi mener un plus grand nombre de patients à atteindre la dose cible de sacubitril/valsartan et présenter ainsi un gain supérieur sur la mortalité.

Dans notre série, l'initiation du traitement s'est faite sans difficulté pour la majorité des patients. Une amélioration significative du statut fonctionnel a été observée dès le 1er mois et s'est maintenue dans le temps après l'incrémentation du traitement à pleine dose.

Une baisse significative de la pression artérielle a été observée le 1er mois puis les chiffres tensionnels se sont stabilisés.

La survenue d'effets indésirables notables ayant imposé l'interruption de traitement a été soulevée chez 6% seulement de nos patients dont : 4% de dégradation de la fonction rénale et 2% d'hypotension symptomatique.

4. Amélioration de la FEVG au-delà de 40 %, Que fairedes traitements ?

Notre étude a affirmé l'efficacité supérieure de l'association sacubitril/valsartan vs enalapril et a permis une amélioration clinique et échocardiographique significative chez nos patients .

La fraction d'ejection étant un marqueur important dans le suivi de l'insuffisance cardiaque, dans notre série la FEVG est passée de 30,7% ± 6 ,5 à 43.0% ± 7.3, et ainsi après 12 mois de suivi , 61% de nos patients ont récupéré une FEVG de plus 40% , et 12% des patients ont retrouvé une FEVG qui atteint 50%.

Conformément aux données de littérature qui montrent qu'après un traitement bien conduit :

- ✓ La fraction d'éjection du ventricule gauche se stabilise dans 3/4 des cas
- ✓ Dans 1/4 des cas, il y a une amélioration de la FEVG au delà de 40 % ,On parle alors de récupération et lorsqu'elle dépasse 50 %, le terme de super répondeur est utilisé.

Cependant, la dynamique de la FEVG reste peu documentée dans la littérature au long cours, à l'exception de l'étude de Groote, pointant le risque de redétérioration dans les 10 ans. (67). Ceci serait en lien avec la persistance d'anomalies myocardiques infracliniques détectées par speckle tracking et dans certains cas d'une activation du système rénine angiotensine aldostérone et adrénergique persistante se traduisant par une élévation du BNP.

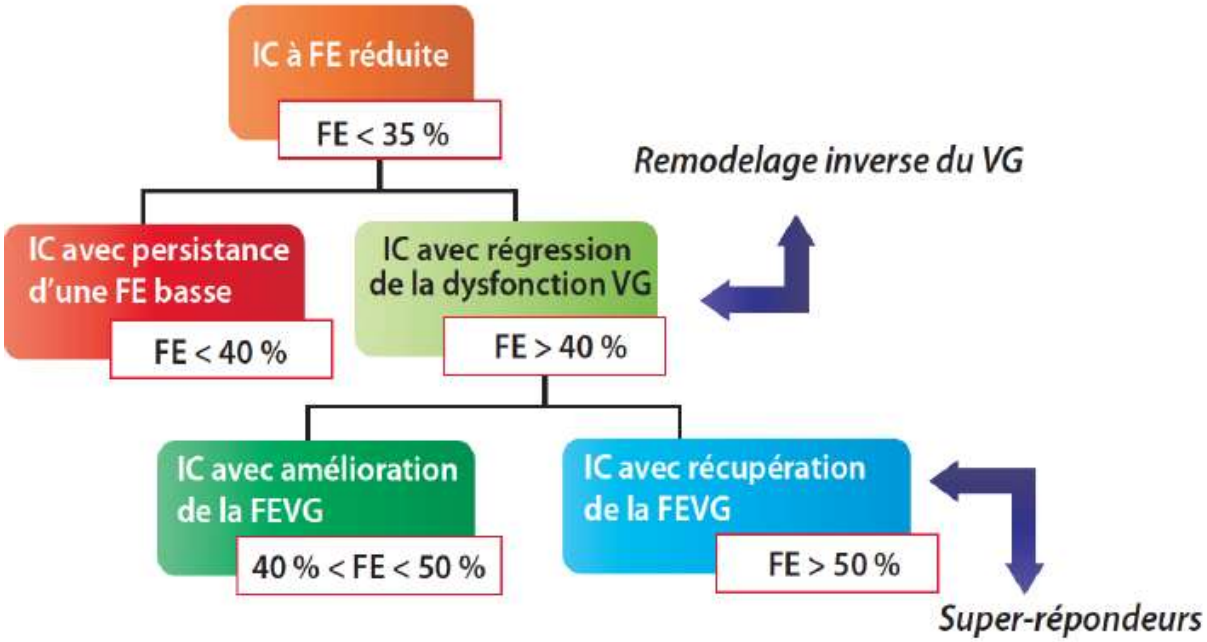

Figure 19 : Evolution de la FEVG après traitement. (67)

En termes de morbi-mortalité, il a été démontré que les patients ayant récupéré une fraction d'ejection de plus de 40% manifestent moins de mort subite et de décompensation cardiaque que les patients gardant une FEVG altérée.

Faut-il alors arrêter le traitement après récupération de la fraction d'éjection ?

Cette réflexion est sous-tendue par le fait que les IEC, les bêtabloquants et les antagonistes minéralo-corticoïdes n'ont aucune efficacité sur la morbimortalité dans la population des insuffisances cardiaques à FEVG préservée(FEVG > 40%) . D'autant plus que les patients avec récupération de la FEVG ont un meilleur pronostic que les patients avec insuffisance cardiaque à FEVG préservée.

Trois études de la littérature se sont intéressées, sur de petits effectifs , à l'arrêt de toutes les classes thérapeutiques avec surveillance à moyen et long terme de la FEVG et de la morbi-mortalité. L'arrêt de traitement s'accompagne d'une réapparition de la dysfonction ventriculaire gauche < 35 % dans 20-30 % des cas. Et d'un taux de réadmission pour insuffisance cardiaque de 33 %.

Les recommandations actuelles sont alors de maintenir au long cours les médicaments quel que soit le phénotype sur la FEVG après traitement . (68)

Pour le sacubitril/valsartan la poursuite du traitement après amélioration de la fraction d'ejection est appuyée par les données positives de essais thérapeutiques concernant les insuffisances cardiaques a fraction d'ejection préservée :

- ✓ L'essai PARAGON-HF a analysé l'intérêt de l'association Sacubitril/Valsartan versus Valsartan seul chez 4822 de patients insuffisants cardiaques à FEVG préservée (>45%),cette étude n'a pas mis en évidence l'intérêt de l'association sur le nombre d'hospitalisations et la mortalité cardiovasculaire mais les auteurs soulignent que l'effet de ce traitement est significativement bénéfique en cas de FEVG comprise entre 45% et 57% ainsi que chez les femmes (69)
- ✓ L'essai PARALLAX dont le but était de rechercher l'effet du sacubitril/valsartan sur les taux de NTproBNP et/ou sur le test de marche chez des patients présentant une IC avec FEVG > 40%. Le taux de NTproBNP, et le risque d'hospitalisation pour Insuffisance cardiaque étaient significativement diminués sous sacubitril/valsartan. (70)

- **CONCLUSION :**

L'utilisation du sacubitril/ valsartan fait actuellement partie du traitement de référence de l'insuffisance cardiaque à fraction d'ejection réduite avec un bénéfice établi en matière de diminution du risque de décès et de réhospitalisation.

Dans notre étude l'inhibition combinée de la néprilysine et des récepteurs de l'angiotensinea permis une amélioration significative des symptômes et limitations physiques liés à l'insuffisance cardiaque, objectivée par le changement du score clinique du KCCQ.

Le suivi echocardiographique régulier a démonté que le traitment par sacubitril/valsartan a favorisé le remodelage inverse du VG chez nos patients avec une réduction significative des VTS et VTD indexés , et une amélioration de la fraction d'ejection systolique .

D'autres différences significatives en faveur du nouveau traitement ont été observées concernant l' amélioration des régurgitations mitrales chroniques, secondaires à la dysfonction ventriculaire gauche la diminution du rapport vitesse du flux mitral/vitesse de relaxation de l'anneau mitral (E/E'),des pressions de remplissage et des pressions pulmonaires.

Du point de vue de son innocuité l'initiation du traitement s'est faite sans difficulté pour la majorité des patients. Une amélioration significative du statut fonctionnel a été observée dès le 1er mois et s'est maintenue dans le temps après l'incrémentation du traitement à pleine dose.

Une baisse significative de la pression artérielle a été observée le 1er mois puis les chiffres tensionnels se sont stabilisés.

Ainsi , Guidée par les nouvelles recommandations, la prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée doit être

standardisée, en privilégiant l'utilisation du sacubitril /valsartan aux posologies optimales, afin de ralentir l'évolution de la maladie et améliorer son pronostic.

RESUME

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

Plusieurs recherches en cardiologie ont porté sur le traitement de cette maladie chronique , dont l'association « B bloquant – Inhibiteur du système rénine angiotensine – Anti-aldostérone » représentait la pierre angulaire depuis plusieurs décennies.

L'inhibiteur de la néprilysine est une toute nouvelle classe thérapeutique qui en augmentant le taux de peptides natriurétiques, favorise la diurèse, la natriurèse et la vasodilatation artérielle.

L'inhibition combinée de la néprilysine et du système rénine angiotensine est susceptible de donner des résultats cliniques synergiques favorables.

Notre étude analyse le bénéfice du sacubitril/valsartan par rapport à l'IEC ou l'ARA II chez des patients insuffisants cardiaques chroniques avec dysfonction ventriculaire gauche.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude descriptive et analytique à recueil de données prospectif , portant sur 200 patients symptomatiques avec une insuffisance cardiaqueà fraction d'ejection réduite, préalablement traités par des Bbloquants, inhibiteurs du système rénine angiotensine et antialdostérone.

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 2019 au 31 septembre 2019 (soit 3 mois). Avec un suivi clinique des symptômes liés à l'insuffisance cardiaque, du profil tensionnel, des paramètres biologiques et échocardiographiques de 12 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 de l'évaluation échocardiographique et la survenue d'événements indésirables .

Afin de vérifier l'efficacité et la tolérance du sacubitril /valsartan , on a procédé à une analyse bi-variée comparant la symptomatologie et les données échocardiographiques avant et après traitement .

Résultats:

L'inhibition combinée de la néprilysine et des récepteurs de l'angiotensine obtenue par le sacubitril/valsartan , chez les patients insuffisants cardiaques symptomatiques avec une FEVG altérée, permet :

- Une amélioration significative de la qualité de vie et de la symptomatologie,
- Une Amélioration de la FEVG : (30,7% ± 6 ,5 à 43.0% ± 7.3, $p < 0.001$),
- Une accélération du remodelage inverse du VG avec réduction significative des volumes :
  - VTSVG indexé (61,5 ml/m² ± 12.9 vs 35.4 ml/m² ± 15,9 ;$p < 0.001$)
  - VTDVG indexé (103,9 ml/m² ± 11.1 vs 92.7 ml/m² ± 14,3 ;$p < 0.001$)
- Une baisse significative du volume et de la surface de l'orifice régurgitant des fuites mitrales fonctionnelles ($p < 0.02$)
- Une régression des pressions de remplissage et des pressions pulmonaires ($p < 0.04$)

Conclusion:

Notre étude a établi l'efficacité supérieure du traitement par sacubitril /valsartan par rapport au traitement par IEC ou ARAII avec une innocuité satisfaisante.

L'inhibition combinée de la néprilysine et des récepteurs de l'angiotensine est responsable d'une amélioration significative de la qualité de vie et de la symptomatologie, en entrainant un remodelage cardiaque inverse , une amélioration de la fraction d'ejection du VG et une diminution significative des IM fonctionnelles , des pressions de remplissage et des pressions pulmonaires chez les patients insuffisants cardiaques symptomatiques avec une FEVG altérée.

ANNEXES

- **Annexes**

Fiche d'exploitation

Date / /

Nom et prénom : ..... Sexe : M F Âge : ... ans

Résidence : Urbain ... Rural ... Tél : .....

Profession : .....

Facteurs de risque cardio-vasculaire :

HTA Grade ..... depuis ..... Traitement : ..... Complications : .....

Diabète depuis..... sous : ADO Insuline MHD Complications : .....

Obésité Poids.....Kg Taille.....m soit un IMC de .....

Tabac actif sevré PA .....

Dyslipidémie

Hérédité

Ménopause

Antécédents et comorbidités :

Cardiopathie ischémique : Type.....Valvulopathie : Type : .....

Atteinte péricardique : Myocardiopathie : CIPC :

Cardiopathie congénitale : Type : ..... Autre cardiopathie : .....

M.de système : Type : ..... Path.thyroidienne .....

Cancer :

BPCO :

AVC :

Anémie :

IRC : dialyse

Clinique :

TA : ..... FC : ..... SpO2 : ..... FR : .....

Dyspnée Stade : ..... Orthopnée DPN

Râles crépitants : arrivant à..... Bruit de galop

Palpitations :

Angor :

Asthénie :

Oedèmes des MI arrivant aux : Pieds Jambes Genoux Cuisses

HPM TVJ RHJ

Autres : .....

Paraclinique :

ECG :Normal HVG HAG HAD HVD

Trouble du rythme :ACFA Autre : .....

Microvoltage

Trouble de conduction QRS..... Séquelles de nécrose Territoire .....

Autres .....

ETT :

Contractilité Globale : N Hypokinésie

Contractilité segmentaire : N Hypokinésie Akinésie Territoire : .....

FEVG :..... % VG : DTD : ..... mm soit mm/m2, DTS : .....mm soit mm/m2,

Masse du VG : Soit g/m2. VTD : ml, VTD indéxé : ml/m2, VTS : ml, VTS indéxé : ml/m2, VES : ml.

Epaisseur myocarde : septal : mm, latéral : mm, inférieur : mm, artérieur : mm.

OG : D : .....mm, S : .....cm2 volume : ml ; volume indéxée OG : ml/m2

OD : D : .....mm, S : .....cm2 volume : ml ; volume indéxée OD : ml/m2

Altération de la fonction diastolique : E/A..... E/E'..... E/Vp.....

Onde E' :

Onde S

Strain global :

IM : Sor : VR :

RM : IAn : Ran :

IT : PAPS

Péricarde :

Epanchement péricardique : mm

Biologie :

Troponine……

Na…… K+……Cl …… …… Urée …… Créat…… MDRD …… …… CRP….

Hb…… GB …… PQ……

B T…… BD…… BI…… Ph alcalines ……GGT …… ASAT…… ALAT……

Fer …… Ferritinémie……

Traitement :

Furosémide

IEC Dose atteinte …… ARA II Dose atteinte……

B bloquants Spironolactone Thiazidique

Amiodarone Digoxine

Aspirine Clopidogrel AVK INR……

Traitement anti cancéreux

Coronarographie …… Angioplastie …… Pontage

Resynchronisation …… DAI

Autres :……

Evolution :

A 1 mois : Date ……

En poussée NYHA ……Hosp. ? Durée ……

Particularités cliniques et thérapeutiques trouvées :

TA……

symptomes……

ECG :……

Bilan : Hb …… g/dL Hte …… …… Fer ……

Ferritine…… % Urée …… Créat …… K+ …… Na+……

ETT

Décédé ?

A 3 mois : Date ……..

En poussée NYHA ……Hosp. ? Durée ……..

Particularités cliniques et thérapeutiques trouvées :

TA……

symptomes……

ECG :……

Bilan : Hb …… g/dL Hte …… …… Fer ……
Ferritine…… % Urée …… Creat …… K+ ……Na+……
ETT

Décédé ?

A 6 mois :Date ……..

En poussée NYHA ……Hosp. ? Durée ……..

Particularités cliniques et thérapeutiques trouvées :

TA……

symptomes……

ECG :……

Bilan : Hb …… g/dL Hte …… …… Fer ……
Ferritine…… % Urée …… Creat …… K+ ……Na+……
ETT

Décédé ?

A 12 mois :Date ……..

En poussée NYHA ……Hosp. ? Durée ……..

Particularités cliniques et thérapeutiques trouvées :

TA……

symptomes……

ECG :……

Bilan : Hb …… g/dL Hte …… …… Fer ……
Ferritine…… % Urée …… Creat …… K+ ……Na+……
ETT

Décédé ?

Questionnaire de qualité de vie

Questionnaire sur l'insuffisance cardiaque
(Extrait du questionnaire Kansas City)

Ce questionnaire concerne votre **insuffisance cardiaque** et son impact sur votre vie. Veuillez lire et répondre aux questions suivantes. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Choisissez simplement la réponse qui correspond le mieux à votre cas.

1. L'**insuffisance cardiaque** affecte différentes personnes de différentes manières. Certaines personnes souffrent plutôt d'essoufflement, tandis que d'autres ressentent plutôt de la fatigue. Veuillez indiquer dans quelle mesure votre capacité d'entreprendre chacune des activités suivantes a été limitée par l'**insuffisance cardiaque** au cours des 2 dernières semaines.

Activité	**Extrêmement** limité(e)	**Assez** limité(e)	**Modérément** limité(e)	**Légère-ment** limité(e)	**Pas** limité(e) **du tout**	**Limité(e) pour d'autres raisons ou n'ai pas fait cette activité**
Vous habiller	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Prendre une douche/un bain	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Marcher la distance d'un coin de rue sur terrain plat	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Faire du jardinage, du ménage, ou porter des sacs d'épicerie	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Monter un étage par les escaliers sans vous arrêter	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Faire du jogging ou vous dépêcher (comme pour ne pas manquer un autobus)	☒	☒	☒	☒	☒	☒

2. Par rapport à il y a 2 semaines, vos symptômes d'**insuffisance cardiaque** (p. ex., essoufflement, fatigue ou enflure des chevilles) ont-ils changé?

Mes symptômes d'**insuffisance cardiaque**…

Ont fortement empiré	Ont légèrement empiré	N'ont pas changé	Se sont légèrement améliorés	Se sont fortement améliorés	Je n'ai pas eu de symptômes au cours des 2 dernières semaines
☐	☐	☐	☐	☐	☐

3. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois avez-vous eu les jambes, les chevilles ou les pieds enflés en vous réveillant le matin?

Tous les matins	Au moins 3 fois par semaine mais pas tous les jours	1 ou 2 fois par semaine	Moins d'une fois par semaine	Pas une fois au cours des 2 dernières semaines
☐	☐	☐	☐	☐

4. Au cours des 2 dernières semaines, dans quelle mesure l'enflure de vos pieds, de vos chevilles ou de vos jambes vous a-t-elle dérangé(e)?

L'enflure a été…

Extrêmement dérangeante	Assez dérangeante	Modérément dérangeante	Légèrement dérangeante	Pas du tout dérangeante	Je n'ai pas eu d'enflure
☐	☐	☐	☐	☐	☐

5. Au cours des 2 dernières semaines, en moyenne, combien de fois la fatigue a-t-elle limité votre capacité de faire ce que vous vouliez?

Tout le temps	Plusieurs fois par jour	Au moins une fois par jour	Au moins 3 fois par semaine mais pas tous les jours	1 ou 2 fois par semaine	Moins d'une fois par semaine	Pas une fois au cours des 2 dernières semaines
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

6. Au cours des 2 dernières semaines, dans quelle mesure la fatigue vous a-t-elle dérangé(e)?

La fatigue a été…

Extrêmement dérangeante	Assez dérangeante	Modérément dérangeante	Légèrement dérangeante	Pas du tout dérangeante	Je n'ai pas eu de fatigue
☐	☐	☐	☐	☐	☐

7. Au cours des 2 dernières semaines, en moyenne, combien de fois l'essoufflement a-t-il limité votre capacité de faire ce que vous vouliez?

Tout le temps	Plusieurs fois par jour	Au moins une fois par jour	Au moins 3 fois par semaine mais pas tous les jours	1 ou 2 fois par semaine	Moins d'une fois par semaine	Pas une fois au cours des 2 dernières semaines
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

8. Au cours des 2 dernières semaines, dans quelle mesure l'essoufflement vous a-t-il dérangé(e)?

L'essoufflement a été...

Extrêmement dérangeant	Assez dérangeant	Modérément dérangeant	Légèrement dérangeant	Pas du tout dérangeant	Je n'ai pas eu d'essoufflement
☐	☐	☐	☐	☐	☐

9. Au cours des 2 dernières semaines, en moyenne, combien de fois avez-vous dû dormir assis(e) dans un fauteuil ou soutenu(e) par des oreillers à cause de problèmes d'essoufflement?

Toutes les nuits	Au moins 3 fois par semaine mais pas toutes les nuits	1 ou 2 fois par semaine	Moins d'une fois par semaine	Pas une fois au cours des 2 dernières semaines
☐	☐	☐	☐	☐

10. Au cours des 2 dernières semaines, dans quelle mesure votre insuffisance cardiaque vous a-t-elle empêché(e) de profiter de la vie?

Énormément	Beaucoup	Modérément	Légèrement	Pas du tout
☐	☐	☐	☐	☐

11. Dans quelle mesure votre insuffisance cardiaque affecte-t-elle votre mode de vie? Veuillez indiquer de quelle façon votre insuffisance cardiaque a pu limiter votre participation aux activités suivantes, au cours des 2 dernières semaines.

Cochez (✓ou X) une seule case par ligne.

Activité	Extrêmement limité(e)	Assez limité(e)	Modérément limité(e)	Légèrement limité(e)	Pas limité(e) du tout	Limité(e) pour d'autres raisons ou n'ai pas fait cette activité
Passe-temps, activités de loisirs	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Activités liées à votre emploi ou tâches ménagères	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Rendre visite à de la parenté ou à des amis	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Relations intimes ou sexuelles	☐	☐	☐	☐	☐	☐

- **REFERENCES**

1. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failureThe Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200
2. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. Pharmacotherapy 2015;35:823–37
3. Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Kosoglou T. Combined neutral endopeptidase and angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure: role of natriuretic peptides and angiotensin II. J Cardiovasc Pharmacol 1998;31:116–25.
4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et coll. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993–1004.
5. Lacroix, D. Cardiologie Sous l'égide du Collège National des Enseignants de Cardiologie. ELSEVIER MASSON S.A.S 2010
6. Jondeau, G. Insuffisance cardiaque et cardiomyopathies -Commentaires d'un groupe d'experts français issu du groupe de la SFC ARCHIVES DES MALADIES DU COEUR ET DES VAISSEAUX, tome 99, n° 2 2006
7. Dickstein.K, Cohen-Solal.A, Filippatos.G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure European Heart Journal 2008; 29

8. Collège de la Haute Autorité de Santé (2014) Guide du parcours de soins Insuffisance

   Cardiaque validation février 2012 actualisé Juin 2014 Service des maladies chroniques et des dispositifs d'accompagnement des malades.

9. . Dickstein.K, Cohen-Solal.A, Filippatos.G et al(2008) ESC Guidelines for the diagnosisand treatment of acute and chronic heart failure European Heart Journal 2008; 29

10. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al.ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 TheTask Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of theEuropean Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart FailureAssociation (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 7 janv 2012;33(14):1787-1847.

11. Dictionnaire Vidal 2014

12. D.Vital Durand, C. Le Jeunne *DOROSZ Guide pratique des médicaments 2014* EditionsMaloine

13. N. El Khorb, L. Ouaha, I. Lahlou, H. Akoudad.Traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque chronique. Mor J Cardiol 2015; 16:22-27

14. CIBIS-II investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;**353**:9-13.

15. MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;**353**:2001-7.

16. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;**344**:1651-8.

17. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;**26**:215-25.

18. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;**150**:784-94.

19. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;**316**:1429-35.

20. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, et al. Effects on long term enalapril therapy on cardiac structure and function in patient with left ventricular dysfunction. Result of SOLVD echocardiography substudy. Circulation 1995; 91: 2573-81.

21. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;**325**:293-302.

22. Flather MD, Yusuf S, Kober L. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;**355**:1575-81.

23. Konstam MA, Patten RD, Thomas I, et al. Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure: Result of the ELITE ventricular function substudy. Am Heart J 2000; 139 : 1081-7.

24. Pitt B, Poole Wilson PA, Segal R, et al. The losartan heart failure. ELITEII: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure. Lancet 2000 15; 355: 1582-7.

25. Granger CB, Mc Murray JJ, Yusuf S, et al. Effects of Candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003; 362: 772-776.

26. Pitt B, Zannad F, Remme WL. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;**341**:709-17.

27. Pitt B, Remme W, Zannad F, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;**348**:1309-21.

28. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;**364**:11-21.

29 . Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 2004;**351**:543-51.

30.Galinier M. Traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque systolique chronique. La revue du praticien vol. 60, 20 septembre 2010.

31 . Swedberg K, Komajda M, Bôhm M. Ivabradine and outomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2010;**376**:875-85.

32.The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336: 525-533.

33 ; Rahimtoola SH. Digitalis therapy for patients in clinical heart failure. Circulation 2004;109:2942-6.

34 ; Tailor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 2004; 351: 2049-57.

35 . Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effects of n-3 poly unsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. Lancet 2008;**372**:1223-30.

36. B.Vergès .Mécanismes possibles des effets bénéfiques cardiovasculaires des inhibiteurs SGLT2Possible mechanisms of cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitorsArchives of Cardiovascular Diseases SupplementsVolume 11, Supplement 4, December 2019, Pages S18-S22

37. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. 2020 Sep 19;396(10254):819-829.

38 .Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure [published online ahead of print, 2020 Aug 29]. N Engl J Med.
2020;10.1056/NEJMoa2022190.

39 . Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics [published online ahead of print, 2020 Aug 30]. Nephrol Dial Transplant. 2020;gfaa234.

40. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2020;382:1883-1893.

41. Teerlink JR et al. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. N Engl J Med 2020 Nov 13

42. M. Galinier, R. Itier, P. Fournier, C. Delmas, C. Biendelpicquet, O. Lairez, J. Roncalli. Quoi de neuf en insuffisance cardiaque? réalités Cardiologiques – n° 357_Novembre 2020

43. Hagengaard L, Søgaard P, Espersen M et al. Association between serum potassium levels and short-term mortality in patients with atrial fibrillation or flutter co-treated with diuretics and rate- or rhythm-controlling drugs. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2020;6:137-144.

44. Packer DL, Mark DB, Robb RA et al. CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. JAMA, 2019; 321:1261-1274.

45. C. LAMBERT Traiter la carence martiale du patient insuffisant cardiaque Cardiologie pratique 15 MAI 2019

46. Lewis GD et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial JAMA 2017 ; 317 : 1958.

47 . Anker SD et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency N Eng J Med 2009 ; 361 : 2436.

48. Ponikovski P et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency Eur Heart J 2015 ; 36 : 657.

49. Van Veldhuisen DJ et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency Circulation 2017 ; 136 : 1374.

50. Lung B, Armoiry X, Vahanian A et al. on behalf of the MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. Eur J Heart Fail, 2019;21:1619-1627.

51. Enriquez-Sarano M, Michelena HI, Grigioni F. Treatment of functional mitral regurgitation. Circulation, 2019; 139:2289-2291

52. Tozzi P. The future of functional mitral regurgitation treatment. Eur Heart J, 2019;40:2215-2217.

53. Kagiyama N, Mondillo S, Yoshida K et al. Subtypes od atrial functional motral regurgitation: imaging insights into their mechanisms and therapeutic implications. JACC Cardiovasc Imaging, 2020;13:820-835.

54. Nickenig G, Weber M, Lurz P et al. Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study. Lancet, 2019;394:2002-2011.

55. Gibelin P. Insuffisance cardiaque chronique, cardiomyopathies. Du diagnostic à la prise en charge. Paris: Lavoisier; 2015.

56. Ambrosi AP, Cerbin CP, Devore AD. Aerobic exercise training and general health status in ambulatory heart failure patients with a reduced ejection fraction-finding from the heart failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-action) trial. Am HeartJ 2017;186:130-8.

57 . Michèle DEKER Nouvelles approches pharmacologiques dans l'insuffisance cardiaque cardiologie pratique 15 MAR 2017

58 . C. SZYMANSKI Insuffisance cardiaque systolique : les clés de la prise en charge cardiologie pratique . 14 DÉC 2016

59. Lueder TG von, Sangaralingham SJ, Wang BH, Kompa AR, Atar D, Burnett JC, et al. Renin-Angiotensin Blockade Combined With Natriuretic Peptide System Augmentation.

Circ Heart Fail. 1 mai 2013;6(3):594-605.

65. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et coll. Angiotensinneprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993-1004 11.

60 . D. LOGEART Insuffisance cardiaque - PARADIGM-HF : une nouveauté thérapeutique majeure cardiologie pratique 30 SEP 2014

61. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. N. Engl. J. Med.2019 Feb 15

62 . Laurin, Clément Ventricular remodeling in patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction treated by Sacubitril-Valsartan (2018-10-09) / Universite de Rennes 1

63 . Duk-Hyun Kang ,Sung-Ji Park, Sung-Hee Shin, Geu-Ru Hong,Sahmin Lee,Min-Seok Kim,Sung-Cheol Yun,Jong-Min Song,Seung-Woo Park,Jae-Joong Kim Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation PRIME StudyCirculation. 2019;139:1354-1365

64. RxTx. Heart failure. Date de révision par les pairs: février 2016. Date de révision: décembre 2017. Association des pharmaciens du Canada.

65 . Desai AS, Solomon S, Claggett B, et coll. Factors Associated With Noncompletion During the Run-In Period Before Randomization and Influence on the Estimated Benefit of LCZ696 in the PARADIGM-HF Trial. Circ Heart Fail 2016;9

66. Senni M, McMurray JJ, Wachter R, et coll. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. Eur J Heart Fail 2016;18:1193-202 .

67. De Groote P et al. Long-term functional and clinical follow-up of patients with heart failure with recovered left ventricular ejection fraction after betablocker therapy. Circ Heart Fail 2014 ; 7 : 434-9

68. Basuray A, Fang JC. Heart failure with a better ejection fraction: Why should we care? Circ Heart Fail 2016 ; 9

69. S. Solomon et al Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction N Engl J Med 2019;381:1609-1620.

70 . R .wachter et al angiotensin receptor neprilysin inhibitor versus individualized blockade :design an rationale of the PARALLAX trial.ESC heart failure .2020 Jun.