

**Université de POITIERS**

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNEE 2020**

**Thèse n°**

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement  
le 4 Novembre 2020 à POITIERS  
par Monsieur BOUHARD Romain  
17 Mars 1995

Insuffisance cardiaque : stratégies thérapeutiques et utilisation du Burinex dans  
les stades les plus avancés au CHU de Poitiers

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur CARATO Pascal

Membres : Monsieur SARROUILHE Denis, Professeur des universités  
Monsieur GREGOIRE Nicolas, Docteur en pharmacie et maître de  
conférence  
Monsieur PREVOST Alain, Docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur SARROUILHE Denis

## PHARMACIE

### Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

### Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)

- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

### Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

### A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

### Enseignants d'anglais

- DEBAIL Didier

**A Monsieur le Professeur Pascal CARATO,**

Professeur des Universités.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Je me souviendrai de la qualité de l'enseignement théorique que vous m'avez prodigué pendant mes années d'études.

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

**A Monsieur le Professeur Denis SARROUILHE,**

Professeur des Universités.

Je vous remercie d'avoir accepté la direction de cette thèse, pour votre aide à chaque étape de la réalisation de ce travail et pour la qualité de vos enseignements tout au long de mes études.

J'ai apprécié, malgré les événements du début de l'année, votre disponibilité, votre gentillesse et votre écoute.

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

**A Monsieur le docteur Nicolas GREGOIRE,**

Maître de conférence.

Docteur en Pharmacie.

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

**A Monsieur le docteur Alain PREVOST,**

Docteur en pharmacie.

Je te remercie de tous tes conseils durant ma formation et de ta participation amical dans ce jury.

**A Madame le Docteur Fabienne BELLARBRE,**

Médecin en cardio-gériatre au CHU de Poitiers.

Je vous remercie de votre aide précieuse sur ce travail en m'ayant communiqué les dossiers personnels de vos patients.

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

**A Monsieur Hubert GRUEL VILLENEUVE,**

Pharmacien titulaire.

Maître de stage.

Je vous remercie d'avoir été le premier à m'accorder votre confiance et me faire découvrir ce métier en profondeur.

J'ai été ravi d'effectuer mes stages de deuxième, troisième et quatrième année dans votre officine.

Les deux étés travaillés avec votre équipe dans une ambiance toujours sympathique m'ont beaucoup apporté.

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

**A Madame Marie DUMONT et son équipe,**

Pharmacien titulaire.

Maître de stage.

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordé en acceptant de devenir mon maître de stage pendant six mois et pour le partage de vos connaissances qui me serviront pour la suite de ma carrière.

Merci à toute l'équipe de la pharmacie DUMONT pour sa bonne humeur et sa gentillesse à mon égard. Au plaisir de vous revoir par la suite !

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

**A ma famille proche,**

Je vous remercie d'avoir toujours été présent et de m'avoir accompagné dans les bons comme les mauvais moments. Votre soutien et vos encouragements indéfectibles durant ces années ont été très important.

Merci pour tout ce que vous avez fait.

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b>	P.18
<b>PARTIE I : L'INSUFFISANCE CARDIAQUE</b>	
<b>1. Rappels anatomique et physiologique du cœur</b>	P.19
<b>1.1. Anatomie cardiaque</b>	P.19
<b>1.2. L'automatisme cardiaque</b>	P.20
<b>1.3. Le cycle cardiaque</b>	P.21
<b>2. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque</b>	P.24
<b>2.1. Définition</b>	P.24
<b>2.2. Épidémiologie</b>	P.25
2.2.1. Incidence et prévalence	P.25
2.2.2. Mortalité	P.25
2.2.3. Impact économique	P.27
2.2.4. Amélioration des soins	P.28
<b>2.3. L'insuffisance ventriculaire gauche</b>	P.29
2.3.1. Étiologie	P.29
2.3.2. Signes cliniques	P.29
<b>2.4. L'insuffisance ventriculaire droite</b>	P.30
2.4.1. Étiologie	P.30
2.4.2. Signes cliniques	P.31
<b>2.5. Insuffisance cardiaque aigüe et chronique</b>	P.32
2.5.1. Insuffisance cardiaque aigüe	P.32
2.5.2. Insuffisance cardiaque chronique	P.32
<b>2.6. Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée, moyenne et réduite</b>	P.33
<b>2.7. Les différents stades de l'insuffisance cardiaque</b>	P.34
<b>2.8. Diagnostic et aspects cliniques</b>	P.35
<b>2.9. Examens pour le diagnostic</b>	P.35
2.9.1. Examen clinique	P.35
2.9.2. Radiographie pulmonaire	P.35
2.9.3. ECG	P.37
2.9.4. L'échographie cardiaque	P.37
2.9.5. Bilan biologique	P.37

## **PARTIE II : TRAITEMENTS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE**

<b>1. But du traitement</b>	P.39
<b>2. Stratégies thérapeutiques</b>	P.40
<b>3. Traitements médicamenteux</b>	P.41
<b>3.1. Diurétiques</b>	P.41
3.1.1. Physiologie rénale	P.41
3.1.1.1. La filtration glomérulaire	P.42
3.1.1.2. Le tube contourné proximal	P.43
3.1.1.3. L'anse de Henlé	P.44
3.1.1.4. Le tube contourné distal	P.44
3.1.1.5. Le tube collecteur	P.44
3.1.1.6. L'appareil juxta-glomérulaire	P.46
3.1.2. Généralités sur les diurétiques	P.46
3.1.3. Mode d'action	P.46
3.1.4. Les différentes classes de diurétiques et leur caractéristiques pharmacologiques	P.49
3.1.4.1. Diurétiques de l'anse	P.49
3.1.4.1.1. Structure chimique	P.49
3.1.4.1.2. Caractéristiques pharmacologiques	P.50
3.1.4.2. Diurétiques thiazidiques	P.50
3.1.4.2.1. Structure chimique	P.51
3.1.4.2.2. Caractéristiques pharmacologiques	P.51
3.1.4.3. Diurétiques épargneurs de potassium	P.52
3.1.4.3.1. Structure chimique	P.52
3.1.4.3.2. Caractéristiques pharmacologiques	P.53
3.1.4.4. Autres	P.54
3.1.5. Indications	P.55
3.1.5.1. Hypertension artérielle	P.55
3.1.5.2. L'insuffisance cardiaque	P.55
3.1.5.3. Rétention hydrosodée d'origine rénale	P.56
3.1.5.4. Décompensation oedémato-ascitique des cirrhoses	P.56
3.1.5.5. Indications particulières	P.56
3.1.5.6. Effets indésirables	P.57
3.1.5.7. Interactions médicamenteuses	P.57
<b>3.2. Bêta-bloquants</b>	P.58
3.2.1. Mécanisme d'action	P.58
3.2.2. Pharmacocinétique	P.59
3.2.3. Indications	P.60
3.2.4. Effets indésirables et contre-indications	P.62
3.2.5. Interactions	P.62

<b>3.3.</b>	<b>Inhibiteur de l'enzyme de conversion</b>	P.63
3.3.1.	Mécanisme d'action	P.63
3.3.2.	Pharmacocinétique	P.64
3.3.3.	Indications	P.64
3.3.4.	Effets indésirables et contre-indications	P.64
3.3.5.	Interactions	P.65
3.3.6.	Précautions d'emploi	P.65
<b>3.4.</b>	<b>Les antagonistes de l'angiotensine II</b>	P.66
3.4.1.	Mécanisme d'action	P.66
3.4.2.	Pharmacocinétique	P.67
3.4.3.	Indications	P.67
3.4.4.	Effets indésirables et contre-indications	P.67
3.4.5.	Interactions	P.67
<b>3.5.</b>	<b>Hétérosides cardiotoniques</b>	P.68
3.5.1.	Structure chimique	P.68
3.5.2.	Mécanisme d'action	P.68
3.5.3.	Pharmacocinétique	P.68
3.5.4.	Indications	P.68
3.5.5.	Effets indésirables et contre-indications	P.69
3.5.6.	Interactions	P.69
<b>4.</b>	<b>Prise en charge des différentes insuffisances cardiaques</b>	P.70
<b>4.1.</b>	<b>Traitements pour l'insuffisance cardiaque à fonction d'éjection préservé</b>	P.70
<b>4.2.</b>	<b>Traitements pour l'insuffisance cardiaque à fonction d'éjection réduite</b>	P.71
<b>5.</b>	<b>Traitements non médicamenteux</b>	P.75
<b>5.1.</b>	<b>Règles hygiéno diététique</b>	P.75
<b>5.2.</b>	<b>Traitements chirurgicaux</b>	P.79
5.2.1.	La resynchronisation cardiaque	P.79
5.2.2.	La chirurgie de valve	P.80
5.2.3.	Le défibrillateur implantable	P.80
5.2.4.	La transplantation cardiaque	P.81
5.2.5.	L'assistance respiratoire	P.82
<b>6.</b>	<b>Thérapeutiques d'avenir</b>	P.84
<b>6.1.</b>	<b>Le cœur artificielle</b>	P.84
<b>6.2.</b>	<b>Thérapie génique</b>	P.85
<b>6.3.</b>	<b>Thérapie cellulaire</b>	P.86
<b>6.4.</b>	<b>Une nouvelle molécule</b>	P.87

<b>PARTIE III : LA STRATÉGIE AVEC LE BURINEX</b>	
1. Le Burinex	P.89
1.1. Présentation	P.89
1.2. Comparaison avec le furosémide	P.89
2. La stratégie du Dr Fabienne BELLARBRE	P.90
3. Études	P.90
3.1. Matériel et méthode	P.91
3.2. Résultats	P.92
3.3. Discussions	P.92
<b>CONCLUSIONS</b>	P.94
<b>ANNEXE</b>	P.95
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	P.96

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

ADH : Hormone Anti-Diurétique  
BAV : Bloc Atrio Ventriculaire  
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire  
ETP : Education Thérapeutique du Patient  
FE : Fraction d'Ejection  
FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche  
IDM : Infarctus Du Myocarde  
ICA : Insuffisance Cardiaque Aigüe  
ICC : Insuffisance Cardiaque Chronique  
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion  
ICpFE : Insuffisance Cardiaque avec FE préservée  
ICrFE : Insuffisance Cardiaque avec FE réduite  
IVD : Insuffisance Ventriculaire Droite  
IVG : Insuffisance Ventriculaire Gauche  
OMI : Œdème des Membres Inférieurs  
SRAA : Rénine Angiotensine Aldostérone

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Coupe anatomique du cœur	P.20
Figure 2 : Schéma de l'excitation cardiaque	P.21
Figure 3 : Schéma de la circulation cardiaque	P.23
Figure 4 : Évolution des taux de mortalité par insuffisance cardiaque survenue avant 65 ans et à partir de 65 ans selon le sexe en France entre 2000 et 2010	P.28
Figure 5 : Radiographies pulmonaire	P.35
Figure 6 : Diagnostic selon valeurs du BNP et NT-proBNP	P.37
Figure 7 : Stratégies thérapeutique de l'insuffisance cardiaque en fonction du stade de la classification NYHA	P.40
Figure 8 : Schéma général de la fonction tubulaire	P.45
Figure 9 : Schéma des différentes sites d'action des diurétiques	P.47
Figure 10 : Schéma montrant le mode d'action des IEC	P.63
Figure 11 : Arbre décisionnel de prise en charge de l'insuffisance cardiaque en fonction de la FEVG	P.71
Figure 12 : Stimulateur double chambre d'après le magazine sciences et avenir	P.80
Figure 13 : Système HEART MATE III. Vue globale avec connexion externe	P.83
Figure 14 : Système CARDIOWEST. Vue globale avec connexion externe	P.83
Figure 15 : Fonctionnement du cœur artificiel d'après la société CARMAT	P.84
Figure 16 : Pharmacodynamie du sacubitril et conséquences physiologiques	P.87
Figure 17 : Les trois formes disponibles du Burinex sur le marché	P.89
Figure 18 : Répartition des âges lors du diagnostic et des sexes de l'échantillon	P.92

Les figures n°2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 13, 14, 15 sont utilisées avec l'autorisation écrite de l'éditeur de la source

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en France entre 2002 et 2008	P.27
Tableau 2 : Taux annuels standardisés de mortalité pour insuffisance cardiaque en France entre 2000 et 2010	P.28
Tableau 3 : Classification NYHA	P.34
Tableau 4 : Classification ACC/AHA	P.34
Tableau 5 : Paramètre cinétique de certains diurétiques d'après le Moniteur internat 4ème édition	P.48
Tableau 6 : Résumé des effets en cas de stimulation des récepteurs bêta et alpha	P.59
Tableau 7 : Stimulation des récepteurs de l'angiotensine II et conséquences de cette stimulation	P.66
Tableau 8 : Listes des aliments contenant un fort taux de sodium	
Tableau 9 : Résumé des résultats de l'enquête d'après les informations de l'annexe 1	P.92

Les tableaux n°1 et 2 sont utilisées avec l'autorisation écrite de l'éditeur de la source

# INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires sont des maladies non transmissibles mais pourtant très présentes dans le monde.

Nous estimons à environ 17,3 millions le nombre de décès imputables à ces maladies en 2013. Par ailleurs en France, il y aurait un million d'insuffisants cardiaques dont 500 000 graves. L'insuffisance cardiaque est en passe de devenir la maladie cardiovasculaire la plus fréquente en France avec près de 120 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année (1).

Ces chiffres témoignent de l'importance des enjeux, en termes de santé publique, de la prise en charge de ces maladies cardiovasculaires.

Dans un premier temps, nous présenterons l'insuffisance cardiaque dans son ensemble en détaillant l'anatomie cardiaque ainsi que la physiologie de cet organe complexe avec les différents aspects que peut prendre cette pathologie. De plus, nous verrons son impact épidémiologique avec tout ce que cela implique en terme d'incidence, de mortalité et d'économie. Cela sera aussi l'occasion de voir les différents examens réalisés pour le diagnostic de cette maladie.

Dans une deuxième partie, nous aborderons la prise en charge de cette pathologie avec les différents stratégies existantes en fonction du stade de cette maladie. Nous détaillerons l'ensemble des traitements intervenants dans cette prise en charge en étudiant les différentes familles de molécules utilisées et nous verrons qu'il existe aussi des traitements non médicamenteux quel que soit le stade de la pathologie. Nous allons aussi voir les thérapeutiques d'avenir dans cette pathologie qui prend de plus en plus d'importance dans notre société vieillissante.

Enfin, par le biais de mon stage hospitalier au CHU de Poitiers lors de ma cinquième année de pharmacie, j'ai pu observer une stratégie utilisée par la docteur BELLARBRE exerçant en qualité de cardio-gériatre dans cet hôpital. Cela sera pour moi l'occasion de vous la présenter et d'étudier son efficacité par rapport aux autres stratégies utilisant le furosémide.

## **PARTIE I : L'INSUFFISANCE CARDIAQUE**

### **1. Rappel anatomique et physiologique du cœur**

#### **1.1. Anatomie cardiaque :**

Le cœur est le moteur (pompe) du système circulatoire. Il permet de distribuer le sang dans la grande et la petite circulation sanguine à travers des artères et des veines. C'est un muscle creux qui pèse, chez l'adulte, environ 300 grammes. Son rôle est de perfuser l'ensemble des organes du corps humain en sang riche en oxygène (O<sub>2</sub>) et d'assurer un retour du sang des organes vers les poumons afin d'éliminer le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) produit et de le recharger en O<sub>2</sub>.

C'est un organe fibro-musculaire asymétrique recouvert de plusieurs couches qui sont de l'extérieur vers l'intérieur : le péricarde fibreux, le péricarde séreux, le myocarde et l'endocarde. Il est situé dans la cavité thoracique au niveau du médiastin moyen, à gauche du bord droit du sternum et il repose sur le diaphragme.

Il est rougeâtre avec quelques formes graisseuses. Sa forme est conique à base postérieure et à apex antéro-gauche. Il possède 3 faces : diaphragmatique inférieure, sterno-costal antérieur et pulmonaire. Sa consistance est molle/dépressive au niveau des atriums et ferme/résistante au niveau des ventricules.

Il se compose des cavités suivantes :

- les cavités cardiaques droites qui recueillent le sang hypo-oxygéné des veines caves et du sinus coronaire et l'expulsent dans le tronc pulmonaire. Ce sont l'atrium droit et le ventricule droit présentant un ostium atrio-ventriculaire pourvu de la valve tricuspide et un ostium pulmonaire pourvu de la sigmoïde pulmonaire.
- les cavités cardiaques gauches qui recueillent le sang hyperoxygéné des veines pulmonaires et l'expulsent dans l'aorte. Ce sont l'atrium gauche et le ventricule gauche présentant un ostium atrio-ventriculaire pourvu de la valve mitrale et un ostium de l'aorte pourvu de la sigmoïde aortique.

L'atrium droit va recevoir le sang désoxygéné par les veines caves inférieure et supérieure ainsi que par le sinus coronaire. Celui-ci va être éjecté dans la petite circulation par le ventricule droit à partir du tronc pulmonaire. Par la suite, l'atrium gauche recevra le sang qui a été oxygéné par les poumons par les 4 veines pulmonaires et le ventricule gauche aura le rôle de l'expulser dans la grande circulation par l'aorte (2).

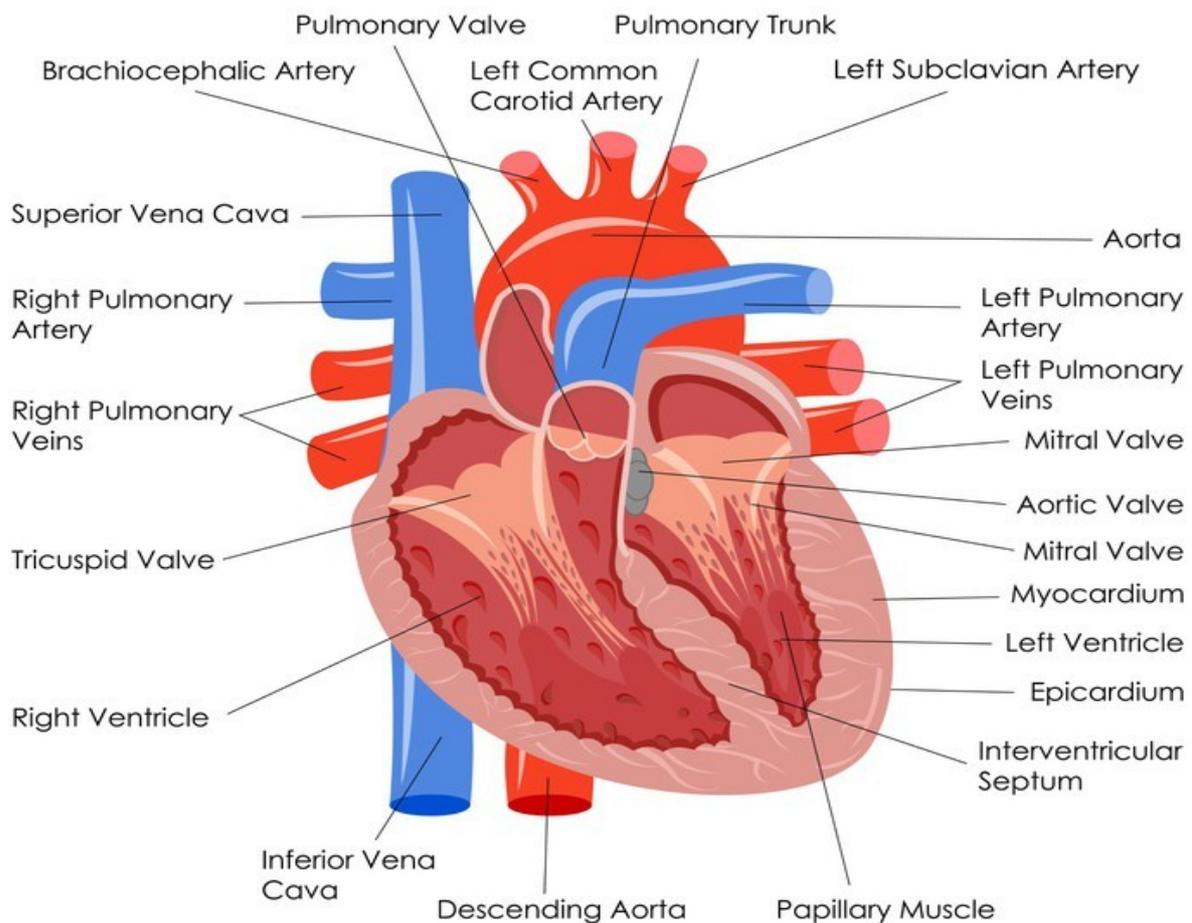


Figure 1 : Coupe anatomique du cœur (3)

## 1.2. L'automatisme cardiaque :

Le cœur est innervé par le système nerveux autonome ce qui permet une adaptation du cœur à des demandes variables de l'organisme. Toutefois, sa capacité de contraction est intrinsèque, elle repose sur des influx nerveux provenant du tissu cardionecteur.

Le tissu cardionecteur peut être subdivisé en deux parties :

- 1- le tissu nodal composé du nœud sinusal + nœud atrio-ventriculaire
- 2- le tissu de conduction

L'automatisme cardiaque se réalise grâce aux cellules cardionectrices qui génèrent et propagent l'influx nerveux et les cardiomyocytes qui vont permettre l'action mécanique (contraction cardiaque).

A partir du nœud sinusal (= pacemaker physiologique), la fréquence physiologique chez un homme, en bonne santé, pesant 70 Kg est de 70 bpm (pour un sportif de haut niveau, cette fréquence peut atteindre 30 bpm).

*Remarque : toutes les parties du cœur sont douées d'automatisme et peuvent ainsi générer une fréquence et un rythme.*

L'automatisme commence au niveau du nœud sinusal, il se propage ensuite de l'atrium droit vers l'atrium gauche par des jonctions gap reliant les cardiomyocytes puis vers le nœud atrio-ventriculaire par les faisceaux inter-nodaux : les atrias sont donc excités en premier.

La propagation de l'excitation entre les deux nœuds prend de l'ordre de 0,04 seconde.

Pendant ce délai, les deux atrias sont excités et se contractent. Lorsque l'excitation arrive au niveau du nœud atrio-ventriculaire, la propagation est stoppée pendant 0,1 sec ce qui permet aux atrias d'achever leur contraction.

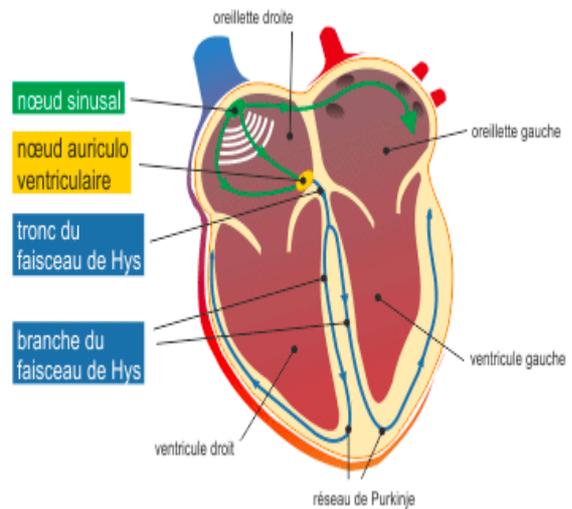


Figure 2 : Schéma de l'excitation cardiaque (4)

L'excitation se propage ensuite le long du faisceau de His et de ses deux branches dans le septum interventriculaire pour exciter les apex ventriculaires. Celle-ci se poursuit le long du réseau de Purkinje dans les parois ventriculaires pour aller jusqu'à la base des ventricules qui est à son tour excitée. Pendant ce temps, les atrias ne sont plus excités : il y a un décalage entre la contraction atriale et la contraction ventriculaire.

Entre le moment où l'excitation est née dans le nœud sinusal et le moment où les dernières cellules ventriculaires ont été excitées, il s'est écoulé 0,22 seconde.

### 1.3. Le cycle cardiaque :

Pour que le cœur fonctionne normalement, il faut un apport continu de sang au myocarde et adapté aux besoins. Il est nécessaire que les valves tricuspide et mitrale ainsi que pulmonaire et aortique remplissent parfaitement leur fonction de valves anti-reflux.

Le cycle cardiaque est une répétition de phases successives de relâchement (la diastole) et de contraction (la systole).

Ainsi, les différentes étapes du fonctionnement normal d'un cœur commençant à la mésodiastole (milieu de la diastole) sont les suivantes :

1) La télédiastole :

Elle correspond à la fin de la diastole. Les valves atrio-ventriculaires s'ouvrent dû à la dépression intraventriculaire créée par la relaxation des ventricules (la pression est proche de 0 mmHg). Le sang des atrias va ainsi s'écouler passivement dans les ventricules.

2) La systole atriale :

Les atrias se contractent et propulsent le reste de sang qu'elles contiennent dans les ventricules.

3) La systole ventriculaire :

Au début de la contraction ventriculaire, les valves se ferment, les ventricules sont ainsi isolés et commencent à se contracter ce qui provoque le premier bruit du coeur. La pression va augmenter rapidement sans faire varier le volume, jusqu'à ce que la pression du ventricule droit soit égale à la pression diastolique dans l'artère pulmonaire (10 mmHg) et que celle du ventricule gauche soit égale à la pression diastolique de l'aorte (80 mmHg).

Lorsque ces dernières pressions sont dépassées, il se produit alors une ouverture des valves sigmoïdes et l'expulsion du sang hors des ventricules. Ce volume de sang éjecté à chaque contraction ventriculaire est appelé volume d'éjection systolique (VES) qui constitue une partie de la fraction d'éjection (FE). Il est de l'ordre de 70 à 90 ml. Le résidu post-systolique appelé aussi volume télésystolique (VTS) constitue un volume de réserve utilisable pour augmenter le volume d'éjection suivant.

4) La protodiastole :

Elle correspond au début de la diastole. Elle se déroule juste après la fermeture des valves sigmoïdes, le sang ne peut plus rentrer ou sortir dans les ventricules où la pression chute rapidement ce qui provoque le deuxième bruit du cœur. Cette période s'arrête avec l'augmentation de la pression intra-atriale qui permet l'ouverture des valves atrio-ventriculaires : on revient ainsi au point de départ et un nouveau cycle cardiaque peut débuter.

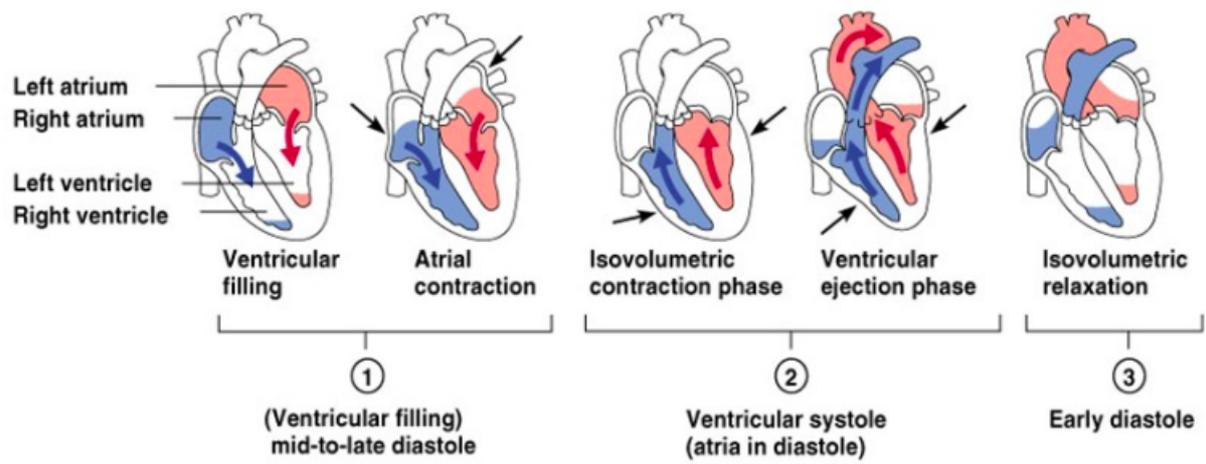


Figure 3 : Schéma de la circulation cardiaque (4)

Le débit cardiaque correspond au volume de sang propulsé dans l'aorte par le ventricule gauche en 1 minute.

Il s'exprime de la façon suivante :

Débit cardiaque = Volume d'éjection systolique X Fréquence cardiaque

## **2. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque**

### **2.1. Définition :**

Selon l'OMS, l'insuffisance cardiaque est un état physiopathologique dans lequel une défaillance de la fonction systolique du myocarde le rend incapable d'assurer un débit sanguin compatible avec les demandes des tissus à fonction métabolique de l'organisme. Plus simplement, l'insuffisance cardiaque est un état pathologique indiquant que la pompe cardiaque n'est plus capable d'assurer dans des conditions normales un débit sanguin suffisant pour satisfaire besoins fonctionnels et métaboliques des différents organes.

C'est une affection extrêmement fréquente chez la personne âgée qui touche plus les hommes que les femmes.

La mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est très importante, elle sert de repère pour détecter une insuffisance cardiaque. Plusieurs types de patients souffrant d'IC peuvent être distingués, de ceux ayant une FEVG normale ( $\geq 50\%$ ) à ceux dont la FEVG est réduite ( $<40\%$ ) ou bien ceux se situant dans la fourchette de 40 à 49% qui représentent ce qu'on appelle une « zone grise ». Cette différenciation des patients insuffisants cardiaques basée sur la FEVG est importante de par les différentes étiologies, données démographiques, comorbidités et réponses aux thérapies sous-jacentes.

La Société Européenne de Cardiologie (5) nous dit que l'IC repose sur 3 critères :

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

NB : Les deux premiers critères doivent être obligatoirement présents pour en faire le diagnostic.

## **2.2. Épidémiologie :**

C'est une affection très fréquente et l'une des principales causes de mortalité et de morbidité dans le monde entraînant des coûts importants dans les soins de santé. C'est pour cela qu'elle est devenue aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique en France et dans le monde.

Ce syndrome est souvent comparé à un iceberg car une grande partie des cas d'insuffisance cardiaque ne sont pas détectés et les personnes présentant une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique sont susceptibles de la développer.

### **2.2.1. Incidence et prévalence :**

Malgré le fait que les estimations de l'incidence de l'insuffisance cardiaque dans la population mondiale sont rares et peu fiables, les études menées dans les pays développés montrent une stabilité voire une réduction possible. Cela est dû à une meilleure prévention primaire des maladies cardiovasculaires et une amélioration des traitements.

En général, l'incidence mondiale de l'insuffisance cardiaque varie de 100 à 900 cas pour 100 000 personnes-années selon les critères diagnostiques utilisés et la population étudiée.

La prévalence augmente avec l'âge et elle est plus importante dans les pays industrialisés dû au fait du vieillissement de la population et d'une meilleure prise en charge des cardiopathies ischémiques. L'estimation la plus souvent mentionnée est de 2 % pour la population adulte et elle va même atteindre les 5 à 9 % chez les plus de 65 ans. L'âge moyen de la population des insuffisants cardiaques est de 74 ans (1).

Concernant la France, il y aurait un million d'insuffisants cardiaques dont 500 000 graves. L'insuffisance cardiaque est en passe de devenir la maladie cardiovasculaire la plus fréquente en France avec près de 120 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année (6).

### **2.2.2. Mortalité :**

L'insuffisance cardiaque étant considéré comme un stade intermédiaire d'une affection sous-jacente, il est compliqué d'estimer le nombre de décès estimable seulement à cette pathologie.

Une étude sur la charge mondiale de morbidité a montré qu'environ 17,3 millions de personnes sont décédées de causes cardiovasculaires en 2013, ce qui représente une augmentation de 41% par rapport au nombre de décès attribués aux maladies cardiovasculaires en 1990 (7).

L'insuffisance cardiaque reste de mauvais pronostic malgré l'amélioration de la prise en charge thérapeutique. On considère dans les formes graves (stade III et IV) que la moitié des patients décède dans les 4 ans suivant le diagnostic.

En 2010, 21 187 décès ont été recensés en France pour lesquels l'insuffisance cardiaque était notifiée en tant que cause initiale sur le certificat de décès. Si on tient compte de l'insuffisance cardiaque en cause associée, le chiffre s'élève alors à 72 809 décès (1).

### 2.2.3. Impact économique :

C'est un réel problème de santé publique avec une prévalence dans le monde supérieur à 37,7 millions et en croissance constante. En 2012 aux États Unis les coûts médicaux totaux pour l'insuffisance cardiaque étaient de 20,9 milliards de dollars et devraient atteindre les 53,1 milliards d'ici 2030 (6).

Selon l'assurance maladie, pour la France les coûts liés à l'insuffisance cardiaque aiguë sont estimés à 0,9% des dépenses totales de santé correspondant à un montant de 1,432 milliard d'Euros répartis comme suit :

- 326 millions d'euros pour les soins de ville (23%)
- 1 098 millions d'euros pour les dépenses hospitalières (77%)
- 8 millions d'euros pour les prestations en espèces (indemnités journalières maladie, AT/MP, maternité et invalidité) (0,06%)

Pour les dépenses remboursées (régime général + sections locales mutualistes), elles s'élèvent à 7 880 euros en moyenne par personne (8).

Pour l'insuffisance cardiaque chronique, cette somme s'élève à 1,339 milliard d'euros équivalent à 0,8% des dépenses totales de santé tous régimes confondus répartis comme suit :

- 1 126 millions d'euros pour les soins de ville (84%)
- 158 millions d'euros pour les dépenses hospitalières (12%)
- 55 millions d'euros pour les prestations en espèces (indemnités journalières maladie, AT/MP, maternité et invalidité) (4%)

Pour les dépenses remboursées (régime général + sections locales mutualistes), elles s'élèvent à 2 140 euros en moyenne par personne (9).

Entre 2012 et 2017 les dépenses attribuables à l'insuffisance cardiaque ont eu un taux de croissance annuel moyen de 3,66% pour l'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) et de 3,74% pour l'insuffisance cardiaque chronique (ICC). Concernant les dépenses annuelles remboursées par personne celle-ci ont eu une augmentation de 1,26 % pour l'ICA et 0,84% pour l'ICC (8, 9).

Ce coût important pour la collectivité est surtout dû au nombreuses ré-hospitalisations qui engendrent (selon les estimations) 85% des dépenses attribuables à l'insuffisance cardiaque nécessitant ainsi la mise en place d'une prévention tertiaire afin de les éviter.

Comme nous le montre le tableau 1 suivant, extrait de l'article « Taux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en 2008 et évolutions 2002-2008, France » de C. Perel et coll. paru dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire n°41 du 6 novembre 2012 (11), le nombre d'hospitalisations par an pour l'insuffisance cardiaque a connu une augmentation importante entre 2002 et 2008 et ne cesse d'augmenter d'année en année faisant croître les dépenses en santé malgré la baisse de la durée du séjour (10).

Tableau 1 : Patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en France entre 2002 et 2008

Année	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Variation 2002-2008	p <sup>§</sup>
Effectifs	129 594	130 673	131 741	139 927	141 968	142 914	148 292	+14,4%	
Taux bruts (/100 000 personnes)	210,4	210,6	210,8	222,3	223,9	224,1	231,2	+9,8%	
Taux standardisés (/100 000 personnes)	203,5	202,5	200,0	206,0	201,9	197,0	198,6	-2,5%	
Âge moyen (ans)	77,7	77,8	78,1	78,3	78,4	78,6	78,8	+1,4%	***
Létalité intra-hospitalière au cours du premier séjour (%)	8,9	9,0	8,3	8,2	7,6	7,5	7,5	-15,7%	***
Létalité dans les 7 premiers jours (%)	4,5	4,6	4,1	4,2	3,9	3,9	4,0	-11,1%	
Durée moyenne du premier séjour (jours)	10,7	10,6	10,6	10,4	10,2	10,1	9,9	-7,5%	***
Diagnostic associé de cardiopathie ischémique (%)	28,1	28,4	28,5	28,9	28,9	28,5	28,0	-	NS

§ Tendances 2002-2008 ; degré de signification : NS (non significatif) ; \*\*\* p<10<sup>-3</sup>  
 Champ : France entière, patients ayant eu au moins une hospitalisation complète pour insuffisance cardiaque.  
 Sources : Atih pour le PMSI-MCO, Insee pour les populations, exploitation InVS.

#### 2.2.4. Amélioration des soins :

Malgré un nombre de patients en hausse ainsi que des taux de mortalité élevés, les études montrent une amélioration des taux de survie grâce aux progrès des traitements dans les pays développés. De plus la diminution du tabagisme et une amélioration de la prise en charge de la pression artérielle a permis de diminuer les comorbidités améliorant ainsi la survie.

La Framingham Heart Study a signalé une baisse de la mortalité à 5 ans pour les hommes de 70% entre 1950 et 1969 à 59% entre 1990 et 1999 et pour les femmes une réduction de 57% à 45% pour les même périodes.

De même, dans le système hospitalier, la mortalité a diminué grâce à une meilleure connaissance et prise en charge de ces personnes. La qualité des soins cumulée avec des thérapies médicales fondées sur des preuves ont permis d'augmenter la survie des patients hospitalisés à haut risque.

*NB : La Framingham Heart Study est une étude américaine réalisée dans la ville de Framingham choisie pour sa représentativité de la population globale américaine et la proximité universitaire. Elle est une référence dans le milieu cardiovasculaire pour sa qualité, son champs d'étude et sa durée. Elle est à la base de la notion de facteurs de risque en cardiologie.*

En France, entre 2000 et 2010 l'InVS a observé une baisse de la mortalité par insuffisance cardiaque qu'elle en soit la cause initiale ou associée et cela quel que soit le sexe comme nous le montre le BEH N°21-22 du 8 juillet 2014 (11).

Tableau 2 : Taux annuels standardisés de mortalité pour insuffisance cardiaque en France entre 2000 et 2010

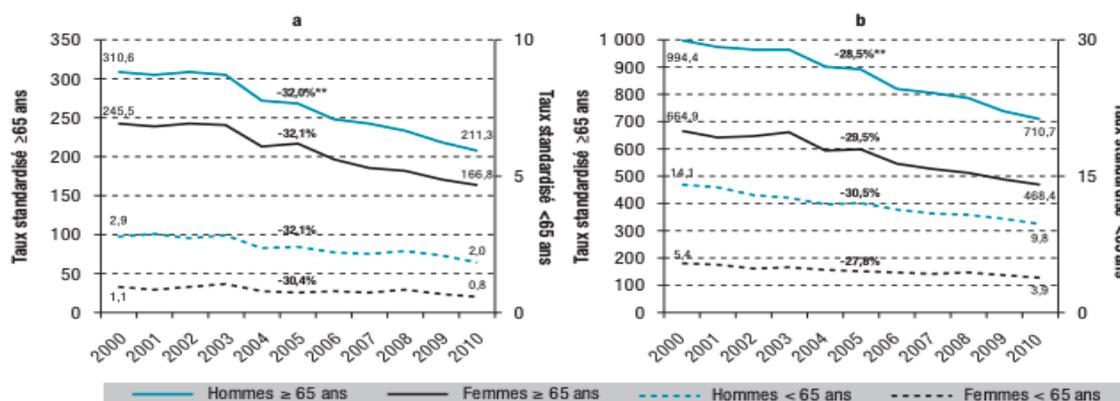
Années	Cause initiale			Causes multiples		
	Total <sup>a</sup>	Hommes	Femmes	Total <sup>a</sup>	Hommes	Femmes
2000	46,0	53,5	41,3	137,5	175,1	113,7
2001	45,1	52,7	40,5	133,3	171,4	109,6
2002	45,7	53,2	41,1	132,5	168,8	109,9
2003	45,5	52,7	41,1	133,9	168,5	112,5
2004	40,3	47,0	36,3	122,7	158,0	101,2
2005	40,6	46,5	36,9	123,1	156,6	102,4
2006	37,1	43,0	33,6	112,5	144,0	93,3
2007	35,8	42,3	31,9	109,4	141,4	90,2
2008	34,7	40,8	31,1	106,2	137,6	87,4
2009	32,7	38,3	29,4	101,0	129,6	83,8
2010	31,1	36,4	28,0	96,8	124,9	80,2
<b>Variation 2000-2010</b>	<b>-32,4%</b>	<b>-32,0%</b>	<b>-32,2%</b>	<b>-29,6%</b>	<b>-28,7%</b>	<b>-29,5%</b>

<sup>a</sup> Nombre de décès pour 100 000 habitants, standardisé sur l'âge selon la population française de 2006.

<sup>b</sup> Taux global standardisé sur l'âge et le sexe selon la population française de 2006.

Champ : France entière.

Cette diminution de la mortalité s'observe aussi par classe d'âge, en moyenne par an une diminution de 4% a été observée pour l'insuffisance cardiaque en cause initiale et de 3,5% en cause associée (ou multiples). Aucune différence n'a été démontrée concernant une diminution plus rapide selon le sexe.



\* Taux de mortalité pour 100 000 habitants, standardisé sur l'âge selon la population française de 2006.

\*\* Pourcentage de variation du taux de mortalité standardisé entre les années 2000 et 2010.

Figure 4 : Évolution des taux de mortalité par insuffisance cardiaque survenue avant 65 ans et à partir de 65 ans selon le sexe en France entre 2000 et 2010

## **2.3. L'insuffisance ventriculaire gauche (IVG) :**

Nous parlons d'IVG lorsque l'anomalie de l'insuffisance cardiaque atteint le ventricule gauche. Nous pouvons aussi parler d'insuffisance cardiaque gauche.

Sur le plan hémodynamique, l'insuffisance cardiaque gauche est la conséquence d'une altération de la contraction du ventricule gauche qui va se traduire par une augmentation des pressions de remplissage télédiastolique du ventricule gauche.

### **2.3.1. Étiologie :**

- **Hypertension :**

Elle doit être diagnostiquée précocement qu'elle soit primaire ou secondaire pour éviter l'IVG et les épisodes d'œdème aigu des poumons (OAP). Elle peut être associée à une insuffisance coronarienne.

- **Insuffisance coronarienne :**

Cela correspond à un angor ou un IDM. Il faut toujours rechercher les facteurs de risque (tabac, hypertension, diabète, obésité, sédentarité, âge). Un IDM important ou à répétition peut aboutir à une IVG.

- **Les valvulopathies :**

Elles vont se présenter sous diverses formes comme le rétrécissement aortique, l'insuffisance aortique, l'insuffisance mitrale ou bien le rétrécissement mitral.

- **Myocardites :**

Il peut s'agir d'une étiologie virale, d'une réaction allergique ou secondaire à un agent pharmacologique ou toxique. Elles sont d'apparition brutale dans leur étiologie virale.

- **Les cardiomyopathies :**

Les cardiomyopathies peuvent avoir une origine extrinsèque (secondaire à une pathologie extérieure au muscle cardiaque) ou intrinsèque (par atteinte primitive du muscle cardiaque).

Il en existe 4 grand groupes : les cardiomyopathie dilatées, hypertrophiques, restrictives et ventriculaires droite arythmogènes.

### **2.3.2. Signes cliniques :**

Le signe fonctionnel principal de l'IVG est la dyspnée (symptôme maître). Ceci s'explique par le fait d'une élévation de la pression de l'atrium gauche et des capillaires pulmonaires en amont du ventricule gauche. Si cette pression capillaire dépasse la pression oncotique, il se produit une expulsion de liquide en direction des poumons expliquant la dyspnée ou un tableau d'œdème aigu du poumon dans les cas les plus graves.

La diminution du débit cardiaque en aval du ventricule gauche peut entraîner divers symptômes tels qu'une asthénie, une insuffisance rénale, des troubles des fonctions cognitives, une hypotension, une défaillance multiviscérale...

A la radiographie pourra être observé : une cardiomégalie, des signes d'œdème pulmonaire, une dilatation des veines lobaires supérieures, une atteinte pleurale avec un épanchement plus ou moins abondant.

L'ECG pourra révéler une tachycardie sinusale, une hypertrophie ventriculaire gauche, une déviation axiale gauche, des troubles du rythme voire des extra systole ventriculaire, un bloc de branche gauche (trouble de la conduction cardiaque située sur une des branches du faisceau de His).

## **2.4. L'insuffisance ventriculaire droite (IVD) :**

Nous parlons d'IVD lorsque l'anomalie de l'insuffisance cardiaque atteint le ventricule droit. Elle possède une incidence équivalente à l'IVG (5 % de la population).

### **2.4.1. Étiologie :**

- IVD aiguë :

Elle va se manifester par une embolie pulmonaire où l'hypertension artérielle pulmonaire apparaîtra seulement si l'obstruction du réseau artériel pulmonaire dépasse 50% (sans pathologies cardio-pulmonaire préexistante).

Dans de plus rares cas nous observerons un état de mal asthmatique, un pneumothorax suffocant, des pneumopathies bilatérales aiguës.

Un IDM pourra provoquer une IVD aiguë en altérant la fonction du ventricule droit.

- Hypertension artérielle pulmonaire :

- L'IVG est la cause la plus fréquente de l'IVD. Il y a passage alors au stade de l'insuffisance cardiaque droite globale.
- Rétrécissement mitral serré après l'hypertension artérielle pulmonaire.
- Insuffisance mitrale (IM),
- Fibrillation atriale.
- Broncho-pneumopathie chronique obstructive.
- Hypertension artérielle pulmonaire primitive, ou secondaire à une bilharziose
- Embolie pulmonaire massive ou répétée

- Surcharge du volume

- Défaut de remplissage (péricardite constrictive)

### 2.4.2. Signes cliniques :

Les deux signes principaux sont l'hépatalgie d'effort et la dyspnée. La tachycardie est souvent présente.

L'hépatalgie d'effort est une pesanteur ressentie au niveau de l'hypochondre droit ou de l'épigastre qui va disparaître à l'arrêt de l'effort.

Un autre signe peut être présent : c'est le signe de Harzer que les médecins recherchent à la palpation sous le processus xiphoïde. Il se présente sous la forme d'une impulsion systolique montrant la dilatation du ventricule droit.

Dans l'IVD nous allons avoir :

- Une baisse du débit pulmonaire.
- Une augmentation des pressions du ventricule droit et de l'atrium droit.
- Une hyperpression veineuse et une baisse du débit cardiaque qui vont être responsables de plusieurs symptômes comme :
  - hépatomégalie, foie cardiaque avec cytolyse, cholestase ± insuffisance hépatocellulaire,
  - stase jugulaire avec turgescence jugulaire, stase rénale provoquant une rétention hydro-sodé dû à l'activation du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA)
  - augmentation de la pression hydrostatique avec œdèmes des membres inférieurs.

*NB : Il faut savoir que la plupart des signes d' IVG et d'IVD coexistent. Une insuffisance cardiaque qui associe ces signes est appelée : insuffisance cardiaque congestive. Elle est secondaire à une IVG évoluée.*

## **2.5. L'ICA et l'ICC :**

### **2.5.1. ICA:**

L'ICA est désignée habituellement par la survenue brutale d'une insuffisance cardiaque. Nous pouvons la rencontrer dans l'IDM ou bien encore dans l'insuffisance mitrale aiguë. Ce terme est aussi utilisé lors de la découverte d'une insuffisance cardiaque non connue auparavant.

L'ICA se distingue par une apparition rapide de symptômes ainsi que de signes secondaires à une dysfonction aiguë lors de laquelle les mécanismes d'adaptation n'ont pas le temps de se mettre en place (12).

Il peut aussi s'agir d'une situation de décompensation d'une ICC ou d'exacerbation. Cette situation se caractérise par des signes congestifs pulmonaires et/ou périphériques comme des œdèmes aigus pulmonaires et/ou œdèmes périphériques possiblement associé à des signes d'hypoperfusion périphérique.

Toutefois, le terme d'insuffisance cardiaque aiguë peut aussi s'appliquer à une insuffisance cardiaque hypertensive, à un œdème pulmonaire, à une insuffisance cardiaque à haut débit, et à une insuffisance cardiaque droite.

D'autres classifications de l'insuffisance cardiaque aiguë considérée comme un syndrome, sont utilisées en unité de soins coronaires ou de soins intensifs, elles permettent d'orienter vers un traitement ou sont utilisées dans des protocoles de recherche clinique (13).

### **2.5.2. ICC:**

Concernant l'ICC, il s'agit de la forme la plus fréquente de l'insuffisance cardiaque. Par rapport à l'ICA, elle désigne une situation stable dans laquelle le patient peut présenter ou non certains signes comme une dyspnée d'effort plus ou moins importante mais stable.

C'est un état de remodelage et modification des fibres musculaires du cœur sur le long terme. Elle survient généralement à la suite d'une pathologie initiale et à une modification lente sans aucun signe particulier. C'est bien souvent la conséquence de nombreuses maladies cardiovasculaires comme l'IDM en Europe (12).

La physiopathologie et la prise en charge thérapeutique de ces deux insuffisance cardiaques vont être différentes dû au fait que l'ICA est une vraie urgence cardiologique. Le but du traitement médicamenteux sera en urgence de stabiliser une décompensation puis de prévenir la survenue d'épisodes de décompensation ainsi que de réduire le nombre et la durée des hospitalisations (13).

## **2.6. Insuffisance cardiaque avec FE préservée, moyenne ou réduite:**

Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque avec FE préservée (ICpFE) est plus difficile que celui de l'insuffisance cardiaque avec FE réduite (ICrFE). Les patients atteints ICpFE n'ont pas leur ventricule gauche dilaté par contre l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche est augmentée. Ils peuvent aussi avoir une augmentation de la taille de l'atrium gauche dû à l'augmentation des pressions de remplissage. La plupart ont aussi des "preuves" d'une capacité d'aspiration ou de remplissage altérée du ventricule gauche, classées comme une dysfonction diastolique et ainsi comme cause probable de l'insuffisance cardiaque chez ces patients.

Cependant, la majorité des patients atteints d'ICrFE présentent une dysfonction diastolique et des anomalies subtiles de la fonction systolique ont été mises en évidence chez des patients atteints de ICpFE. D'où l'adoption du terme FEVG préservée ou réduite par rapport à «fonction systolique» préservée ou réduite.

Pour les patients se situant dans la zone grise, l'hypothèse est qu'ils présentent un dysfonctionnement systolique léger et des caractéristiques de dysfonctionnement diastolique.

L'ICpFE est définie par les quatre critères diagnostiques suivants :

- symptômes typiques d'insuffisance cardiaque (dyspnée, orthopnée, dyspnée paroxystique nocturne, fatigue, etc.).
- Signes typiques d'insuffisance cardiaque (œdèmes des membres inférieurs, turgescence jugulaire, reflux hépatojugulaire, râles pulmonaires, etc.).
- FEVG normale (> 50%) ou modérément diminuée (> 35-50%) avec un ventricule gauche non dilaté.
- Maladie cardiaque structurelle significative (hypertrophie ou élargissement de l'oreillette gauche) et/ou dysfonction diastolique.

Le syndrome d'ICpFE est un concept récent et encore insuffisamment étudié. Il s'agit d'un diagnostic difficile à établir en raison du manque de critères diagnostiques objectifs et spécifiques. A l'heure actuelle, aucune stratégie thérapeutique n'a montré de bénéfice sur la survie ou les réhospitalisations. La prise en charge de l'ICpFE réside donc dans le contrôle de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, la prise en charge des comorbidités, ainsi que l'utilisation de diurétiques en cas de congestion (14).

## 2.7. Les différents stades de l'insuffisance cardiaque :

Il y a deux classifications qui sont utilisées à l'hôpital pour établir le diagnostic :

- La New York Heart Association (NYHA)
- L'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)

<b>Tableau 3 : Classification NYHA</b>	
Stade I	Pas de limitation physique
Stade II	Légère limitation physique à l'effort (essoufflement, fatigue, palpitations)
Stade III	Limitation physique marquée. L'activité physique ordinaire provoque les symptômes du stade II
Stade IV	Incapable de mener une activité physique

<b>Tableau 4 : Classification ACC/AHA</b>	
Stade A	Haut risque d'insuffisance cardiaque mais sans symptômes, signes fonctionnels, anomalies structurelles
Stade B	Cardiopathie structurelle asymptomatique
Stade C	Cardiopathie structurelle symptomatique
Stade D	Cardiopathie structurelle symptomatique avancée réfractaire nécessitant des interventions spécialisées

## **2.8. Diagnostic et aspects clinique :**

Le diagnostic d'insuffisance cardiaque va reposer sur divers symptômes/signes devant faire penser à une insuffisance cardiaque tel que :

- des symptômes évocateurs : essoufflement au repos ou à l'effort, orthopnée, toux nocturne, fatigue, difficulté à réaliser les activités quotidiennes.
- des symptômes non spécifiques chez une personne âgée : confusion, troubles du comportement, asthénie, chute, perte d'autonomie, prise de poids rapide (œdème possible).
- des signes tels qu'une tachycardie, œdèmes périphériques, râles crépitants, hépatomégalie, dyspnée/polypnée.

La dyspnée étant le symptôme maître, elle devra être cotée selon la classification NYHA. En effet selon le degré de la dyspnée, cela aura des répercussions sur la vie du patient notamment son activité physique ce qui permettra de la répertorier dans une classe (15).

## **2.9. Examens pour le diagnostic :**

### **2.9.1. Examen clinique :**

Il y aura tout d'abord un examen clinique précédé d'un interrogatoire pour rechercher tous les signes d'orientation vers une origine cardiaque des symptômes. A ce stade, les données du patient seront connues en particulier son état général et les éléments en faveur d'une décompensation cardiaque afin de le prendre en charge correctement et dans les temps.

### **2.9.2. Radiographie pulmonaire :**

Elle est recommandée en première intention devant des signes de dyspnée afin de faire un diagnostic différentiel ou bien de rechercher des symptômes d'une insuffisance cardiaque. Cela va permettre d'avoir des informations sur le cœur et les poumons en regardant leur forme. L'aspect du cœur va permettre de reconnaître une cardiomégalie grâce à l'augmentation du rapport cardio-thoracique et l'aspect des poumons va permettre de juger de la présence ou non d'un œdème pulmonaire (figure 4).



Figure 5 : Radiographies pulmonaire (16, 17, 18)

### 2.9.3. ECG :

Il est également recommandé en première intention, il recherche une anomalie notamment trouble du rythme, troubles de la repolarisation, séquelle d'infarctus, hypertrophie ventriculaire gauche.

Il permet de déterminer l'activité électrique du cœur, son rythme et sa conduction.

### 2.9.4. L'échographie cardiaque :

C'est l'examen de référence dans le diagnostic et le suivi du patient. Cet examen permet de donner des informations immédiates sur le volume des cavités, leur épaisseur, ainsi que le fonctionnement des valves et des mouvements cardiaques systolique et diastolique.

Elle va permettre plusieurs mesures importantes :

- La FEVG : c'est la mesure la plus importante mais qui doit être prise dans son contexte clinique. Un épaissement de la paroi du ventricule gauche ou une régurgitation mitrale pourra faussement conserver une FEVG alors que le cœur est en souffrance.
- La relaxation du ventricule gauche. Son observation permet de définir le type d'insuffisance cardiaque, mais devra être confrontée sur plusieurs angles de vue et éventuellement confirmée par une imagerie par résonance magnétique (IRM) pour être concluante.

L'échographie cardiaque permet aussi de rechercher l'étiologie (cardiopathie ischémique, valvulopathies par exemple) et de mesurer la taille du ventricule et l'épaisseur de la paroi.

### 2.9.5. Bilan biologique :

Le dosage sanguin principal de la maladie est celui des peptides natriurétiques ventriculaires : NT-proBNP ou bien BNP. Il est indiqué devant des symptômes évocateurs d'insuffisance cardiaque et en cas de doute sur le diagnostic, il joue le rôle d'exclusion d'une affection cardiaque importante en cas de normalité du premier dosage. Par contre, il ne permet pas de différencier les types d'insuffisance cardiaque.

Ces peptides apparentés ont pour autant chacun leur spécificité qui en font des entités séparés. Dans un premier temps, le NT-pro BNP est une molécule inactive tandis que le BNP est une molécule active. Ensuite, concernant leur demi-vie, le BNP ayant une demi-vie courte (autour des 20 minutes), cela permet un suivi rapide de ses variations tandis que la demi-vie du NT-proBNP est longue (environ 90-120 minutes) permettant un suivi de ses variations que toutes les 12 heures. Par contre, le taux sérique de ce dernier étant plus important, cela conduit à moins d'imprécisions dans sa mesure. Dans tous les cas, ils ne sont pas interchangeable et leur taux ne sont pas comparables.

Cet examen pourra être demandé dans les trois cas suivants :

- diagnostic si l'échographie n'est pas disponible ou résultats limités ;
- suivi d'un patient insuffisant cardiaque ;
- dans la décompensation comme argument diagnostique en comparaison de son taux de base.

L'interprétation de ce dosage est difficile. En effet, le taux de BNP peut augmenter dans des situations n'ayant aucun rapport avec une insuffisance cardiaque tel que : l'âge, une infection, présence d'une hypertension artérielle ou lors d'un mauvais fonctionnement des reins...

Il n'est réellement interprétable qu'en dessous d'un certain seuil ou au-dessus d'un autre seuil. Entre ces deux seuils, on parle de « zone grise », il faudra alors faire d'autres examens pour conclure (figure 5).

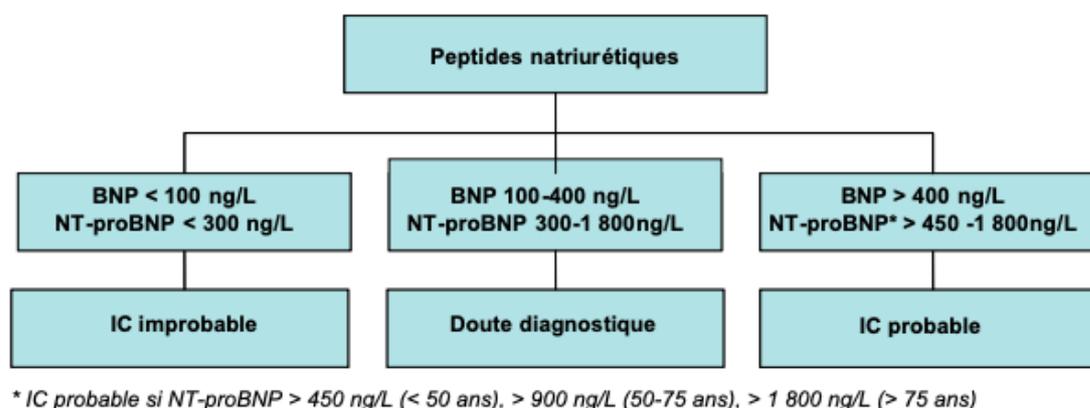


Figure 6 : Diagnostic selon valeurs du BNP et NT-proBNP (15)

Le bilan biologique d'une décompensation doit également doser la troponine à la recherche d'une ischémie et la CRP (Protéine C réactive) à la recherche d'une infection. Il faudra analyser ces paramètres avec précaution compte tenu des modifications physiologiques notamment l'élimination rénale.

## **PARTIE II : Traitements de l'insuffisance cardiaque**

Les traitements de l'insuffisance cardiaque ont évolué au fil du temps grâce aux découvertes scientifiques aux niveaux physiologique et médical ainsi que pharmacologique avec les nouvelles molécules. Cependant, afin d'assurer une thérapeutique optimale, il est important que le patient connaisse sa pathologie afin qu'il comprenne l'enjeu de l'observance du traitement.

### **1. But du traitement :**

Les objectifs du traitement sont d'éliminer les manifestations symptomatiques de la maladie, d'éviter les hospitalisations et d'améliorer la survie du patient en retardant l'évolution de la maladie.

Les instances médicales recommandent une trithérapie médicamenteuse de base qui sera à adapter en fonction des symptômes, du type d'insuffisance cardiaque, des comorbidités et des autres pathologies du patient.

La prévention de la maladie et de ses évolutions est le plus important à prendre en compte. Ceci est le premier traitement car certaines pathologies peuvent évoluer vers l'insuffisance cardiaque (HTA, cardiopathies ischémiques, valvulopathies...) mais il y a aussi le suivi de la progression de la dysfonction systolique du ventricule gauche asymptomatique vers l'insuffisance cardiaque.

Par la suite, le but principal est d'améliorer la qualité de vie en réduisant les symptômes (essoufflement, fatigue, œdèmes...) et permettant les activités de la vie quotidienne. Cela va permettre au patient de mieux vivre sa pathologie et ainsi d'avoir une meilleure compréhension de l'enjeu de son traitement et des conséquences qui s'ensuivent en cas de non observance.

Enfin, il va devoir ralentir l'évolution de la maladie et réduire la mortalité tout en prévenant les épisodes de décompensation ce qui va permettre de diminuer les dépenses de santé liées à la pathologie dues au nombre et à la durée des hospitalisations qui seront plus faibles.

## **2. Stratégies thérapeutiques :**

Les stratégies thérapeutiques vont toujours prendre en compte des traitements non médicamenteux avec des règles hygiéno-diététiques (tabac, alcool, alimentation, activités sportives, régimes hyposodés, poids, ...) et des traitements médicamenteux. L'éducation thérapeutique (ETP) est complémentaire des traitements et peut permettre au patient d'acquérir ou de maintenir des compétences dont il a besoin.

Ces derniers sont souvent révisés avec les apports de connaissances sur la maladie et ses aspects ainsi que des nouvelles techniques médicales de diagnostic et opératoire. Selon le guide de l'HAS de juin 2014, les traitements vont différer en fonction du stade de l'insuffisance cardiaque (figure 7, page 40) défini par la classification NYHA (voir page 34) mais il existe aussi un arbre décisionnel (figure 8, page 45) en fonction de la FEVG. Dans tous les cas, à partir du moment où les symptômes sont présents, le traitement systématique mis en place sera un bêta-bloquant plus un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). Par la suite, en fonction des autres symptômes associés pourront s'ajouter des diurétiques, de l'amiodarone, de la digoxine et autres molécules.

Dans les insuffisances cardiaques sévères, très avancées, un traitement par dispositifs intracardiaques (stimulation biventriculaire) pourra être mis en place malgré un traitement optimal. En cas de résultat insuffisant, chez certains patients, une indication d'assistance ventriculaire gauche ou de greffe cardiaque est discutée. À un stade très avancé, (stade IV réfractaire de la NYHA), des soins palliatifs doivent être proposés.

Enfin, un suivi régulier de ces personnes devra être effectué le plus généralement par leur médecin généraliste en coordination étroite avec leur cardiologue. Les dates de suivi vont dépendre de l'état du patient ainsi que du stade de sa pathologie.

Cela aura pour impact d'évaluer régulièrement l'implication du malade dans sa maladie (observance, connaissance des signes d'alerte, poids, état psychologique, facteurs de risques...) et de répondre aux éventuelles interrogations de celui-ci (15).

Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
<b>Caractéristiques</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pas de symptômes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Symptômes pour effort important</li> <li>■ Réduction modérée de l'activité physique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Symptômes à l'effort</li> <li>■ Réduction marquée de l'activité physique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Symptômes au repos</li> <li>■ Limitation sévère de l'activité physique</li> </ul>
<b>Traitement systématique</b>			
<b>Implication du patient dans sa prise en charge : tous les professionnels de santé</b>			
	IEC + $\beta$ -bloquant : titration progressive par médecin ayant l'expérience de l'IC chronique après avis du cardiologue		
	Vaccinations antigrippale tous les ans et antipneumococique : médecin traitant		
<b>Traitement selon les symptômes</b>			
	Diurétiques, si signes congestifs : médecin traitant		
		Antialdostérone ou ARA II (ne JAMAIS associer) après avis cardiologique	
	Traitement de la FA (anticoagulants oraux, digoxine, amiodarone) : médecin traitant et/ou cardiologue		
	Réadaptation cardiaque, selon avis cardiologique		
	Stimulation biventriculaire +/- DAI selon avis cardiologique		
			Dispositif d'assistance ventriculaire gauche (DAVG) Transplantation cardiaque

Figure 7 : Stratégies thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque en fonction du stade de la classification NYHA (15)

De plus, l'efficacité du traitement sera évaluée avec la prise de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle et il sera possiblement modifié si besoin. Les examens biologiques nécessaires au suivi seront aussi effectués lors de ces rendez-vous (natrémie, kaliémie, créatininémie,..) pour orienter le médecin dans ses choix thérapeutiques. D'autres examens pourront aussi être effectués si besoin (ECG, échographie cardiaque, radiographie pulmonaire...).

### **3. Traitements médicamenteux :**

#### **3.1. Les diurétiques :**

##### **3.1.1. Physiologie rénale :**

Le rein est un organe noble car chaque néphron (unité fonctionnelle excrétrice) détruit ne sera pas renouvelé.

De plus, il est indispensable à la vie car il va exercer plusieurs fonctions comme le maintien de l'homéostasie intérieure, l'élimination des toxines et des déchets mais aussi des fonctions endocrines (synthèse vitamine D, l'érythropoïétine) et la synthèse de la rénine.

Au niveau anatomique il est composé d'environ un million de néphrons formé à chaque fois par un glomérule et un tubule rénal qui le suit. Leur disposition ainsi que celle des vaisseaux va donner la forme particulière en haricot du rein et va agir sur certaines de ses fonctions comme le processus de concentration de l'urine ou bien les échanges entre la circulation sanguine et urinaire.

Le glomérule possède deux pôles : le pôle urinaire avec par la suite le tube contourné proximal et le pôle vasculaire avec les artéioles afférentes et efférentes. C'est dans le glomérule que passe la totalité du débit sanguin rénal et où s'effectuera la filtration glomérulaire.

Le tubule rénal fait suite au glomérule, il va se décomposer en plusieurs parties qui seront des cibles potentielles de diurétiques : le tube contourné proximal, l'anse de Henlé avec les branches descendante et ascendante, le tube contourné distal qui se déverse dans un tube collecteur. Dans ces différentes parties, il y aura des processus de réabsorption et de sécrétion tubulovasculaire qui vont permettre d'aboutir à l'urine définitive (19).

### 3.1.1.1. La filtration glomérulaire :

Comme dit plus haut, le rôle principal du rein est de maintenir l'homéostasie du milieu intérieur en régulant la composition et le volume des liquides corporels. Il va contrôler l'excrétion et la réabsorption des divers nutriments et l'élimination des déchets.

C'est la première étape de la formation de l'urine qui va permettre d'aboutir à la formation de l'urine primitive aussi appelé ultra filtrat plasmatique par le mécanisme de filtration glomérulaire qui consiste en l'ultrafiltration du plasma à travers la paroi des capillaires glomérulaires. Les reins en produisent 180 litres par jour (19).

Cette filtration va être sujette aux mêmes lois physiques que celles qui gouvernent le transport des fluides et des solutés à travers toutes les membranes capillaires avec la pression de filtration (Pf) suivante :

$$Pf = Pg - (Pc + Pt)$$

Où Pg est la pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires (45 mm Hg), Pc est la pression oncotique du plasma (20 mm Hg au pôle afférent et 35 mm Hg au pôle efférent) et Pt est la pression hydrostatique dans la capsule de Bowman (10 mm Hg).

Sa valeur chez un individu en bonne santé est de 10 mm Hg.

Chez la personne âgée il est important de vérifier la bonne fonctionnalité des reins. Cette vérification se fera par la mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG). C'est le volume de filtration formé par l'activité combinée des deux millions de glomérules des reins par minute.

Il va dépendre principalement de trois facteurs :

- l'aire totale disponible par la filtration glomérulaire
- la perméabilité de la membrane de filtration
- la pression de filtration définie au paragraphe précédent

Le DFG va être estimé par diverses formules prenant toujours en compte le dosage sanguin de la créatinine (déchet métabolique qui provient de la destruction normale des cellules musculaires, en perpétuel renouvellement) : c'est le marqueur clé de l'insuffisance rénale. Si celui-ci est présent en trop grande quantité dans le sang, cela permet de constater que les reins n'éliminent pas suffisamment les déchets de l'organisme.

Les formules utilisées seront soit celle de Cockcroft ou bien MDRD (si l'individu à un IMC supérieur à 30). Elles prendront aussi en compte le sexe, l'âge et le poids de l'individu en plus de la valeur de la créatinine : chez un individu adulte en bonne santé le résultat est de 120 à 125 ml/min dans les deux reins.

Si le résultat est inférieur à 50 ml/min alors la clairance devra être considérée comme pathologique et entraîner des investigations étiologiques ainsi que de possibles adaptations de traitement.

### 3.1.1.2. Le tube contourné proximal :

C'est dans cette partie que sera réabsorbée la plus grande partie (environ les deux tiers) de l'ultrafiltrat glomérulaire. A la sortie, l'osmolarité de la pré-urine est égale à celle du plasma. Certaines substances ont même complètement disparu comme le glucose, potassium, bicarbonates, acides aminés.

Ces réabsorptions sont surtout des mécanismes de réabsorptions actives de sodium et de bicarbonates. Par contre le sodium ainsi que le chlore seront encore présent à des concentrations importantes. A ce niveau, la réabsorption de la quantité total du sodium est de l'ordre de 65 %.

Le sodium est réabsorbé dans l'espace interstitiel par le transport actif avec la pompe  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPase au niveau basolatéral. Le potassium faisant le chemin inverse. Le flux d'eau et de sodium va dépendre de nombreux facteurs tels que les gradients de pression hydrostatique et oncotique, des facteurs hormonaux (hormone parathyroïdienne, angiotensine), le système nerveux sympathique et la filtration glomérulaire.

Deux anions vont accompagner le sodium : le chlore dans les segments éloignés et le bicarbonate dans les segments initiaux.

Le bicarbonate va être réabsorbé par l'échangeur anionique  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ . Cette réabsorption est importante car quasiment 90 % du bicarbonate filtré au niveau de glomérule sera par la suite réabsorbé au niveau du tube contourné proximal.

Celle-ci s'effectue en grande partie grâce à la sécrétion d'ion  $\text{H}^+$  dans la lumière tubulaire par l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ . Cet ion  $\text{H}^+$  va s'associer au bicarbonate pour former de l'acide carbonique qui va se dissocier en eau ( $\text{H}_2\text{O}$ ) et gaz carbonique ( $\text{CO}_2$ ). Ce dernier va diffuser à travers la paroi apicale de la cellule et par l'action de l'anhydrase carbonique former de l'acide carbonique en s'associant à l'eau. Si cette enzyme est inhibée, alors on aura un défaut d'acidification des urines et une diminution de la réabsorption de bicarbonate dans le tube proximal (20, 21).

Pour finir, l'eau est réabsorbée par passage au travers de canaux spécifiques : les canaux aquaporine type 1 surtout (AQP1) présents sur les membranes apicale et basolatérale de la cellule tubulaire. Cette réabsorption à ce niveau est importante car cela concerne 70% de la quantité totale.

### 3.1.1.3. L'anse de Henlé :

Son rôle est d'établir un gradient osmotique cortico-papillaire. Elle est divisée en 2 parties avec une branche descendante et une branche ascendante qui vont avoir chacune un mode d'action différent.

Concernant la branche descendante de l'anse de Henlé, elle se caractérise par une faible perméabilité au sodium mais à l'inverse elle a une forte perméabilité pour l'eau dû à des mécanismes de transport passif (AQP1 et AQP7) selon un phénomène d'osmose permettant une réabsorption de l'ordre de 15% de la quantité total à ce niveau . Il n'existe pas dans cette partie de système actif de réabsorption de sodium ou de chlore mais ils vont pouvoir pénétrer dans la lumière tubulaire.

A la fin de cette branche, la pré-urine est très concentrée en solutés dissous (de deux à quatre fois supérieure) et son volume est presque équivalent à celui à la sortie du tube contourné proximal.

Pour la branche ascendante de l'anse de Henlé, sa perméabilité est différente. En effet, elle est imperméable à l'eau mais très perméable au chlorure de sodium. On retrouvera à ce niveau la pompe  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ATPase au niveau basolatéral. Cela va permettre d'abaisser la concentration intracellulaire de sodium et de créer un gradient favorable à son entrée dans la cellule par un cotransporteur apical NKCC-ATPase.

Nous allons nous retrouver avec une dilution progressive de la pré-urine. Son osmolalité à la fin de l'anse de Henlé est de 100 à 150 mOsm/Kg. A ce niveau, la réabsorption du volume total du sodium est de l'ordre de 25 % (20, 21).

### 3.1.1.4. Le tube contourné distal :

Le sodium va continuer à être réabsorbé à ce niveau sous la dépendance de l'aldostérone (minéralocorticoïde). Elle est relativement faible en quantité (6-8 %) mais très importante car elle va contrôler la fraction finale du chlorure de sodium retenu.

### 3.1.1.5. Le tube collecteur :

Dans ce segment du néphron, deux types de cellules sont présentes. Les cellules principales vont réabsorber le sodium et sécréter du potassium puis les cellules intercalaires vont réguler la sécrétion de protons et réabsorber le potassium de manière active.

Nous allons donc avoir une réabsorption de sodium, de chlore et une sécrétion de potassium, d'ions  $\text{H}^+$ , d'ammoniac et de bicarbonate.

Le sodium continu d'être réabsorbé ce qui va permettre de diluer la pré-urine. Cette réabsorption se fait encore une fois par la pompe  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ATPase au niveau basolatéral. Au niveau apical, le  $\text{Na}^+$  traverse des canaux spécifiques qui peuvent être bloqués par certains diurétiques. Elle est de l'ordre de 1-3 % du volume total réabsorbé.

L'hormone anti-diurétique (ADH) présente dans les vaisseaux sanguins de la paroi du tube collecteur va permettre de le rendre perméable et la réabsorption de l'eau sera déterminée par le gradient d'osmolarité entre la lumière tubulaire et la médullaire. L'urine sera donc hypertonique en sa présence car elle va augmenter la réabsorption d'eau pour combler la déshydratation et en l'absence d'ADH l'urine sera hypotonique car il y aura un grand volume d'eau à écouler pour diminuer l'hyperhydratation (20, 21).

L'aldostérone va stimuler la réabsorption du  $\text{Na}^+$  et la sécrétion du  $\text{K}^+$ .

Le tube contourné distale joue ainsi un rôle dans l'acidification de l'urine. L'ammoniac produit qui diffuse dans la lumière tubulaire où se trouve la plus grande concentration d'ion  $\text{H}^+$  va permettre de former des ions ammonium qui diminuent l'acidification en se combinant aux ions chlorure (20, 21).

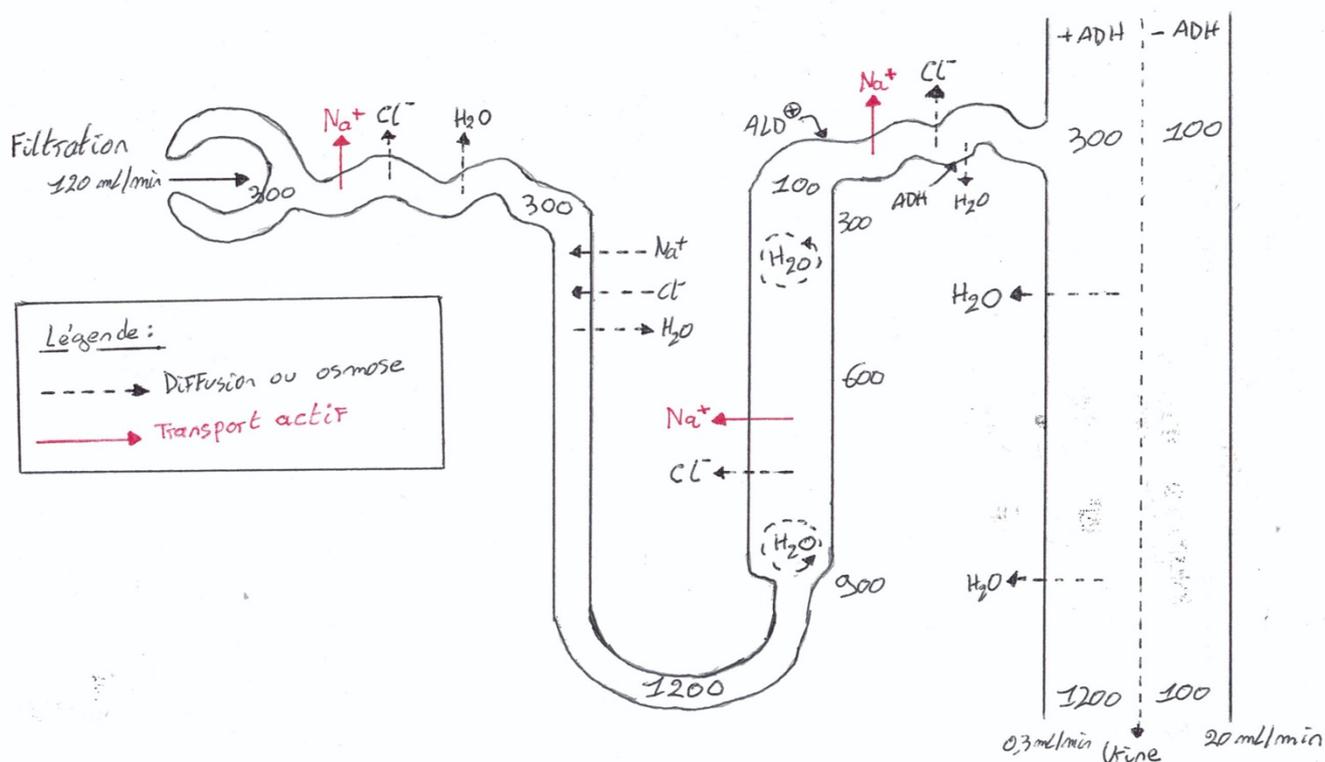


Figure 8 : Schéma général de la fonction tubulaire

### 3.1.1.6. L'appareil juxta-glomérulaire :

Il a une double fonction endocrine en sécrétant la rénine et l'érythropoïétine. La sécrétion de rénine dépend des variations de la perfusion rénale. En cas de baisse de pression ou de débit de perfusion, sa sécrétion augmente. Cela va permettre de réguler certaines fonctions de l'organisme comme la pression artérielle.

### 3.1.2. Généralités sur les diurétiques :

Les diurétiques vont par divers mécanismes permettre une augmentation de la production d'urine (diurèse) pendant un certain temps. En pratique, ces médicaments vont accélérer l'élimination rénale du sodium en inhibant sa réabsorption, ce qui va entraîner par la suite l'élimination de l'eau par un mécanisme osmotique : nous disons qu'ils sont natriurétiques.

Cependant, les diurétiques vont aussi jouer sur l'élimination d'autres électrolytes tels que : le chlore, le potassium, le magnésium, les protons et le calcium. Les diurétiques sont la famille de médicaments la plus prescrite chez les personnes âgées. Environ 20 % des personnes de plus de 65 ans et presque 40 % des plus de 80 ans en prennent.

Les principales -asses de diurétiques utilisées de nos jours sont : les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques et les diurétiques épargneurs de potassium (20).

### 3.1.3. Mode d'action :

Comme dit précédemment, ils agissent en inhibant la réabsorption du sodium et cela en différents points du néphron. Ces zones décrites plus haut (au nombre de quatre) étant disposées en série, les médicaments vont avoir un effet direct sur le segment du néphron mais aussi indirectement dans les segments en aval.

Au niveau du tube contourné proximal, la plus grande partie du sodium est réabsorbé. Cependant, les diurétiques utilisés de nos jours n'agissent pas sur ce segment. Ce sont seulement les diurétiques osmotiques et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

Pour la branche ascendante de l'anse de Henlé, on aura une réabsorption de sodium et de chlore sans réabsorption d'eau ce qui va créer un gradient cortico-papillaire. Ici, nous retrouverons les diurétiques de l'anse : furosémide (Lasilix), bumétanide (Burinex).

Dans le segment de dilution, la pré-urine va être hypo-osmolaire par rapport au plasma grâce à la réabsorption de chlore et de sodium. Les diurétiques utilisés dans ce segment sont les thiazidiques.

Enfin, pour le tube contourné distal et le tube collecteur, nous allons avoir un ajustement de la quantité finale de sodium qui sera éliminée dans les urines. Cela va aboutir à des mécanismes de réabsorption de sodium en cas de quantité massive dans ce segment sans réabsorption de chlore. Un déséquilibre va ainsi se créer et provoquer une élimination d'ion potassium et hydrogène. Tout ceci est régulé par l'aldostérone et l'ADH et donc pourra être inhibé par les diurétiques antagoniste de l'aldostérone et antagoniste de l'ADH (20, 22, 23).

Pour résumer, les diurétiques selon leur mécanisme propre vont pouvoir agir sur quatre sites d'actions au niveau du néphron que sont les suivants (figure 8) :

Leur activité peut être modifiée par des mécanismes compensateurs en aval du site d'action ou bien l'association de plusieurs diurétiques ayant des mécanismes différents peut modifier la composition de l'urine finale en eau et électrolytes.

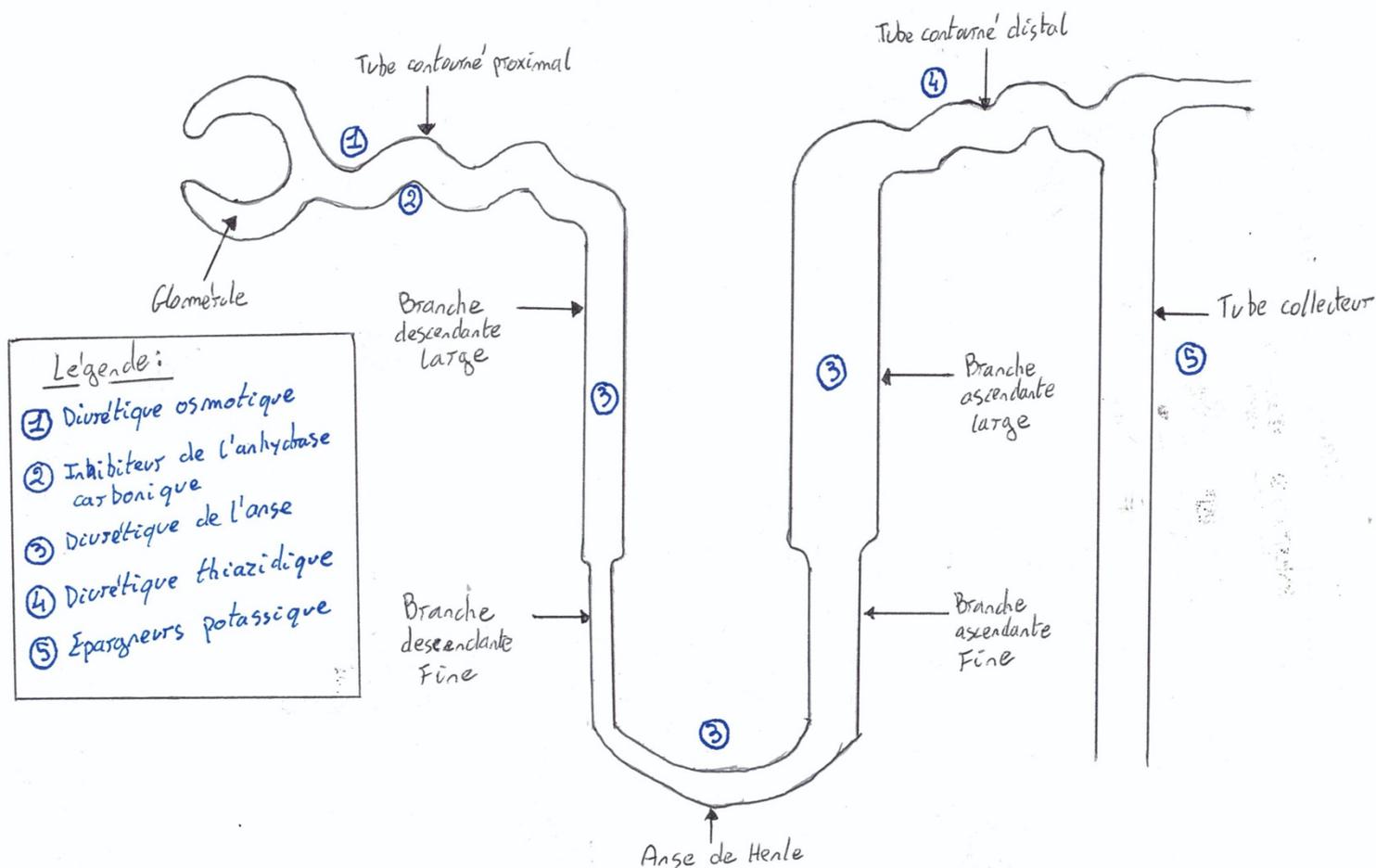


Figure 9 : Schéma des différents sites d'action des diurétiques

De nos jours, les diurétiques restent des médicaments utilisés essentiellement dans les troubles cardiaques avec principalement deux indications (24) :

- l'hypertension artérielle : en première intention, les diurétiques et bêta-bloquants permettent de réduire la morbidité de cette pathologie. Chez les sujets âgés, ils sont plus efficaces que les bêta-bloquants. Cependant, avec leur utilisation, une insuffisance rénale peut apparaître ou être découverte et cela va aboutir à une hypotension orthostatique ainsi que des troubles hydro-électrolytiques pouvant être graves (hyponatrémie, hypo ou hyperkaliémie).
- l'insuffisance cardiaque : c'est la base du traitement de cette pathologie. Ils vont entraîner une relaxation musculaire lisse au niveau des artères et des veines en diminuant le calcium intracellulaire par la diminution du sodium intracellulaire ce qui va provoquer une baisse de la pré et post charge ventriculaire.

Chaque classe de diurétique a ses paramètres cinétiques qui vont orienter le choix de tel ou tel diurétique dans le traitement. Concernant le T<sub>max</sub>, c'est le temps d'atteinte de la concentration maximale (C<sub>max</sub>). En général, T<sub>max</sub> et C<sub>max</sub> sont en relation inverse. Un T<sub>max</sub> petit signifie une absorption rapide et complète entraînant une C<sub>max</sub> élevée.

Tableau 5 : Paramètre cinétique de certains diurétiques d'après le Moniteur internat 4<sup>ème</sup> édition (20)

	Diurétiques de l'anse		Diurétiques thiazidiques et apparentés			Diurétique d'épargne potassique
	Bumétanide	Furosémide	Hydrochlorothiazide	Indapamide	Ciclétanine	Spironolactone
Résorption orale	95 %	60 %	70 %	95 %		70 %
Liaison plasmatique	96 %	98 %	40 %	80 %	> 90 %	98 %
T <sub>max</sub>	30 min	< 1 h	4 h	1-2 h	30 à 45 min	
Demi-vie	1,5 à 2 h	1 h	6 à 25 h	14 à 24 h	6 à 8 h	10 à 35 h
Métabolisme	±			+++	+++	+++
Durée d'action (variable selon la posologie et la durée de l'administration)	1 à 4 h	6 à 8 h	6 à 12 h	12 à 24 h		24 à 36 h

### 3.1.4. Les différentes classes de diurétiques et leurs caractéristiques pharmacologiques :

Les diurétiques peuvent être regroupés en diurétiques hypokaliémiants (thiazidiques et de l'anse) et hyperkaliémiants (antialdostérone) puis les autres diurétiques non utilisés de nos jours (osmotiques, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, xanthines). Cela correspond plus à trois familles définies par leur site d'action que par leur structure chimiques (20, 22).

#### 3.1.4.1. Diurétiques de l'anse :

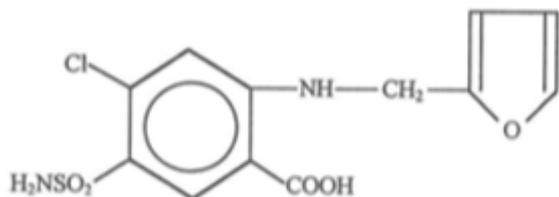
C'est la classe de diurétiques la plus utilisée de nos jours. Cela est dû au fait qu'ils ont un effet diurétique maximal très élevé, ils sont dits à "plafond élevé". Ce sont les plus puissants en usage actuellement (quasiment cinq fois plus puissants que les thiazidiques). Les représentants principaux sur le marché français sont au nombre de deux : le furosémide et le bumétanide.

##### 3.1.4.1.1. Structure chimique :

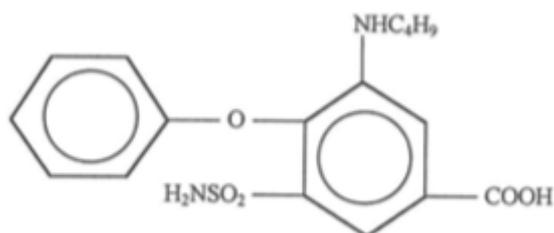
Le furosémide est un dérivé de l'acide sulfanyl anthranilique alors que le bumétanide est dérivé de l'acide 3-aminobenzoïque (21).

Leur structure chimique est la suivante :

Furosémide (Lasilix)



Le bumétanide (Burinex)



### 3.1.4.1.2. Caractéristiques pharmacologiques :

Ils agissent sur la branche ascendante de l'anse de Henlé. Ils ont aussi une action sur le tube contourné proximal et de dilution de manière indirecte.

En tant qu'acides organiques, ils doivent être sécrétés activement dans le tube proximal. Cela va permettre d'augmenter l'excrétion urinaire d'eau et de nombreux électrolytes tels que le sodium, le potassium, le chlore, le calcium, le magnésium, l'ammonium et le bicarbonate. Celle du sodium peut atteindre 30 % de la quantité filtrée. Ces diurétiques agissent à la face luminale des cellules tubulaires en inhibant le co-transporteur  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ / $2\text{Cl}^-$  ce qui va diminuer l'hyperosmolarité interstitielle de la médullaire et supprimer la capacité de concentration maximale des urines. En revanche, ils ne suppriment pas la capacité de dilution en cas de surcharge hydrique mais la diminue. Ainsi une plus grande quantité de sodium va arriver au niveau du segment suivant. Sous l'influence de l'aldostérone, une partie sera réabsorbée ce qui va permettre d'excréter de manière plus importante le potassium d'où l'effet hypokaliémiant. L'élimination du chlore l'emportant sur celle du sodium, cela peut provoquer une alcalose métabolique hypochlorémique (20, 21, 23, 24).

Concernant les données pharmacologiques autres que celles données dans le tableau 5 (page 44), l'élimination du furosémide est digestive et rénale (30 à 50 %) sous forme inchangée et pour le bumétanide cette élimination est essentiellement urinaire avec 65 % sous forme inchangée après 24h et 18 % dans les fèces.

Leur action croît proportionnellement aux doses administrées et persiste en cas d'insuffisance rénale car ils ont tendance à augmenter le débit de perfusion sanguine rénale. En effet, ils ont une action vasodilatatrice indirecte probablement dû à la libération de prostaglandines.

Enfin, ils possèdent aussi une action hémodynamique se caractérisant par la diminution de la pression capillaire pulmonaire et par l'augmentation de stockage du lit vasculaire veineux.

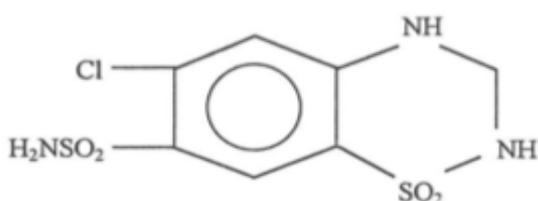
### 3.1.4.2. Diurétiques thiazidiques :

Ce furent les premiers diurétiques oraux d'action puissante bien tolérés de l'histoire. Leur action sera moins importante que ceux de l'anse mais elle sera plus durable. De plus, contrairement à ceux de l'anse qui peuvent être administrés par voie injectable, ils ne peuvent s'utiliser que par voie orale.

### 3.1.4.2.1. Structure chimique :

Ils sont dérivés du chlorothiazide qui est synthétisé par la condensation de la chlorodisulfamylaniline (qui est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique) avec l'acide formique. Par conséquent, le chlorothiazide possède le même effet que l'inhibiteur de l'anhydrase carbonique mais va avoir une plus grande efficacité natriurétique. L'hydrochlorothiazide (le dérivé hydrogéné) a une action natriurétique dix fois plus puissante mais sera moins puissant comme inhibiteur de l'anhydrase carbonique (21).

La majorité des diurétiques de cette classe utilisés sur le marché dérive de l'hydrochlorothiazide (Esidrex) :



### 3.1.4.2.2. Caractéristiques pharmacologiques :

Comme énoncé plus haut, ils vont agir sur le segment de dilution. Ils devront aussi être sécrétés au niveau du tube contourné proximal. Leur action va être d'augmenter l'excrétion du chlorure de sodium en bloquant le cotransporteur Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> au niveau de la face apicale des cellules tubulaires. Leur puissance natriurétique est modérée avec une augmentation de l'excrétion du sodium de 5 à 8 % dû au fait que la majorité du sodium filtré (90 %) a déjà été réabsorbée précédemment. Comme pour les diurétiques de l'anse, une partie du sodium en excès sera réabsorbé au niveau du tube contourné distal grâce à l'aldostérone et va donc entraîner une hypersécrétion de potassium d'où l'effet hypokaliémiant (21).

Les thiazidiques vont diminuer l'élimination urinaire de calcium par une action directe dont le mécanisme n'est pas encore bien connu et l'excrétion de magnésium est augmentée. Du point de vue hémodynamique, ils vont diminuer la résistance vasculaire périphérique.

Ils vont être éliminés principalement par voie rénale avec des métabolites inactifs. Comme nous le constatons dans le tableau 5 (page 48), la principale différence entre les diurétiques thiazidiques réside dans leur demi-vie d'élimination. Cela va permettre de les classer en durée d'action courte (8-12 h) et durée d'action prolongée (48-72 h).

Ici, l'augmentation de la posologie majeure surtout les effets secondaires car la courbe relative à la relation entre la dose et l'effet est très plate. De plus, au vu de leur inefficacité en cas d'insuffisance rénale (DFG inférieur à 20 mL/min), ils ne pourront pas être utilisés dans ce cas précis (21, 24, 25).

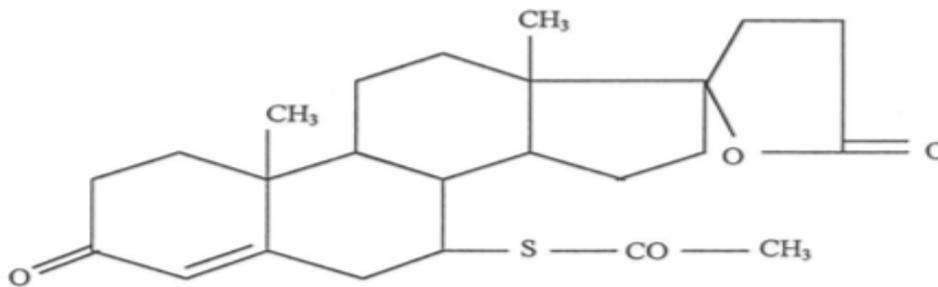
### 3.1.4.3. Diurétiques épargneurs potassiques :

Ils vont agir sur le segment distal du néphron et seront donc ceux qui vont agir le moins sur la composition finale de l'urine. Leur action principale sera de diminuer l'excrétion de potassium. Ils seront donc hyperkaliémiant et par conséquent sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale.

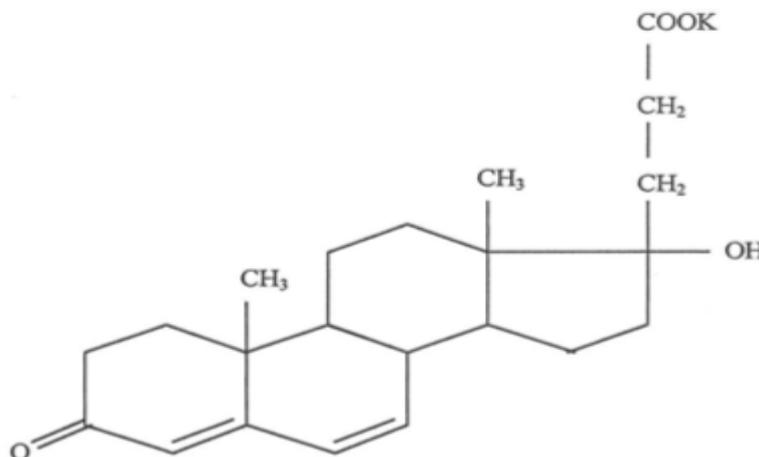
#### 3.1.4.3.1. Structure chimique :

Ils regroupent les diurétiques antagonistes de l'aldostérone tels que la spironolactone ou le canrénoate de potassium et les antagonistes des propriétés physiologiques de l'aldostérone comme l'amiloride ou le triamtèrene. La spironolactone et le canrénoate de potassium sont des analogues chimiques des minéralocorticoïdes tandis que l'amiloride est une pyrazinoylguanidine et le triamtèrene une ptéridine (21).

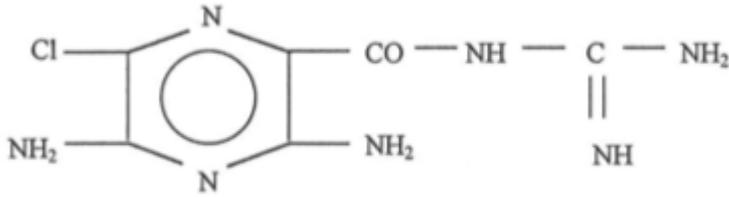
La spironolactone (Aldactone)



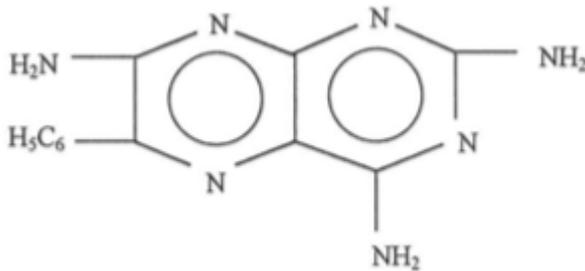
Le canrénoate de potassium (Soludactone)



L'amiloride (Modamide)



Le triamtrène (commercialisé qu'en association)



#### 3.1.4.3.2. Caractéristiques pharmacologiques :

Tous les diurétiques de cette classe sont caractérisés par une faible activité natriurétique (environ 5 % de la quantité de sodium filtrée). Ils vont surtout être utilisés pour leur action anti kaliurétique.

La spironolactone est un antagoniste compétitif de l'aldostérone avec une efficacité liée à la présence d'aldostérone dans le néphron. En prenant sa place, elle va empêcher l'action de l'aldostérone au niveau de la pompe  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ATPase présent dans les cellules du tube contourné distal. Elle va favoriser l'élimination des bicarbonates mais empêcher l'excrétion de potassium et la réabsorption de sodium d'où l'effet hyperkaliémiant.

Elle est rapidement transformée au niveau hépatique en métabolites sanguins dont les deux principaux sont la canrénone et le bêta OH thiométhyl dérivé. Ce qui fait qu'en cas d'insuffisance hépatique importante, le métabolisme de la spironolactone diminue. En effet, son élimination rénale est très lente (30 % en 5 jours) ainsi que celle dans les fèces (22 % en 5 jours). Son effet s'obtient en moins de 24 h et va se prolonger de 24 à 48 h (21, 23, 24, 25).

Concernant le canrénate de potassium, il va être utilisé par voie intraveineuse lente ou en perfusion. Comme dit précédemment, la canrénone est un métabolite majeur de la spironolactone et peut être transformé en canrénate par un mécanisme enzymatique. Son mode d'action sera semblable à la spironolactone.

Pour le triamterène et l'amiloride, leurs propriétés sont semblables à celles de la spironolactone concernant l'excrétion urinaire d'électrolytes mais l'efficacité ne sera pas dépendante de la présence d'aldostérone. L'amiloride est dix fois plus puissant que le triamterène. Ces deux diurétiques ont une action directe sur les canaux sodiques situés sur la membrane apicale des cellules du tube contourné distal et du tube collecteur. Cela va provoquer une baisse de l'excrétion de potassium par une modification du gradient électrochimique. L'amiloride va stimuler aussi la réabsorption de calcium comme les thiazidiques.

Ils ne vont s'administrer que par voie orale. L'amiloride est rapidement absorbé après ingestion avec un taux d'absorption intestinal de 50 %. Il est très peu lié aux protéines plasmatiques et sera peu métabolisé. Sa demi-vie est de 6 à 9 heures et sa durée d'action de 12 à 24 heures (23).

#### 3.1.4.4. Les autres :

- Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique :

Le plus puissant est l'acétazolamide (Diamox). Parmi les autres, nous retrouvons en autres le dichlorophénamide, methazolamide et l'éthoxzolamide. Ils ne sont pratiquement plus utilisés comme diurétiques aujourd'hui mais ils gardent d'autres indications comme le traitement du glaucome aigu ou chronique ainsi que la prévention de certaines épilepsies et de la maladie du mal aigu de la montagne et ses complications. Ils peuvent aussi être utilisés pour corriger une alcalose métabolique.

- Les diurétiques osmotiques :

Le mannitol est le plus utilisé. Il est non métabolisé par l'organisme, ultrafiltrable et excrété exclusivement par voie rénale après administration parentérale. Il est utilisé essentiellement pour la prévention de l'oligo-anurie lors d'insuffisance rénale aiguë.

- Les diurétiques mercuriels et les xanthines :

Ils ne sont plus utilisés de nos jours.

### 3.1.5. Indications :

#### 3.1.5.1. Hypertension artérielle :

Les diurétiques sont les médicaments les plus anciens utilisés dans l'hypertension artérielle et encore très largement employés aujourd'hui. Ils vont agir sur deux niveaux par le mécanisme d'action : sur le contenu et sur le contenant.

Nous allons avoir tout d'abord une déplétion sodée aiguë ainsi qu'une diminution des volumes sanguins et extracellulaire et donc un abaissement tensionnel dû à la diminution du débit cardiaque. Dans un deuxième temps, il y aura une installation d'une diminution des résistances vasculaires périphériques, ce qui va permettre de maintenir une valeur tensionnelle abaissée.

#### 3.1.5.2. L'insuffisance cardiaque :

Les diurétiques sont un traitement symptomatique des oedèmes de l'insuffisance cardiaque comme le régime sans sel, le repos, les digitaliques et les vasodilatateurs. Ces oedèmes sont dûs d'une part à une diminution du débit sanguin rénal et l'activation du système rénine-angiotensine aldostérone créant une rétention hydrosodée mais aussi à cause d'une hyperpression veineuse qui va faciliter le passage d'eau et de sel vers le secteur interstitiel.

Les plus efficace dans l'ICA avec oedème pulmonaire seront les diurétiques de l'anse dû à leur action puissante et rapide. Une utilisation par voie intraveineuse pourra être effectuée en début de traitement.

Par contre, dans l'ICC, seront utilisés de préférence les diurétiques thiazidiques pour leur action prolongée dans le temps surtout en cas d'hypertension artérielle associée.

Leur instauration nécessite une surveillance de l'équilibre hydro-électrolytique qui se fera à l'hôpital. Le relais IV-per os pourra se faire à tout moment en respectant un délai de 3h au moins après la dernière injection.

Le spironolactone à faible dose (25 mg) associé à un IEC, un diurétique de l'anse et un digitalique sert de traitement de fond dans les stades III et IV de l'insuffisance cardiaque.

### 3.1.5.3. Rétention hydrosodée d'origine rénale :

Lorsque le rein est atteint, cela va limiter le choix du traitement diurétique. Comme expliqué précédemment, les diurétiques thiazidiques sont contre-indiqués à cause de leur répercussion sur la filtration glomérulaire en la diminuant. Les diurétiques d'épargne potassiques ne seront pas utilisés eux aussi à cause du risque d'hyperkaliémie.

Un traitement par diurétiques de l'anse à forte dose sera efficace en cas d'insuffisance rénale aiguë mais aussi chronique après avoir précisé l'étiologie. Le lasilix Spécial® pourra être utilisé chez les patients en insuffisance rénale chronique (dialysé ou non) pour lui permettre de boire normalement en maintenant une diurèse résiduelle.

### 3.1.5.4. Décompensation oedémato-ascitique des cirrhoses :

Chez l'individu cirrhotique, les diurétiques ne serviront que de traitement symptomatique en diminuant les oedèmes périphériques et le volume de l'ascite en association avec un régime sans sel. Cependant, dû à l'hypovolémie efficace réduisant la filtration glomérulaire, il faudra les utiliser prudemment pour éviter d'aggraver ce phénomène et ainsi se retrouver en insuffisance rénale fonctionnelle majeure.

Dans ce cas précis, le traitement consiste à associer de la spironolactone avec de faibles doses de furosémide.

### 3.1.5.5. Indications particulières :

Le furosémide pourra aussi être utilisé à forte dose dans les hypercalcémie pour son action d'élimination urinaire du calcium. Dans les lithiases hypercalciuries, les diurétiques thiazidiques vont diminuer l'élimination urinaire du calcium et éviter ainsi les récives. Ces derniers pourront aussi être utilisés pour traiter le diabète insipide.

### 3.1.6. Effets indésirables :

- **Effets secondaires hydro-électriques (26) :**

- La déshydratation particulièrement fréquente chez les sujets âgés qui peut être favorisée par la diarrhée, les vomissements et la période des fortes chaleurs nécessite une surveillance accrue en été et une éducation concernant l'hydratation à effectuer chez le sujet âgé car cela peut entraîner une insuffisance rénale aiguë d'origine fonctionnelle.
- L'hyponatémie notamment en cas de régime désodé strict chez les sujets âgés.
- L'hypokaliémie (diurétiques de l'anse et thiazidiques) souvent modérée mais nécessite un ionogramme sanguin à 15 jours et 1 mois après l'introduction du traitement puis tous les 6 mois à 1 an.
- L'hyperkaliémie (diurétiques épargnant le potassium) qui est beaucoup plus menaçante que l'hypokaliémie, car elle peut entraîner bradycardies sévères et troubles du rythme ventriculaire.
- L'hypovolémie parfois associée à une hypotension artérielle orthostatique entraînant malaise ou perte de connaissance chez le sujet âgé.

- **Autres effets secondaires (26) :**

- Hyperglycémiant dose dépendant (concerne les diurétiques thiazidiques et de l'anse)
- Hyperuricémie pouvant conduire à la crise de goutte (concerne les diurétiques thiazidiques et de l'anse)
- Perturbation lipidique sous thiazidiques augmentant les taux de cholestérol et de triglycérides
- Gynécomastie

### 3.1.7. Interactions médicamenteuses :

Avec la prise de lithium, les diurétiques diminuent la clairance rénale du lithium et doivent donc être évités.

L'association des diurétique thiazidiques ou des diurétiques de l'anse avec un autre traitement hypokaliémiant (comme les laxatifs) doit faire renforcer la surveillance de la kaliémie.

Enfin, l'association de diurétique épargneur potassique et IEC n'est pas contre-indiquée mais doit faire renforcer la surveillance de la kaliémie (26).

### **3.2. Bêta-bloquants :**

Pendant de nombreuses années, cette classe n'était pas utilisée dans le traitement des pathologies cardiaques à cause de son effet inotrope négatif sur le coeur (diminution de la force de contraction). Depuis 1996, les bêta-bloquants occupent une place de choix dans le traitement de l'insuffisance cardiaque après que de nombreuses études aient démontré son efficacité en termes de réduction de mortalité et d'hospitalisations.

#### **3.2.1. Mécanisme d'action :**

Les bêtabloquants ayant l'AMM dans l'insuffisance cardiaque sont au nombre de quatre : le bisoprolol, le carvedilol, le métoprolol et le nébivolol. Ils ont en commun d'avoir le même mécanisme d'action. Ils agissent en bloquant de façon compétitive les récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$  adrénergiques et empêchent ainsi l'action de médiateurs importants que l'on appelle les catécholamines (adrénaline, isoprénaline et dopamine surtout).

Par contre, ils n'auront pas la même sélectivité vis à vis de ces récepteurs. Le bisoprolol et le nébivolol sont hautement sélectifs des récepteurs  $\beta_1$ , le métoprolol un peu moins sélectif et le carvedilol n'est pas sélectif des récepteurs  $\beta_1$ . En revanche, le carvedilol par le biais du récepteur  $\alpha_1$  adrénergique va permettre d'avoir une action vasodilatatrice puissante en antagonisant ce dernier qui est intéressante pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. Le nébivolol aura aussi cette action dans une moindre mesure par la voie du monoxyde d'azote (27, 28).

L'action pharmacologique de ces molécules sera facilement identifiable en fonction du récepteur sur lequel elles vont agir.

Lorsque l'on antagonise les récepteurs  $\beta_1$ , les effets obtenus au niveau cardiaque seront : effet inotrope négatif, chronotrope négatif, dromotrope négatif et bathmotrope négatif. En résumé, il se produira une diminution de la force de contraction, de la fréquence cardiaque, de la conduction cardiaque et de l'excitabilité cardiaque.

Il se produira aussi une diminution de la sécrétion de rénine au niveau du rein et donc une diminution de la production d'angiotensine II et ainsi une vasodilatation qui va provoquer une diminution de la pression artérielle.

Enfin, le blocage des récepteurs  $\alpha_1$  entraîne une vasodilatation, une diminution de la pression artérielle et donc une diminution de la post-charge.

Tableau 6 : Résumé des effets en cas de stimulation des récepteurs bêta et alpha

Organes	Récepteurs	Effets
Cœur	$\beta 1$	Tachycardie
		↗ force de contraction
		↗ vitesse de conduction
		↗ excitabilité
Vaisseaux	$\beta 2$	dilatation
	$\alpha 1$	Constriction
		↗ pression artérielle
Rein	$\beta 1$	↗ sécrétion de rénine

### 3.2.2. Pharmacocinétique :

Le bisoprolol va avoir une demi-vie de 12 heures qui permet d'avoir une action de 24 heures. Son élimination est rénale et hépatique (50 % des deux côtés).

Concernant le nébivolol, sa demi-vie pourra être cinq à six fois plus longue en fonction du profil de métabolisation des patients (lents ou rapides). Son élimination est principalement dans les fèces et les urines.

Le carvedilol a une demi-vie de 6 à 10 heures et est éliminé par voie biliaire principalement. Enfin, le métoprolol a une demi-vie de 2,5 à 5 heures et son élimination est exclusivement rénale (27).

### 3.2.3. Indications :

Un grand nombre d'études portant sur un nombre important de patients (15 000) ont permis de démontrer l'intérêt des bêta-bloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Elles sont très nombreuses et dépassent largement le cadre du domaine cardiovasculaire.

Le carvedilol et le bisoprolol sont des médicaments à prescription restreinte réservés aux spécialistes en cardiologie et en médecine interne. Les bêtabloquants pouvant entraîner une réduction importante de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle ou encore des troubles de la conduction, l'administration de ces molécules doit être suivie d'examen cliniques souvent effectués une fois par an lors de la consultation avec le cardiologue (auscultation, électrocardiogramme, contrôle de la PA et de la FC). De plus, le médecin généraliste travaille en étroite collaboration avec le cardiologue pour adapter la posologie et avoir l'avis de ce dernier en cas de complications (26, 27, 28).

#### Au niveau cardio-vasculaire :

- **Hypertension artérielle**

Du fait de leur action sur le cœur, les bêta-bloquants sont des antihypertenseurs de premier choix et sont utilisables chez la plupart des malades, soit seuls, soit en association avec tous les autres antihypertenseurs en particulier diurétiques. Le risque d'hypotension orthostatique est diminué par rapport aux autres médicaments car leur action sur les vaisseaux est faible mais leur efficacité a été prouvée pour réduire la mortalité et les conséquences de l'hypertension chez les malades.

- **Traitement de l'angor**

Les bêta-bloquants sont des médicaments majeurs dans cette indication en association avec d'autres comme les dérivés nitrés et inhibiteurs calciques car ils réduisent la consommation d'oxygène en diminuant les effets adrénergiques.

- **Suite de l'IDM**

Le céliprolol, le propranolol, le métoprolol, l'aténolol sont utilisés pour réduire la mortalité précoce en suite immédiate d'infarctus ou le risque de mortalité et de récurrence dans l'année qui suit l'accident. Par contre, la durée du traitement n'est pas bien définie.

- **Troubles du rythme cardiaque**

Tous les bêta-bloquants sont utiles pour réduire et régulariser le rythme cardiaque en cas de tachycardie.

- **Insuffisance cardiaque**

Comme dit plus haut, les bêta-bloquants ont longtemps été délaissés dans cette indication en étant même contre-indiqué. Depuis le bisoprolol, le carvedilol, le métoprolol et le nébivolol sont utilisés et permettent de réduire la mortalité dans l'insuffisance cardiaque stabilisée.

**Autres indications thérapeutiques :**

- **Gastro-entérologie**

Le propranolol est un traitement de premier choix dans le traitement de l'hypertension portale chez le malade cirrhotique.

- **Neurologie**

Le propranolol et le métoprolol vont du fait de leur effet vasoconstricteur en agissant sur les récepteurs  $\beta_2$ , être utiles non pas dans le traitement de la crise migraineuse mais pour réduire le nombre de ces crises et leur intensité.

- **Hyperthyroïdisme**

Ils permettent de réduire les troubles du rythme associés à cette pathologie.

- **Glaucome**

Utilisés en collyre (TIMOPTOL, CARTEOL), les bêta-bloquants utilisés en traitement de fond vont permettre de réduire la pression intraoculaire en diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse.

- **Maladies psycho-somatiques**

Les bêta-bloquants peuvent être utiles chez certains malades en luttant contre les palpitations cardiaques et par un léger effet contre les angoisses.

**Autres utilisations non admises :**

Ils sont aussi utilisés de façon illégale par certains sportifs qui ont besoin de gestes précis (tireurs) car ils vont empêcher les tremblements dû à un rythme cardiaque trop élevé. De par un effet anti-trac, ils sont utilisés également par certains personnages publics devant faire une prestation en public.

### 3.2.4. Effets indésirables et contre-indications :

Les effets indésirables les plus courants sont :

- Une asthénie,
- Bradycardie,
- Impuissance (dose dépendante),
- Syndrome de Reynaud
- Insomnie et cauchemars
- Hypotension
- Hypoglycémie

Ces traitements sont contre indiqués en cas de bradycardie, d'asthme, de BAV et d'insuffisance cardiaque congestive non contrôlée. Ces principes actifs doivent également être utilisés avec prudence chez les sujets âgés de plus de 75 ans au vu du peu de données disponibles sur cette population dans les études cliniques de référence.

Les personnes diabétiques sous bêta-bloquants avec de l'insuline devront être surveillées car les manifestations cliniques de l'hypoglycémie (tachycardie, palpitations, tremblements) seront cachés par les bêta-bloquants. Cela va donc nécessiter un renforcement du contrôle de la glycémie (28).

### 3.2.5. Interactions :

Les associations avec le vérapamil, le diltiazem, la digoxine et l'amiodarone sont déconseillées à cause d'un risque de trouble de la conduction. En pratique, ces associations peuvent être rencontrées et nécessitent alors une grande prudence.

### 3.3. Les IEC :

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont utilisés pour tous les stades d'insuffisance cardiaque et ils sont essentiels au traitement de cette pathologie qu'elle qu'en soit l'étiologie. Ils sont recommandés en première intention (avec association aux bêta-bloquants) chez tous les patients symptomatiques ou asymptomatiques présentant une FEVG inférieure à 40 %.

#### 3.3.1. Mécanisme d'action :

Leur importance dans ce traitement est due à leur cible thérapeutique. En effet, lors d'une insuffisance cardiaque, le SRAA est activé et va provoquer à long terme des effets délétères (hypertrophie cardiaque, vasoconstriction artérielle et veineuse, rétention hydrosodée par la stimulation de la sécrétion d'aldostérone,...).

Le rôle des IEC va être d'inhiber l'enzyme de conversion permettant de transformer l'angiotensine I (inactive) en angiotensine II (active) et ainsi avoir pour effets (29) :

- d'éviter l'hypertrophie cardiaque avec remodelage du myocarde
- une vasodilatation artérielle et veineuse et ainsi de diminuer la pression artérielle
- d'augmenter les bradykinines vasodilatatrices en empêchant leur destruction
- d'éviter une rétention hydrosodée en diminuant la sécrétion d'aldostérone
- d'augmenter le débit musculaire au repos puis à l'effort en améliorant le débit cardiaque par augmentation de la FEVG
- d'éviter l'activation du système sympathique délétère à long terme

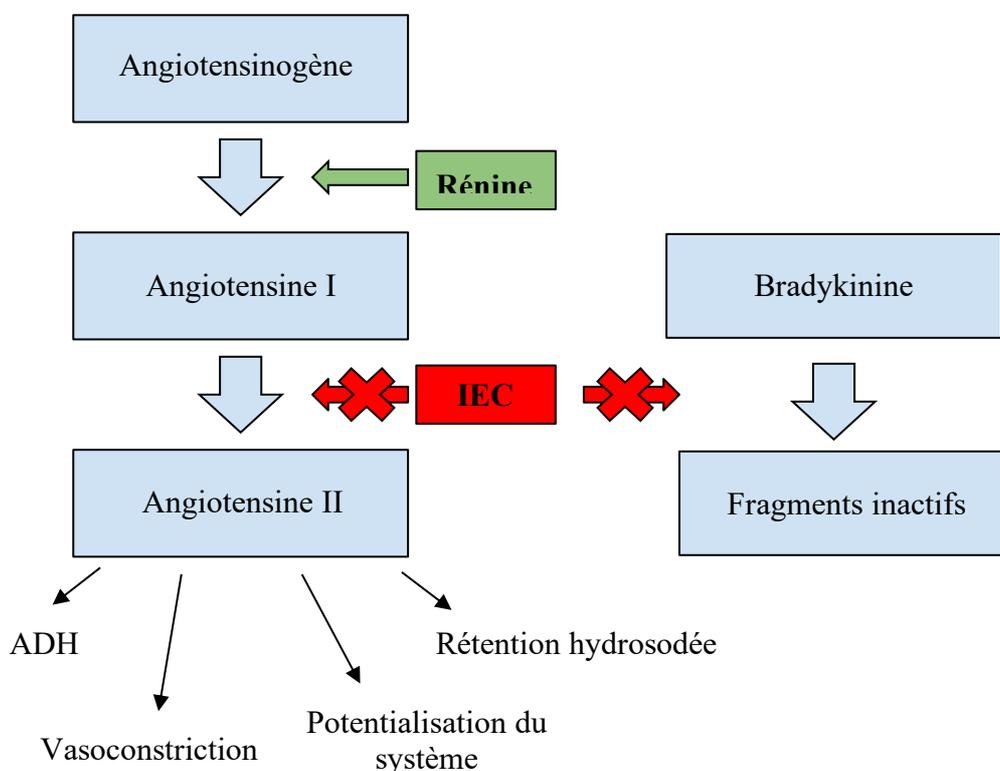


Figure 10 : Schéma montrant le mode d'action des IEC

### 3.3.2. Pharmacocinétique :

Les IEC sont bien absorbés par voie orale. La majorité d'entre eux ont une élimination rénale sauf certains comme le tandolapril et le fosinopril qui ont une plus forte élimination hépatique . Ainsi, la posologie des IEC doit être adapté en fonction de l'évaluation de l'état rénal du patient même si l'insuffisance rénale n'est pas une contre-indication.

Leur demi-vie varie entre deux heures et une journée. Ils sont soit actifs directement (captopril), soit transformés en métabolites actifs par désestérification (enalapril transformé en enalaprilate actif). Ils sont administrés en une à deux prises par jour (26, 28).

### 3.3.3. Indications :

De nombreuses études ont démontré l'efficacité des IEC dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Ils sont la base du traitement des patients insuffisants cardiaques d'après la société européenne de cardiologie.

Ils sont indiqués dans :

- l'hypertension artérielle
- l'insuffisance cardiaque de stade I à IV de la classification NYHA
- l'IDM dès les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamique stable et post-IDM
- réduction de la protéinurie induite par certaines glomérulopathies

### 3.3.4. Effets indésirables et contre-indications :

Les principaux effets indésirables connus sont :

- Hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale en cas de déplétion hydrosodée préalable
- Hypotension orthostatique
- Hypertension réno-vasculaire
- Céphalées, asthénie, nausée, vomissement, crampes
- Élévation transitoire de la kaliémie
- Neutropénie, thrombopénie, agranulocytose

Certains effets indésirables doivent motiver l'arrêt du traitement comme la toux sèche, l'angio-oedème, éruption cutanée, élévation de la créatinémie (supérieures à 30 %), urticaires, présence de transaminases. Concernant la toux sèche, c'est l'effet indésirable le plus fréquent (20 %) qui peut nécessiter le remplacement de l'IEC par un antagoniste de l'angiotensine II (ARA II) en fonction de l'intensité et de la gêne de cette toux (26).

En cas de surdosage : hypotension sévère, troubles hydro-électrolytiques, insuffisance rénale nécessitant un arrêt du traitement et un remplissage vasculaire.

Les IEC sont contre-indiqués :

- Les deuxième et troisième trimestres de grossesse ainsi que l'allaitement
- En cas d'hypersensibilité, d'antécédents de réactions allergiques suite à la prise d'IEC (angio oedème, choc anaphylactique)
- Déplétion hydrosodée excessive
- D'hyperkaliémie (CI relative)
- Sténose artérielle rénale bilatérale ou unilatérale

### 3.3.5. Interactions :

- L'association avec des sels de potassium ou le potassium sont contre-indiqués à cause du risque d'hyperkaliémie.
- Association contre-indiquée : triple association IEC-ARA II-antialdostérone
- Association déconseillée au vu du risque de lithémie trop élevé : lithium, estramustine
- Associations à utiliser avec précaution : insuline et sulfamides hypoglycémiantes (risque d'hypoglycémie), AINS (risque d'insuffisance rénale), corticoïdes, autres antihypertenseurs, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques, diurétiques hyperkaliémiantes, les « sartans »

### 3.3.6. Précautions d'emploi :

Lors d'une première délivrance, le pharmacien devra rappeler les effets indésirables notamment la toux sèche ainsi que l'importance de surveiller sa pression artérielle, sa kaliémie et sa créatinémie. En cas de prescription chez une femme en âge de procréer, il faudra l'informer des risques de foetotoxicité.

En cas de dysfonction systolique du ventricule gauche, d'insuffisance cardiaque et/ou rénale chronique, l'hypotension artérielle asymptomatique ne doit pas faire interrompre le traitement, mais passer à une posologie progressivement croissante jusqu'à la dose maximale tolérée (une élévation de la créatinémie de 20 à 30 % est tolérée).

L'initiation du traitement doit être progressive à cause de la suractivation du SRAA, ceci pour éviter un risque d'hypotension artérielle aiguë. Ainsi, on augmente progressivement les doses de 25 % jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient.

### 3.4. Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II :

Les antagonistes de l'angiotensine II (ARA II) ou « sartans » (à cause de la terminaison des molécules) sont également très utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, souvent en seconde intention en cas d'intolérance aux IEC ou lorsque le patient souffre de toux sous IEC.

#### 3.4.1. Mécanisme d'action :

Comme indiqué plus haut, le système rénine-angiotensine-aldostérone va permettre la transformation de l'angiotensinogène en angiotensine I via la rénine puis en angiotensine II par l'enzyme de conversion (figure 9).

L'angiotensine II va par la suite agir au niveau des récepteurs AT1 et AT2 et aura des actions au niveau cardiovasculaire. La stimulation de ces récepteurs va provoquer les effets suivants résumés dans le tableau 8 ci-dessous :

Tableau 7 : Stimulation des récepteurs de l'angiotensine II et conséquences de cette stimulation

	AT1	AT2
Conséquences de la stimulation	Vasoconstriction, croissance cellulaire, prolifération anti natriurèse, radicaux libres sécrétion d'aldostérone, libération d'endothéline, de catécholamines, molécules d'adhésion, facteurs de croissance	Vasodilatation, inhibition de la croissance cellulaire, différenciation cellulaire, apoptose, natriurèse, production de monoxyde d'azote (NO)
Expression	Permanente	réexpression seulement dans des situations pathologiques

Les ARA II vont avoir pour action d'antagoniser les récepteurs AT1. Ainsi, l'angiotensine II ne pourra plus stimuler ce récepteur et cette action empêchera les effets décrits dans le tableau 8 ci-dessus.

### 3.4.2. Pharmacocinétique :

Selon les molécules, la pharmacocinétique sera totalement différente. En effet, pour le candésartan, il est éliminé sous forme inchangée par les voies urinaires et biliaire et a une fixation principalement plasmatique (plus de 99 % aux protéines plasmatiques). Sa demi-vie est de 9 heures.

Pour le valsartan, il est éliminé à plus de 80 % par voie biliaire et 13 % par voie rénale. Sa demi-vie est de 6 heures. La prise concomitante de nourriture va abaisser sa concentration sanguine de 50% à 40 % sans pour autant provoquer de diminution significative de l'effet thérapeutique.

### 3.4.3. Indications :

Elles sont identiques à celles des IEC. Du fait qu'ils n'accumulent pas la bradykinine, ils pourront être utilisés chez les patients souffrant de toux sous IEC. Ils servent surtout d'alternatives aux IEC.

### 3.4.4. Effets indésirables et contre-indications :

Les mécanismes d'action entre les antagonistes de l'angiotensine II et les IEC étant proches, on retrouvera des effets indésirables communs mise à part la toux sèche non présente chez les ARA II. La non-accumulation de bradykinine fait de cette classe une alternative thérapeutique aux IEC.

Les contre-indications sont les suivantes :

- Hypersensibilité aux antagonistes de l'angiotensine II
- Insuffisance hépatique sévère
- Utilisation au cours du deuxième ou troisième trimestre de grossesse
- Allaitement déconseillé en l'absence de données

### 3.4.5. Interactions :

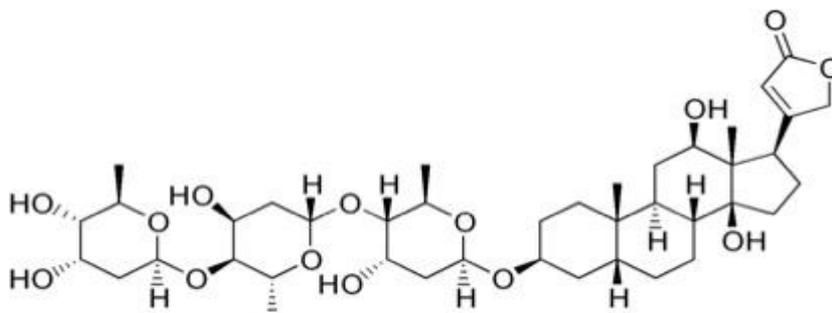
Elles sont identiques aux IEC.

### 3.5. Les hétérosides cardiotoniques :

Le chef de file de cette classe est la digoxine. L'utilisation de cette molécule apporte un certain bénéfice par rapport aux bêta-bloquants utilisés seuls dans une certaine frange de patients. Il n'y a pas de réduction de la mortalité, mais il y a une réduction du nombre d'hospitalisations.

#### 3.5.1. Structure chimique :

La digoxine



#### 3.5.2. Mécanisme d'action :

Elle va inhiber l'ATPase au niveau des membranes cellulaires des cardiomyocytes ce qui va augmenter la concentration intracellulaire de  $\text{Na}^+$  ainsi que la concentration extracellulaire de  $\text{K}^+$ . En conséquence, la fréquence cardiaque et la vitesse de conduction de l'automatisme cardiaque seront réduites sans accroître la consommation de l'oxygène. Elle renforce la contraction cardiaque et va ralentir et régulariser les battements du cœur (28).

#### 3.5.3. Pharmacocinétique :

La digoxine se retrouve en quantité importante sous forme libre dans le sang non liée aux protéines plasmatiques (80 %), ce qui explique sa rapidité d'action. En effet, par voie orale, elle agit en 1 à 2 heures. Son élimination est principalement rénale sous forme inchangée. Sa demi-vie est de 36 heures et une concentration stable s'obtient en une semaine environ. Il faudra donc réaliser des dosages de digoxémie réguliers en début de traitement (28).

#### 3.5.4. Indications :

La digoxine n'a plus qu'une place limitée dans la prise en charge des patients atteints d'une insuffisance cardiaque. Elle est surtout utilisée en cas de contre-indication aux bêtabloquants et de fibrillation atriale associée à l'insuffisance cardiaque notamment dans les stades III et IV d'insuffisance cardiaque avec dyspnée et haute fréquence cardiaque.

### 3.5.5. Effets indésirables et contre-indication :

Les principaux effets indésirables sont :

- Hyperexcitabilité ventriculaire (entraînant l'arrêt du traitement),
- Troubles de la vision et troubles psychiatriques (convulsion, délire, hallucinations) surtout chez le patient âgé devant faire suspecter un surdosage
- Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) qui sont les signes les plus fréquents et précoces d'une surcharge en digoxine
- Allergies, thrombopénies exceptionnelles

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :

- Blocs atrio-ventriculaires du 2<sup>ème</sup> et du 3<sup>ème</sup> degré non appareillés
- Hyperexcitabilité ventriculaire survenant quand le malade est encore sous l'action d'un digitalique
- tachycardie et fibrillation ventriculaires
- hypokaliémie non corrigée

### 3.5.6. Interactions :

Certaines associations sont à proscrire au vu des risques importants pouvant apparaître :

- Sultopride, au sels de calcium par voie IV pouvant entraîner des troubles du rythme graves (comme des torsades de pointes) voire mortelles
- Millepertuis diminuant la digoxinémie et pouvant entraîner une décompensation cardiaque
- Les médicaments bradycardisants comme les bêta-bloquants, l'amiodarone

#### **4. Prise en charge des différentes insuffisances cardiaques**

##### **4.1. Traitements pour l'insuffisance cardiaque à FE préservée :**

Pour le moment, aucune étude n'a démontré l'efficacité d'un traitement pour les insuffisants cardiaques à FE préservée afin de réduire la mortalité et morbidité chez ces patients.

Le traitement se résumera alors à l'utilisation de diurétiques ainsi que les médicaments cités plus haut qui permettront de traiter les comorbidités du patient comme le diabète ou l'hypertension. En plus, la limitation des facteurs de décompensation tels que les poussées hypertensives, une éventuelle surcharge hydrosodée, une anémie ou bien encore une fièvre sera à prendre en compte.

La prévention des rechutes sera basée sur le traitement de l'HTA, le respect du régime désodé (en cas de surcharge), la revascularisation (en cas d'ischémie), le traitement des troubles du rythme (par l'amiodarone exclusivement) et le traitement par antibiothérapie des surinfections bronchiques ainsi que préventif par la vaccination.

#### 4.2. Traitements pour l'insuffisance cardiaque à FE réduite :

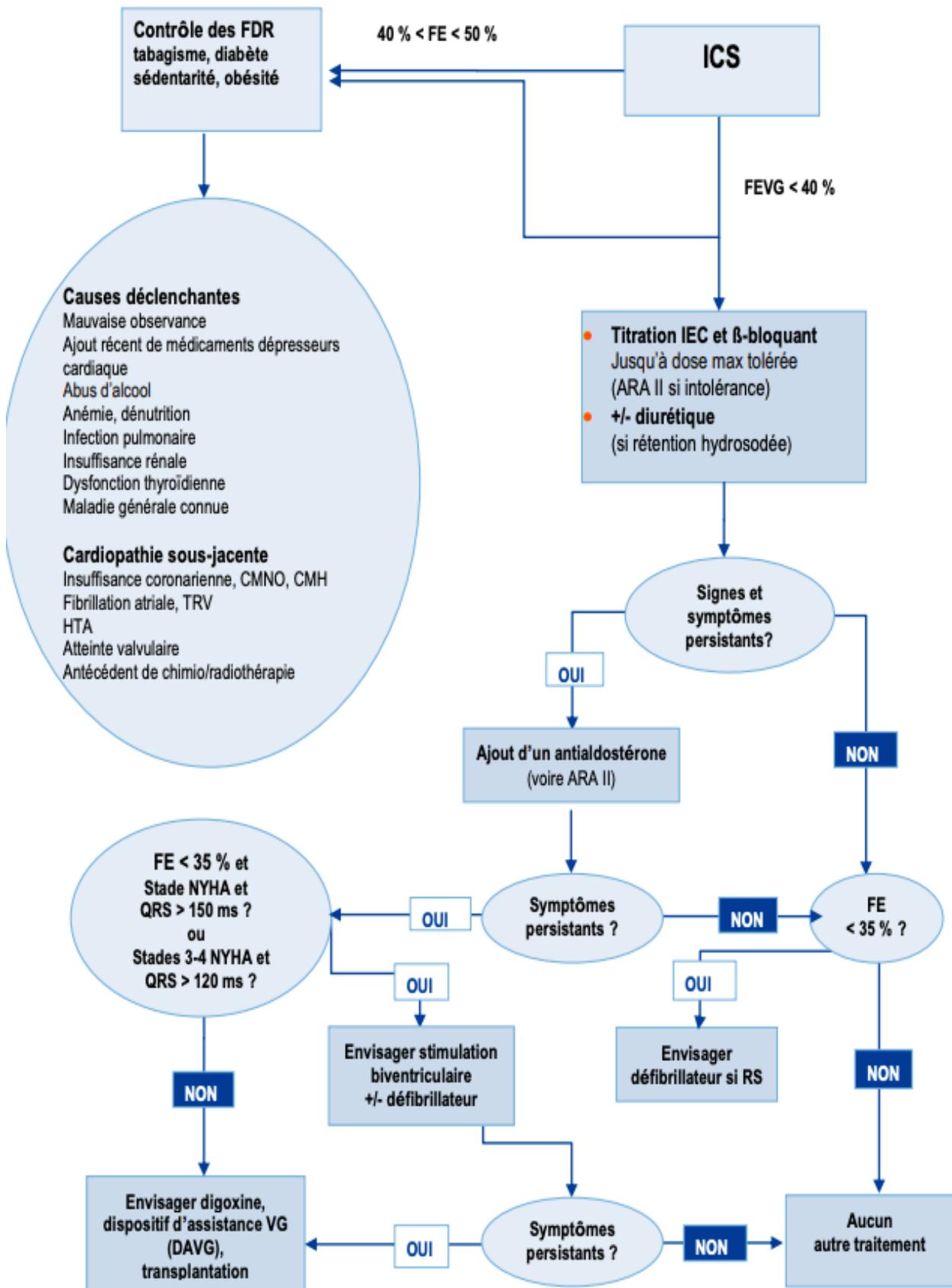


Figure 11 : Arbre décisionnel de prise en charge de l'insuffisance cardiaque en fonction de la FEVG

Comme nous le montre l'arbre décisionnel (figure 11), le traitement de l'insuffisance cardiaque à FE réduite va dépendre de l'intensité selon laquelle la FEVG est atteinte. Nous allons nous intéresser aux traitements d'une FEVG inférieure à 40 %.

En premier lieu, chez tous les patients avec  $FEVG \leq 40\%$ , les IEC seront recommandés de même que les bêta-bloquants en association. Précédemment, une adaptation des éventuels traitements antérieurs en cours (diurétiques et vasodilatateurs) devra être effectuée aux doses minimales efficaces.

Les IEC sont initiés à la dose la plus faible, de préférence le soir, afin de limiter les risques d'hypotension (le patient étant allongé). La dose est ensuite augmentée progressivement pour atteindre la dose maximale tolérée. Une surveillance de la créatininémie et de la kaliémie sera effectuée 1 à 2 semaines après chaque augmentation de dose, et après 3 mois, puis tous les 6 mois.

Les diurétiques sont uniquement prescrits en cas de surcharge hydrosodée car aucune étude n'a montré de réduction des hospitalisations ou du risque de mortalité pour insuffisance cardiaque.

Les antialdostérones sont recommandés chez les patients avec une insuffisance cardiaque de stade II à IV avec  $FEVG \leq 35\%$ , restant symptomatiques en dépit de l'association IEC/bêtabloquants.

Les ARA II sont une alternative aux IEC en cas d'intolérance. Ils sont utilisés en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants chez des patients restant symptomatiques, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants.

Dans les formes plus avancées, une resynchronisation ventriculaire avec l'implantation d'un stimulateur biventriculaire peut être proposée pour les patients en ICC déjà sous traitement symptomatique maximal dont l'espérance de vie est suffisante. Concernant le défibrillateur implantable, il est proposé en prévention de la mort subite liée à une fibrillation ventriculaire.

En résumé, associé aux règles hygiéno-diététiques, le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée est bien codifié. Il est justifié chez tous les patients symptomatiques. Les IEC et les bêtabloquants, en l'absence de contre-indication, ont également montré leur intérêt chez les patients asymptomatiques pour enrayer au plus tôt, l'évolution de la maladie.

Deux types de traitement vont exister : le traitement symptomatique et le traitement de fond qui va se diviser en traitement de fond initial et traitement de fond continu. Malgré ces deux traitements, il ne faudra pas oublier de traiter aussi les comorbidités.

1) Traitement symptomatique :

Le symptôme le plus fréquent et le plus grave est la rétention hydrosodée. Elle est traitée par l'utilisation de diurétiques de l'anse (furosémide le plus souvent) à dose suffisante afin de faire diminuer les symptômes (possibilité de les utiliser en IV pour une action immédiate et plus importante en fonction de l'importance des symptômes). De même, les diurétiques thiazidiques (moins puissants) peuvent être associés aux diurétiques de l'anse dans les formes sévères. Ces diurétiques seront soit maintenus à dose minimale efficace soit stoppés.

2) Traitement de fond initial (base de la prise en charge) :

Comme dit plus haut, le traitement de fond va être l'association IEC-bêta-bloquants à dose maximale tolérable. Les IEC sont débutés à faible dose avec une augmentation par pallier progressif afin d'atteindre ou de se rapprocher de la posologie cible maximale, en conservant une pression artérielle systolique supérieure à 90 mmHg. Les ARA II sont utilisés en cas de contre-indication ou d'effets indésirables sous IEC (toux ou angioedème).

3) Traitement de fond continu :

Ensuite, chez les patients demeurant symptomatiques, l'ajout d'un antialdostérone est préconisé dû au fait que les IEC ne bloquent que partiellement la synthèse de l'aldostérone. Par contre cette association IEC-bêtabloquant-antialdostérone entraîne un risque d'hyperkaliémie qui est plus prononcé chez les patients âgés ou insuffisants rénaux. Ce risque est aussi favorisé par une déshydratation ou la prise de médicaments néphrotoxique chez ces patients ce qui implique un avis cardiologique et une surveillance étroite des taux sanguins.

L'ivabradine (Procoralan) peut être utilisé en cas de contre-indication des bêtabloquants, ou en association aux bêtabloquants chez les patients en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque supérieure à 75 battements par minute.

La digoxine est éventuellement prescrite en cas de symptômes persistants malgré un traitement optimal, ou chez les patients en fibrillation atriale.

#### 4) Traitement des comorbidités :

Les dérivés nitrés comme certains inhibiteurs calciques (amlodipine et félodipine) ont une action symptomatique en contrôlant un angor ou une HTA ce qui fait que ces molécules ont une place limitée dans l'insuffisance cardiaque.

En cas de trouble du rythme, l'amiodarone est le seul antiarythmique utilisable avec une dose de charge sur 3 jours suivis d'une dose d'entretien. Concernant les AVK ou les anticoagulants oraux directs, ils sont indiqués en cas de fibrillation atriale.

Comme énoncé plus haut, chez les patients conservant une FEVG inférieure à 35% sous traitement médical maximal, il sera possible d'implanter un défibrillateur automatique ou un resynchroniseur (stimulateur biventriculaire).

## **5. Traitements non médicamenteux :**

### **5.1. Règles hygiéno diététiques :**

Malgré l'efficacité des traitements médicamenteux mis en place, il est important de former le patient aux règles hygiéno diététiques les plus importantes afin de prévenir le risque d'apparition d'autres symptômes, d'aggravation de la pathologie existante ou bien de rechutes.

Cette prévention a pour objectif de faire comprendre et connaître au patient les différents buts et enjeux de son traitement médicamenteux, puis d'apprendre à reconnaître les premiers signes de décompensation cardiaque afin de réagir immédiatement et de ne pas laisser empirer la situation.

Le pharmacien, comme le médecin ont un rôle très important dans cette prise en charge. Ils devront rappeler l'importance d'une bonne prise quotidienne et des mesures à prendre en cas d'oubli, répondre aux éventuelles questions du patient, expliquer son traitement voire sa pathologie et évaluer les connaissances du patient sur celle-ci (lors d'une consultation pour le médecin ou d'un entretien pharmaceutique pour le pharmacien) et rassurer le patient en cas d'augmentation de la dose en lui expliquant que cela ne rime pas avec une aggravation de sa maladie.

- **Tabac et alcool :**

Comme dans la majorité des pathologies cardiovasculaires, l'alcool est un facteur de risque et de complications dans l'insuffisance cardiaque. Sa consommation devra être modérée comme toute personne à un verre voire deux verres en cas de consommation de vin. En effet, selon plusieurs études, une consommation modérée d'alcool peut protéger contre certaines pathologies cardiovasculaires.

La consommation de tabac quant à elle n'apporte aucun effet bénéfique. Le tabac doit être réduit au maximum, et dans la mesure du possible, stoppé totalement. Cela est valable pour toute personne atteinte ou non d'une pathologie cardiaque.

Les effets de l'arrêt du tabac sont bénéfiques. Il se produit une diminution de la pression artérielle s'exerçant sur le coeur et ainsi une diminution des symptômes de l'insuffisance cardiaque. Il faut savoir que les personnes en attente de greffe du coeur inscrites sur le registre ne peuvent pas être fumeur (30).

Le pharmacien à son rôle à jouer au comptoir pour aider les patients à arrêter de fumer. Il peut présenter les nombreuses méthodes de substitution nicotinique (patch, gommes à mâcher, inhalateurs...) et donner quelques conseils pour arrêter de fumer :

- Trouver un substitut à garder à portée de main
- Mâcher un chewing gum pour éviter de penser à la cigarette
- Pratiquer des activités sportives
- Aller dans des lieux où le tabac est interdit et rester le moins possible avec des fumeurs
- Éviter les situations qui incitent à fumer comme boire du café ou de l'alcool
- Demander de l'aide aux amis et à la famille et s'ils fument, proposer de s'arrêter en même temps

- **Alimentation :**

Un régime alimentaire varié et équilibré est conseillé. Les recommandations en vigueur du programme national nutrition santé de l'INPES sont valables pour les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque.

Dans un premier temps, un régime hyposodé voire sans sel (pour les phases aiguës) est conseillé pour toute personne souffrant d'insuffisance cardiaque. La rétention hydrosodée est un effet majeur de la maladie et favorise l'apparition d'épisodes de décompensation.

Ce régime doit être adapté au stade de l'insuffisance cardiaque. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de stade I sur la classification NYHA, un régime sans sel strict n'a pas démontré d'avantage par rapport à un régime hyposodé, alors qu'en phase aiguë, ce régime sans sel strict est indispensable.

La prescription est souvent mal observée par les malades tant que la thérapeutique par les diurétiques leur permet d'échapper à un strict contrôle de l'apport sodé. A l'inverse, lorsque ces écarts de régime se suivent d'aggravation de leur insuffisance cardiaque, alors ils sont plus empreint à bien suivre ce régime. Le médecin peut décider de faire un dosage de la natriurèse des 24 heures à intervalle régulier afin de jauger la consommation de sel. Cela permettra de mieux expliquer les conséquences au patient qui sera alors peut être plus prêt à l'appliquer ou bien qui pourra voir ainsi le résultat de ses efforts (31).

Pour ce faire, une liste d'aliments contenant un fort taux de sodium doit leurs être fournis (d'après l'institut de cardiologie de l'université d'ottawa) :

Tableau 8 : Listes des aliments contenant un fort taux de sodium

ALIMENTS À ÉVITER	ALIMENTS À PRIVILÉGIER
Hot dogs et viandes fumés	Fruits
Gâteaux apéritifs	Poissons frais et fruits de mer
Charcuteries (saucissons, bacon...)	Viandes rôties, grillées
Fromages	Lait, yaourt
Pizza	Légumes frais ou congelés
Sauces et plats préparés en magasin	Riz, pâtes, oeufs
Légumes en conserve	Huile, vinaigre, citron
Cornichons, olives	Herbes, épices, ail, oignons
Cube de bouillon, jus de viandes	
Mets chinois et sauce soja	

Le rôle de conseil du pharmacien lors de la délivrance est de nouveau sollicité en donnant quelques astuces simples à effectuer :

- Retirer la salière de la cuisine et de la table
- Ne pas ajouter de sel lors de la préparation des plats
- Essayer de trouver des alternatives moins salés aux aliments qu'ils apprécient
- Consommer des fruits et légumes pauvres en sel
- Remplacer les soupes, les céréales, le beurre ainsi que les autres aliments salés par leur version à teneur réduite en sel
- Eviter le plus possible les préparations toutes faites qui contiennent beaucoup de sel, les fast-food, le saucisson, le bacon, les gâteaux apéritifs...
- Prendre des plats avec un nutriscore A ou B si la personne ne peut pas se faire à manger et bien regarder la teneur en sodium

- **Activité physique et obésité :**

Une activité physique non violente comme la marche, le vélo, la natation est recommandée de manière modérée et régulière. Elle doit être adaptée au stade d'avancement de la maladie et personnalisée avec le médecin. Cet exercice ne devra pas provoquer une dyspnée et d'efforts physiques brutaux. En d'autres termes, son rythme sera celui qui ne provoquera pas d'essoufflement. La participation d'un(e) kinésithérapeute pour initier cet entraînement est souvent conseillé dans les centres de réadaptation cardiaque (30, 31).

Elle est indispensable afin de prévenir une dégradation de l'état général, afin d'améliorer la résistance à l'effort et aussi lutter contre la baisse de performances des muscles respiratoires. Dans le cas des patients en insuffisance cardiaque, les myocardiocytes dilatés sont soumis à des contraintes augmentées. L'entraînement permet de les diminuer et d'abaisser le niveau des contraintes pour les activités quotidiennes.

L'obésité est un facteur de risque important dû aux importantes modifications qu'elle entraîne au niveau général des fonctions vitales et des organes. Il se produira en outre une modification de la structure cardiaque, de l'hémodynamique, des fonctions respiratoires et des sécrétions endocrines.

Un contrôle du poids est donc nécessaire afin de ne pas aggraver la maladie et il faut envisager une perte de poids dans les cas de patients obèses ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ). Le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) devra être mis en place dans le suivi du patient et celui-ci devra tendre vers les valeurs normales : IMC compris entre 18,5 et  $25 \text{ kg/m}^2$ .

- **Loisirs et voyages :**

Concernant les loisirs, ils devront être adaptés à la condition physique et à l'état général de la personne atteinte d'insuffisance cardiaque. Il est déconseillé de faire des activités à sensation forte comme les grand 8, looping, le saut en parachute ou bien le saut à l'élastique. En effet, l'effet de surprise que provoquent ces activités est potentiellement dangereux pour ces personnes. De même, les sports de contact (boxe, judo, karaté) ou demandant des efforts intenses sur une courte période (athlétisme par exemple) seront à éviter.

Pour les voyages, il est déconseillé de se rendre dans des pays chauds si le patient n'est pas stabilisé et les éviter si le patient est stabilisé. La chaleur peut provoquer des tachycardies et conduire également à une décompensation. Les séjours en altitude au-dessus de 1500 mètres d'altitude sont également déconseillés à cause de la raréfaction de l'oxygène.

Enfin, afin de ne pas aggraver la maladie, une vaccination à jour contre les pneumocoques et la grippe est fortement recommandée chez l'insuffisant cardiaque. Ces deux infections peuvent conduire au déclenchement d'une décompensation cardiaque.

- **Signaux d'alertes :**

Chaque patient insuffisant cardiaque doit être informé des principaux signes précurseurs qui doivent l'alerter d'une éventuelle décompensation. Ils devront contacter rapidement leur médecin en cas :

- d'apparition d'un essoufflement au repos,
- d'une fatigue anormale à l'effort
- d'une toux nocturne,
- d'un malaise, vertige en position debout orientant vers une hypotension orthostatique
- de constatation d'œdèmes des membres inférieurs (OMI) avec gonflement des pieds et des chevilles et prise de poids rapide orientant vers une forte rétention hydrosodée,

## **5.2. Traitements chirurgicaux :**

### **5.2.1. La resynchronisation cardiaque :**

La resynchronisation cardiaque est un geste bénéfique pour les patients quelle que soit la gravité de l'insuffisance cardiaque. En effet, les patients atteints d'insuffisance cardiaque de stade III ou IV dans la classification NYHA ont un triple asynchronisme : intra-ventriculaire, inter-ventriculaire et atrio-ventriculaire. Cette technique va permettre ainsi d'améliorer le pronostic vital de ces personnes (32).

Elle consiste en une stimulation électrique multisites ou atrio-biventriculaire par le biais d'électrodes implantées dans la cavité cardiaque. Il existe différents modèles en fonction du nombre d'électrodes. Dans les stimulateurs (ou pacemaker) simple chambre, une seule sonde est implantée dans le ventricule droit ou dans l'atrium droit. Pour les stimulateurs double chambre (figure 12, page 80), les électrodes seront insérées de la manière suivante : une dans l'atrium, une dans le ventricule droit et la dernière dans le sinus coronaire pour permettre une resynchronisation ventriculaire.

Le fait de resynchroniser les deux ventricules permet une amélioration de l'éjection ventriculaire gauche, en particulier par le fait que le septum interventriculaire joue un rôle plus efficace en cas de contraction simultanée des deux ventricules. Ces stimulateurs implantés le plus souvent sous la clavicule possèdent tous une double fonction : "écoute" du rythme cardiaque et stimulation.

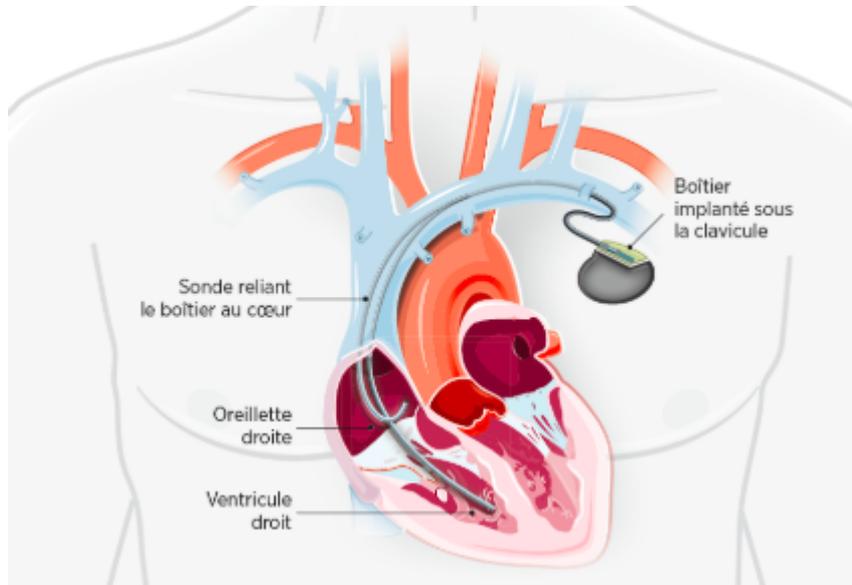


Figure 12 : Stimulateur double chambre d'après le magazine sciences et avenir (32)

### 5.2.2. La chirurgie de valve :

Dans le cas d'une IVG, la réparation ou le remplacement de valves peut être recommandée en prenant en compte la balance bénéfico-risque qui ne sera pas la même en fonction du stade de cette pathologie, de l'âge du patient et de son état général ainsi que de ses antécédents.

Le remodelage ventriculaire peut être envisagé également chez certains patients. Il s'agit d'une technique chirurgicale qui consiste à donner une forme elliptique au ventricule qui est devenu ovoïde afin d'obtenir un meilleur rendement énergétique et donc une meilleure FE.

### 5.2.3. Le défibrillateur implantable :

Le risque le plus important chez ces patients atteints d'insuffisance cardiaque est la mort subite. Le défibrillateur va permettre de réduire ce risque chez les personnes qui ont une altération de la FEVG, des tachycardies et arythmies : il constitue une seconde technique de rythmologie interventionnelle.

Les défibrillateurs implantables sont capables de diagnostiquer un trouble du rythme et de délivrer un choc électrique endoventriculaire qui interrompt l'arythmie et évite la mort subite. Ils se présentent comme un stimulateur cardiaque amélioré. En plus de la fonction pacemaker permettant de gérer les bradycardies, ils vont pouvoir gérer aussi les tachycardies. Comme le stimulateur, ils pourront être reliés à une, deux ou trois sondes implantées dans la cavité cardiaque (32).

Comme l'a indiqué plus haut la figure 11 (page 71) ainsi que la Société Européenne de Cardiologie, cette intervention est recommandée chez les patients ayant eu un traitement optimal depuis plus de trois mois et une FEVG inférieure à 35 % qui ont une espérance de vie de plus d'un an et une bonne condition pour supporter l'opération et éviter la mort subite. Ces patients sont en stade II ou III de la classification NYHA.

Plusieurs études ont démontré que la pose d'un stimulateur cardiaque biventriculaire diminue la mortalité et le nombre d'hospitalisations. Les stades IV sont plus rarement appareillés compte tenu de leur espérance de vie limitée et du bénéfice modéré

#### 5.2.4. La transplantation cardiaque :

Dans les cas les plus sévères considérés en insuffisance cardiaque terminale, la transplantation cardiaque reste encore à l'heure actuelle la référence en matière de chirurgie avec de bons résultats sur la survie et le confort du patient si celui-ci est éligible à cette transplantation.

Il existe en France vingt-six centres qui réalisent des greffes cardiaques. La moyenne d'attente après inscription sur la liste de greffe est de 4 mois. Actuellement le niveau de réussite des transplantations cardiaques, atteint 85% après 1 an et de 55% au bout de dix ans. Cependant, la pénurie de donneurs entraînent tous les ans le décès de dizaines de patients en attente d'une greffe. En 2017, 467 greffes ont été réalisées (33).

En 2018, l'agence de la biomédecine a mis en place un nouveau système de sélection des candidats en attente de greffes. En effet, depuis 2004, la notion de "super urgence" en plus du critère géographique dû au fait qu'un coeur ne peut survivre que 4 heures hors d'un corps a été mise en place. Il s'agissait de donner aux équipes de greffe la possibilité d'attirer l'attention de la plateforme nationale, durant 48 heures renouvelables une fois, sur un patient en attente de greffe dont le pronostic vital était engagé. Malheureusement, il s'est avéré qu'il a été vite débordé car le recours à ce dispositif était trop récurrent.

Pour ce faire, désormais chaque candidat éligible à une greffe se voit attribuer un score entre 0 et 1000 en fonction de divers critères qui vont lui rapporter plus ou moins de points : son âge, son sexe, son espérance de vie après la greffe, son groupe sanguin et tissulaire, sa zone géographique, son risque de mourir sans transplantation... Ainsi, ce score évolue en permanence en fonction du donneur : le système tient autant compte du besoin vital du receveur que du bénéfice qu'il tirera de la greffe (34).

En avril et mai 2019, pour la première fois en France, deux cœurs ayant continué à battre ont été greffés à l'institut cœur poumon du CHRU de Lille. Cette performance a été rendue possible par l'utilisation de l'Organ Car System, un boîtier qui permet d'isoler et de perfuser le greffon pendant son transport. Ce mécanisme permet ainsi d'augmenter la durée de conservation de 4 heures à plus de 6 heures.

Dans les années à venir, avec les avancées technologiques et les deux résultats encourageants obtenus en France, il sera possible pour ces patients en attente de greffe de bénéficier d'une greffe de cœur artificiel pour supplanter au manque cruel de donneur.

### 5.2.5. L'assistance respiratoire :

Cette technique, longtemps considérée comme une alternative d'urgence pour les patients en attente de greffe, devient peu à peu une alternative à long terme pour ces patients atteints d'insuffisance cardiaque terminale.

Il existe deux principaux types d'assistance respiratoire :

- L'assistance ventriculaire gauche (figure 13, page 83) pour les patients en attente de greffe ou en alternative. C'est une pompe axiale ou centrifuge implantée en intra-thoracique à flux continu ou légèrement pulsée et qui éjecte le sang dans l'aorte. Le taux de survie est plutôt bon avec une survie à un an de 88 % et à deux ans de 80 %.
- L'assistance circulatoire mécanique bi-ventriculaire (figure 14, page 83). C'est un dispositif qui est volumineux et qui fournit un flux pulsé grâce à l'énergie pneumatique avec une console externe pesant quelques kilogrammes. A cause des complications dû à ce dispositif, le taux de survie est moins bon qu'avec l'autre dispositif. En effet, en moyenne ce taux est de 50 % à un an.

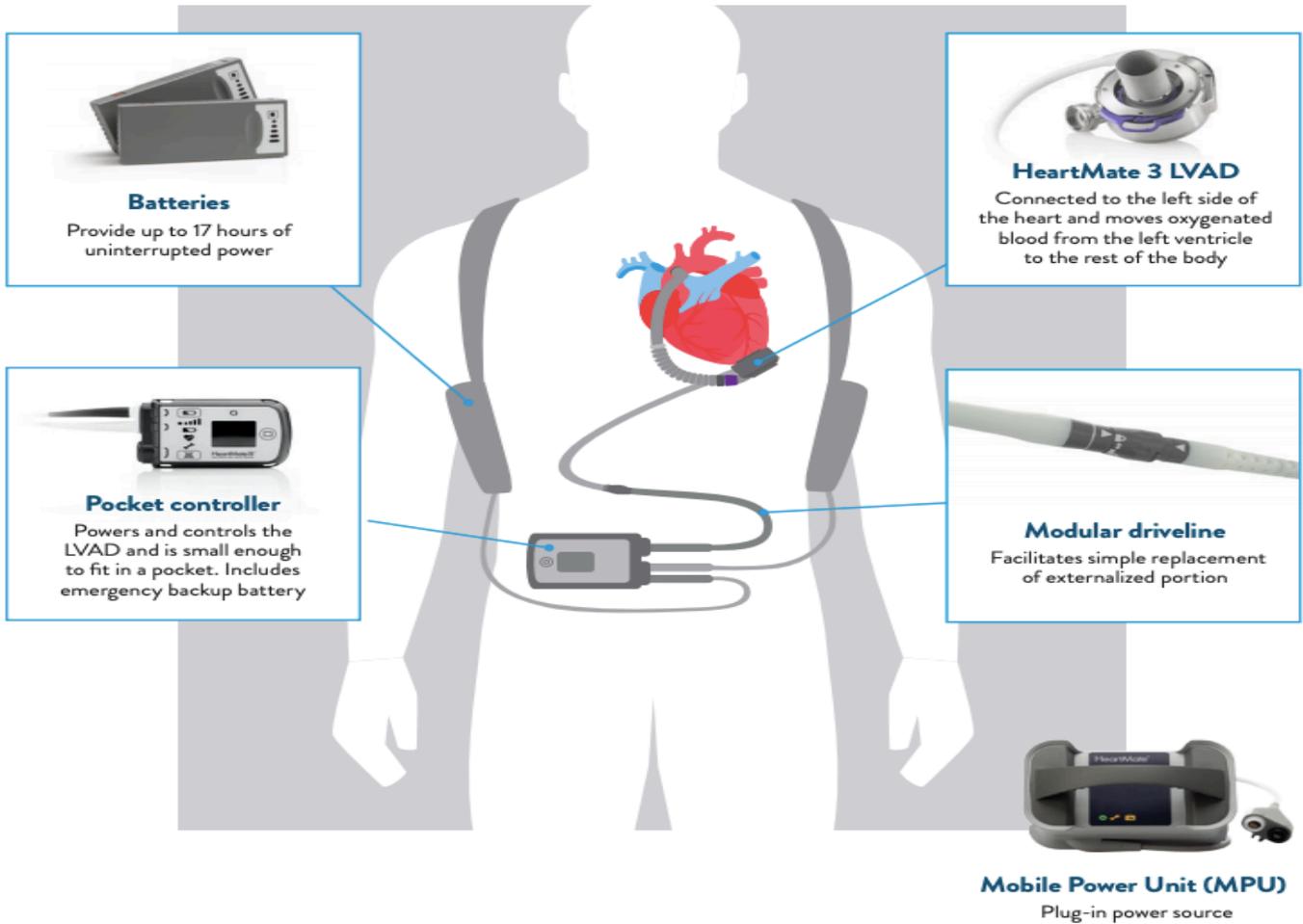


Figure 13 : Système HEART MATE III. Vue globale avec connexion externe (35)

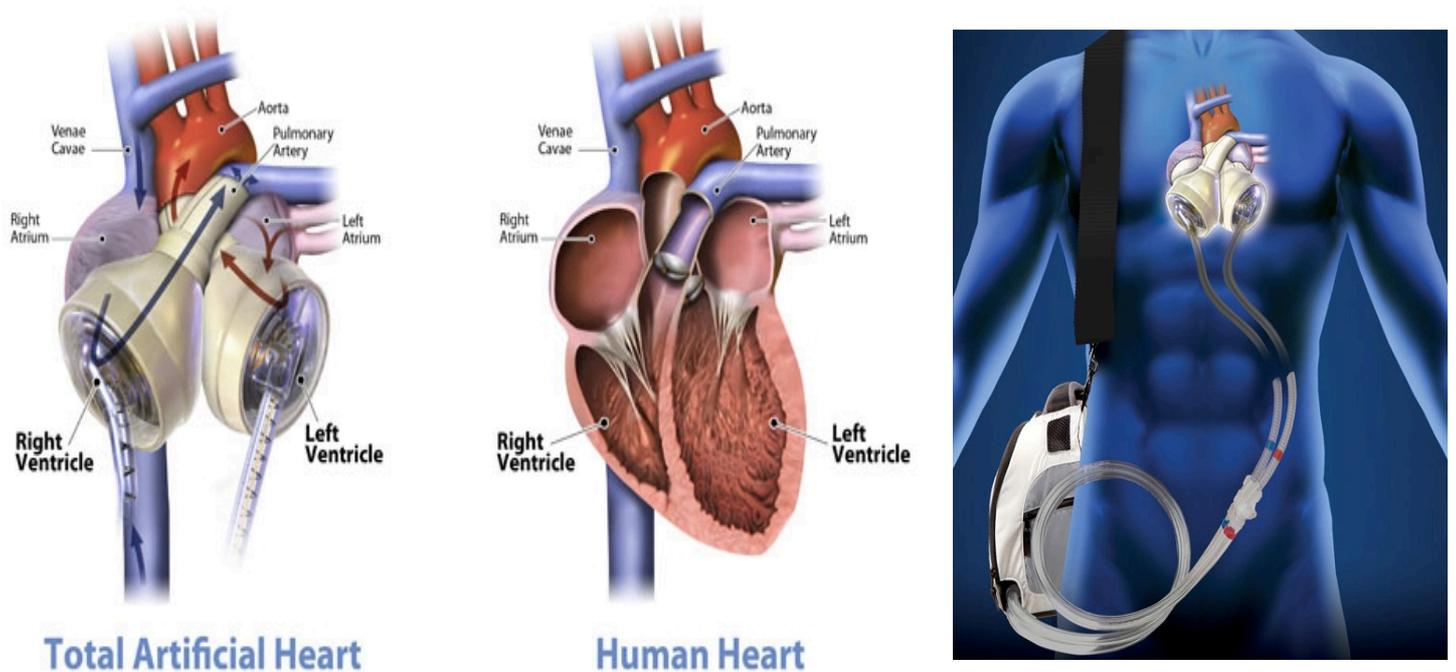


Figure 14 : Système CARDIOWEST. Vue globale avec console externe (36)

## 6. Thérapeutiques d'avenir

### 6.1. Le cœur artificiel :

Le remplacement d'un cœur défaillant par un cœur artificiel est une des voies les plus prometteuses de traitement de l'insuffisance cardiaque terminale. En 2013, une première mondiale a été effectuée en France à l'hôpital Européen Georges Pompidou chez un patient de 76 ans atteint d'insuffisance cardiaque terminale qui a pu bénéficier d'un cœur artificiel de la société CARMAT. Le patient est décédé deux mois et demi après l'implantation ce qui avait stoppé l'essai le temps de l'analyse de ce cas qui s'est avéré être une erreur de manipulation de la batterie de la part de ce patient. Cependant, cela a permis à la société CARMAT de faire évoluer son produit et de reprendre les études en juillet 2014 (37).

Ce cœur entièrement autonome est une prothèse à base de matériaux bio prothétiques qui reproduit le fonctionnement du cœur et s'adapte à l'activité de l'organisme du patient (voir figure 14).

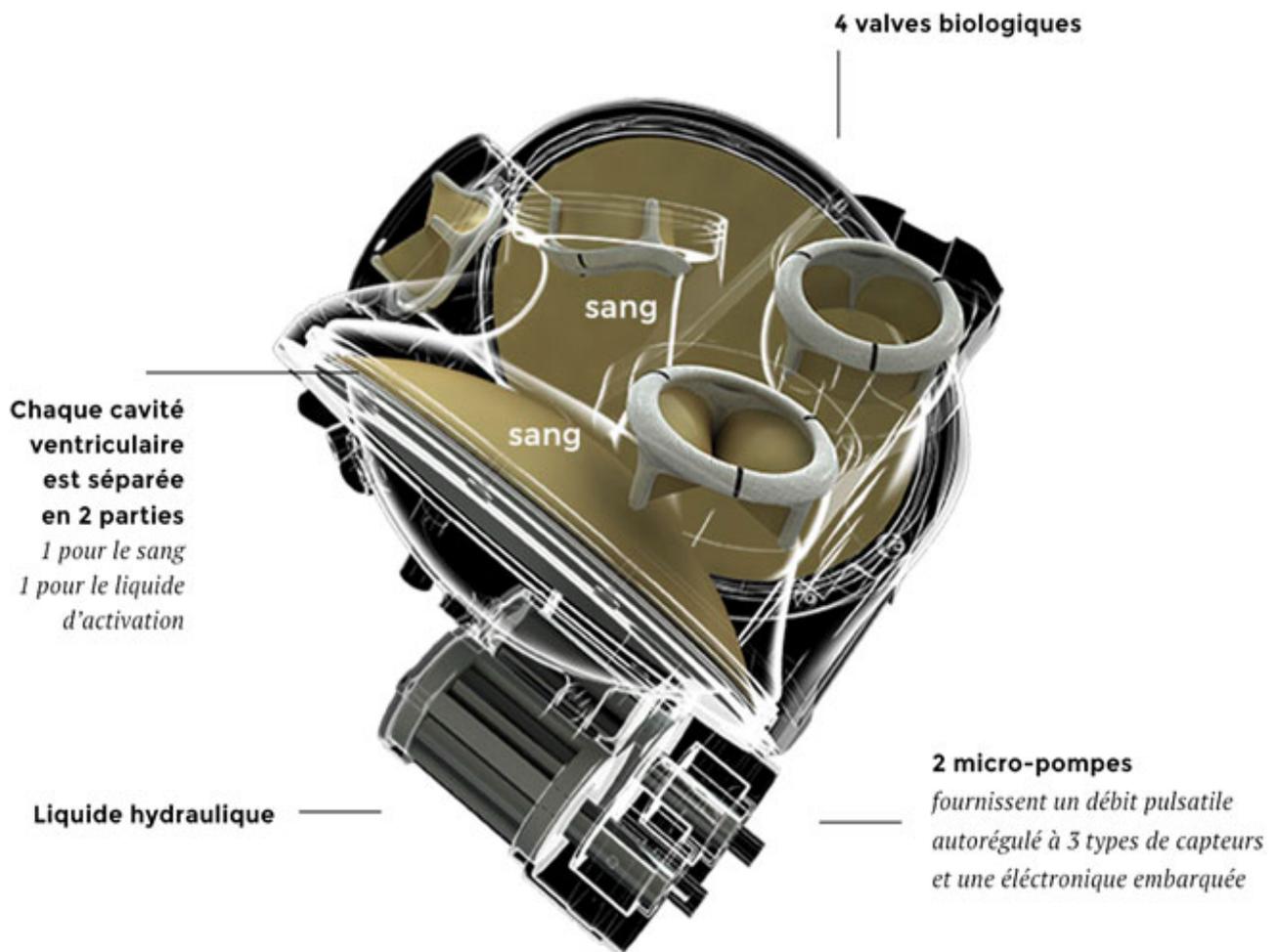


Figure 15 : Fonctionnement du cœur artificiel d'après la société CARMAT

En 2015, une nouvelle avancée a été observée pour ce cœur artificiel qui a été implanté chez un patient au CHU de Nantes. Ce patient a, suite à cette greffe, pu vivre à nouveau chez lui et faire ses activités pendant 9 mois avant de mourir.

Une étude pivot a ensuite été lancée en France fin août 2016 puis élargie en Europe avec le Kazakhstan et la République tchèque en mai 2017 portant sur vingt patients devant recevoir une greffe de cœur artificiel en vue d'une greffe plus tard d'un greffon cardiaque.

La société CARMAT a annoncé le 1er août 2018, le succès de la première transplantation cardiaque chez un patient d'une soixantaine d'années ayant précédemment reçu un cœur artificiel dans le cadre de cette étude pivot. La transplantation ayant été effectuée au National Center for Cardiac Surgery d'Astana (Kazakhstan) par l'équipe du Dr Yuriy Pya. L'opération a consisté à enlever la prothèse CARMAT reçue par le patient en Octobre 2017 puis à lui transplanter le greffon de cœur après huit mois de fonctionnement normal de la prothèse. L'implantation de ce cœur artificiel a permis à ce patient de devenir éligible à une transplantation cardiaque (38, 39, 40).

Autant dire que beaucoup d'espoir reposent sur le cœur CARMAT, dont les créateurs espèrent, à terme, qu'il puisse être implanté définitivement et qu'il devienne un cœur de remplacement pérenne. Pour le moment, l'étude pivot continue dans l'espoir d'avoir le marquage CE d'ici la fin de l'année 2020. De plus, ce cœur n'est pas encore assez miniaturisé pour être introduit dans n'importe quel thorax. En effet, pour seulement une femme sur quatre peut en bénéficier, sa taille étant plus adaptée aux thorax des hommes.

## **6.2. Thérapie génique :**

Des chercheurs américains ont utilisé une thérapie génique pour soigner des cellules du cœur endommagées. Ces cellules musculaires ont été prélevées sur des personnes affectées d'une insuffisance cardiaque et ont retrouvé après le traitement leur capacité à se contracter ainsi que d'autres propriétés fonctionnelles qu'elles avaient perdues.

Ces chercheurs au Duke University Medical Center ont choisi comme cible thérapeutique une enzyme très connue des scientifiques comme étant en forte concentration dans les cellules cardiaques des patients souffrants d'insuffisance cardiaque : la kinase bêta-adrénergique 1 (bARK 1).

Une des fonctions de cette enzyme est de désactiver les récepteurs bêta-adrénergiques. Dans le cas d'une insuffisance cardiaque, la concentration de cette enzyme va augmenter et celle des récepteurs bêta-adrénergiques va à l'inverse diminuer. Ces récepteurs censés transmettre les stimuli étant moins nombreux, le cœur défaillant ne peut dès lors plus répondre de manière satisfaisante à des demandes d'exercice ou de stress.

Les chercheurs ont alors réfléchi à une stratégie permettant de neutraliser l'activité des bARK 1 ce qui en théorie permettrait de ramener l'activité des cellules cardiaques à la normale. Ils ont pour cela utilisé un peptide connu pour être capable de bloquer l'enzyme en question et glissé le gène correspondant dans un rhinovirus préalablement rendu inoffensif. Une fois vérifié que le virus a bien déposé son gène (ayant une activité thérapeutique), ils ont observé une amélioration importante des performances cardiaques. Au fur et à mesure, ces cellules ont recommencé à battre (41).

Cependant, le fait de réussir à le faire sur un échantillon de cellules cardiaques ne veut pas forcément dire que cela pourra aussi fonctionner de la même manière avec la même efficacité sur un organisme complet. Ainsi cette thérapie génique a encore beaucoup de progrès à effectuer avant de pouvoir être mise en place.

### **6.3. Thérapie cellulaire :**

La thérapie cellulaire est une voie prometteuse en matière de recherche dans le domaine de la cardiologie. Il s'agit de remplacer des cellules cardiaques défaillantes ou mortes par des cellules souches qui se différencieraient et formeraient à nouveau un tissu cardiaque viable et sain. Ce domaine progresse mais il reste des problèmes majeurs comme la survie des greffons et la communication intercellulaire qui bloquent cette progression.

Le 21 Octobre 2014 en France a été réalisé dans le plus grand secret une première mondiale concernant l'utilisation de cellules souches en cardiologie. Une femme de 68 ans a reçu un patch comportant des cellules cardiaques dérivées de cellules souches embryonnaires humaines. Le but de cette implantation était la régénération d'un coeur atteint d'insuffisance cardiaque sévère. En effet, lors du déclenchement d'une crise cardiaque, une artère coronaire est obstruée et certaines zones du muscle cardiaque ne sont plus irriguées ainsi le tissu meurt. Puis, quelques semaines plus tard, il est remplacé par un tissu cicatriciel, inactif, qui n'assure plus la fonction de contraction.

Un an plus tard l'objectif a été atteint car la patiente avait toujours un état stable. Cependant pour des raisons éthiques un pontage coronarien a été associé à la mise en place de ce patch ce qui rend difficile l'évaluation de l'impact de cette thérapie cellulaire sur l'état de santé de la patiente mais selon la biologiste "les échographies réalisées pour son suivi attestent d'un remodelage de son tissu cardiaque" ce qui est encourageant (37).

#### 6.4. Une nouvelle molécule :

Depuis 2016, un nouveau traitement est commercialisé dans le cadre d'un patient atteint d'une ICC symptomatique avec FE réduite : Entresto. Ce médicament est une association de valsartan et de sacubitril. Il est disponible sous forme de comprimés (24 mg de sacubitril / 26 mg de valsartan, 49 mg de sacubitril / 51 mg de valsartan et 97 mg de sacubitril / 103 mg de valsartan).

C'est une petite révolution car comme dit plus haut, précédemment les traitements utilisés pour ce type de pathologie était soit les IEC ou les ARA II lorsque les IEC ne sont pas tolérés, en association avec les bêta-bloquants et/ou les diurétiques.

La révolution est surtout présente par le mode d'action du sacubitril qui est un inhibiteur de la neprilysin qui dégrade les peptides natriurétiques atriales (ANP) et cérébrale (BNP) en métabolites inactifs (figure 16). En antagonisant cette endopeptidase, on obtient une diminution de la dégradation des peptides ce qui a pour conséquence une augmentation de l'excrétion du sodium et une diminution de la pression artérielle.

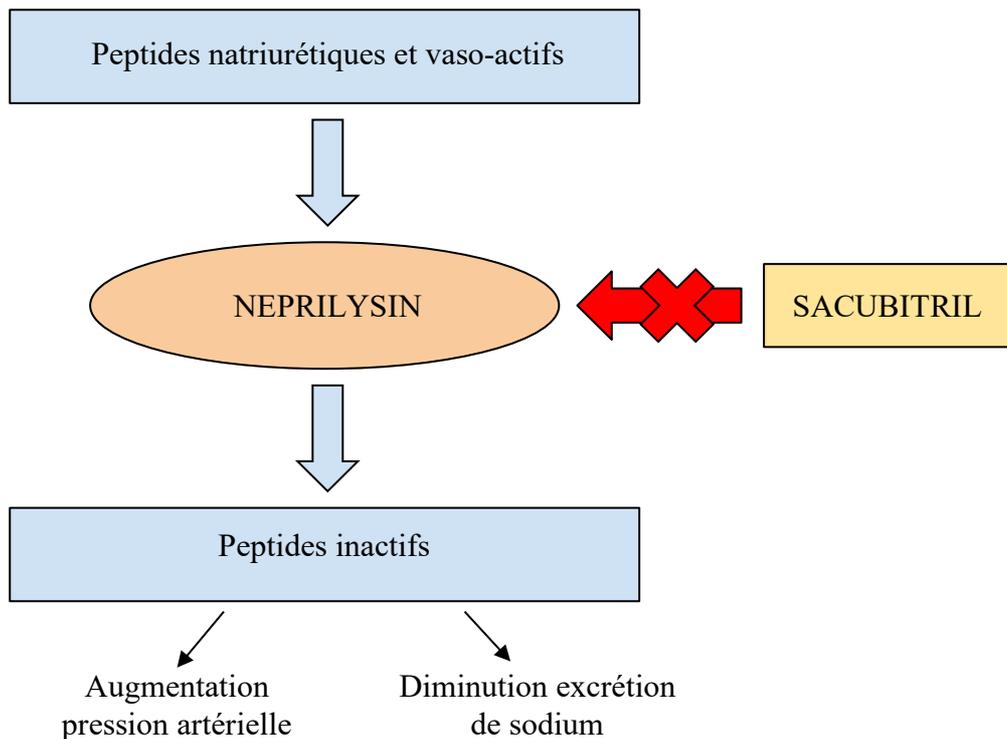


Figure 16 : Pharmacodynamie du sacubitril et conséquences physiologiques

La dose initiale recommandée d'Entresto est d'un comprimé de 49 mg/51 mg deux fois par jour, sauf en cas de problème de tolérance (hypotension, hyperkaliémie, fonction rénale diminuée). La dose d'Entresto doit être doublée toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la dose cible de 97 mg/103 mg deux fois par jour, en fonction de la tolérance du patient.

Une étude a été menée pour comparer l'efficacité de cette association versus l'énalapril seul lors d'un essai clinique dénommé PARADIGM-HF. C'était une étude multinationale, randomisée, en double aveugle incluant 8 442 patients adultes atteints d'ICC de classe II-IV de la NYHA avec réduction de la FE (FEVG inférieure à 35 %).

Les patients devaient arrêter leur traitement par IEC ou ARA II pour entrer dans une période de présélection en simple aveugle pendant laquelle ils recevaient d'abord l'énalapril 10 mg deux fois par jour suivi d'un traitement en simple aveugle par Entresto 100 mg deux fois par jour, augmenté jusqu'à 200 mg deux fois par jour.

Cette étude a conclu à une supériorité d'Entresto par rapport à l'énalapril. En effet, l'association sacubitril/valsartan a permis de réduire le risque de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 21,8% par rapport à 26,5% avec l'énalapril seul avec une réduction significative des symptômes physiques de l'insuffisance cardiaque. Les effets indésirables graves d'Entresto dans l'étude principale étaient similaires à ceux de l'énalapril, qui est déjà autorisé pour être utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

Au niveau pharmacocinétique, il faut savoir que le valsartan contenu dans Entresto a une biodisponibilité supérieure à celle du valsartan contenu dans d'autres formules de comprimé sur le marché. Dans l'organisme, Entresto va se dissocier en valsartan et en la prodrogue sacubitril après administration orale. Par la suite, le sacubitril est ensuite métabolisé en un métabolite actif, le LBQ657. Toutes ces molécules atteignent un pic de concentration en une à deux heures. La liaison aux protéines plasmatiques est importante (94-97 %). L'élimination se fait principalement par les fèces pour le valsartan (86 %) et pour le sacubitril par la voie urinaire (52-68 %) et le reste par les fèces.

Le sacubitril, le LBQ657 et le valsartan sont éliminés du plasma avec une demi-vie d'élimination moyenne (T1/2) d'environ 1,43 heures, 11,48 heures et 9,90 heures, respectivement (28).

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Entresto sont l'hyperkaliémie, l'hypotension et une fonction rénale diminuée. L'angioedème quant à lui reste peu fréquent.

Entresto ne doit pas être administré de façon concomitante avec un IEC ou un ARAII. Compte tenu du risque potentiel d'angioedème lors de l'administration concomitante d'un IEC, il doit être initié au moins 36 heures après l'arrêt du traitement par IEC.

## PARTIE III : UTILISATION DU BURINEX®

### 1. Le Burinex®

#### 1.1. Présentation :

Comme dit plus haut dans la partie sur les diurétiques, le burinex dont la molécule est le bumétanide est un diurétique de l'anse, de la catégorie des sulfamyls, utilisé pour traiter les patients en insuffisance cardiaque.

Le burinex est fabriqué par le laboratoire LEO et commercialisé par le laboratoire ALLOGA FRANCE, en deux dosages : un milligramme et cinq milligrammes. Une forme injectable en intraveineuse est aussi disponible en cas d'urgence (figure 16).



Figure 17 : les trois formes disponibles du Burinex sur le marché

#### 1.2. Comparaison avec le furosémide :

Bien que le bumétanide et le furosémide soient des médicaments similaires, le bumétanide a une durée d'action plus courte (absorption plus importante) et est considéré comme plus puissant que le furosémide. Les effets diurétiques du bumétanide durent de 4 à 6 heures tandis que les effets diurétiques durent de 6 à 8 heures avec le furosémide.

Concernant la dose orale habituelle pour le traitement de l'œdème chez l'adulte, celle du furosémide est de 20 à 80 mg en dose unique pouvant être réadministrée à la même dose ou augmentée (de 20 à 40 milligrammes) 6 à 8 heures plus tard.

Pour le bumétanide, la dose pour la plupart des patients est de 0,5 à 2 mg par jour par voie orale. Les doses peuvent être augmentées toutes les 4 à 5 heures jusqu'à une dose maximale de 10 mg par jour.

Un essai clinique mené de façon parallèle et de manière randomisé a été effectué sur un échantillon de 42 patients en ambulatoire souffrants d'œdème dû à une insuffisance cardiaque congestive. Cette étude a duré six mois à l'exception de 12 patients qui ont continué le traitement sous Burinex six mois supplémentaires. Les changements de poids corporel, œdème, circonférence abdominale, hépatomégalie et autres signes d'insuffisance cardiaque congestive ont été évalués et aucune différence significative n'a été trouvée. Les deux diurétiques se sont révélés tout aussi efficaces pour réduire l'œdème. Cependant le rapport de la dose efficace bumétanide/furosémide s'est révélé être à 1/25 (42).

## **2. La stratégie du Dr Fabienne BELLARBRE**

Durant mon stage hospitalier de cinquième année de pharmacie (DFASP2), j'ai eu l'opportunité de rencontrer le docteur BELLARBRE qui exerce au sein du CHU de Poitiers en qualité de cardio-gériatre.

Dans le cadre de ma thèse, je lui ai demandé de m'expliquer une stratégie médicamenteuse qu'elle a mise en place au sein de son service dans le cas de patients en insuffisance cardiaque de stade III et IV de la classification NYHA et présentant un syndrome cardio-rénale débouchant sur une décompensation cardiaque avec anasarque.

Cette stratégie débute par une dose de furosémide sous pousse seringue électrique de 250 mg/h à 500 mg/h (suivant le profil patient) avec une sonde à demeure pour contrôler la diurèse et un monitoring pour surveiller le poids de la personne. Dans certains cas, une association aux diurétiques thiazidiques tel que l'hydrochlorothiazide est nécessaire pour les patients réfractaires au furosémide.

Par la suite, une restriction hydrique est mise en place à 1250 millilitres et un régime sans sel à 4 grammes de sodium afin de continuer à "assécher" le patient et diminuer le plus rapidement possible son anasarque.

Ensuite, un relai par bumétanide par voie orale à 1 milligramme est commencé jusqu'à trouver la dose thérapeutique efficace. Une fois le patient stabilisé, celui-ci sort de l'hôpital avec son traitement habituel mais en modifiant le furosémide par la dose de bumétanide efficace.

## **3. Études :**

L'insuffisance cardiaque étant un véritable problème de santé publique et provoquant des frais de santé importants tous les ans, j'ai décidé de faire une étude comparative sur des patients du CHU de Poitiers ayant bénéficié de cette stratégie afin de vérifier sa possible efficacité supérieure sur la réduction des réhospitalisations et ainsi une amélioration du confort de vie de ces patients par rapport à l'utilisation du furosémide.

### **3.1. Matériel et méthode :**

Durant mon stage hospitalier en cardiologie, avec l'autorisation du docteur BELLARBRE, j'ai pu accéder aux données cliniques de patients du CHU de Poitiers ayant bénéficié d'un traitement sous Burinex depuis 2016.

Avec l'aide du logiciel Hopital Manager de l'éditeur Softway Medical utilisé au sein du CHU de Poitiers, j'ai pu sélectionner différents services. Ces services sont ceux du pôle cardiologie (cardio A, cardio B et chirurgie cardio-thoracique) et ceux du pôle cardio-gériatrie (Rodin A et Rodin B) afin d'avoir un panel de patient correspondant possiblement au profil évoqué au-dessus.

Cela m'a permis d'avoir dans un premier temps un échantillon d'une centaine de patients ayant bénéficié d'un traitement sous Burinex. Par la suite, en analysant un par un leur dossier médical contenant leur antécédents et les divers courriers médicaux (entrée dans le service, examens, transfert de services, sortie d'hôpital, compte-rendu), cela m'a permis d'avoir un panel final de 61 patients ayant eu une ou plusieurs décompensations cardiaques et correspondant au profil souhaité.

Grâce à ces données, j'ai pu étudié les dossiers de ces patients avec leur antécédents et les différents traitements qu'ils ont eu lors de leur décompensation. Cela m'a permis de créer un tableur excel avec plusieurs paramètres d'informations :

- leur âge lors du diagnostic de la première décompensation,
- la date à laquelle leur traitement a été mis en place,
- le nombre de réhospitalisations qu'ils ont eu après la mise en place de ce traitement.

Le recueil de ces informations s'est terminé, soit lors du décès du patient, soit à la date du 30 août 2019 correspondant à la fin de mon stage hospitalier.

Par la suite, pour pouvoir comparer les deux stratégies, j'ai fait en sorte de mettre dans le tableur plusieurs colonnes (voir annexe 1, page 95). Pour chaque patient, apparaît la date de début et de fin du traitement ainsi que le nombre de réhospitalisations effectuées pendant cette durée de traitement. En effet, la plupart des patients ont bénéficié en premier lieu de la stratégie du furosémide avant d'avoir celle par le Burinex à la suite d'une réhospitalisation. Par le biais du logiciel Excell et des diverses formules qu'il met à disposition, cela m'a permis d'avoir au final un nombre moyen de réhospitalisation par an pour le furosémide et une autre moyenne pour le Burinex.

### 3.2. Résultats :

Pour le panel étudié, la répartition des âges et des sexes est la suivante :

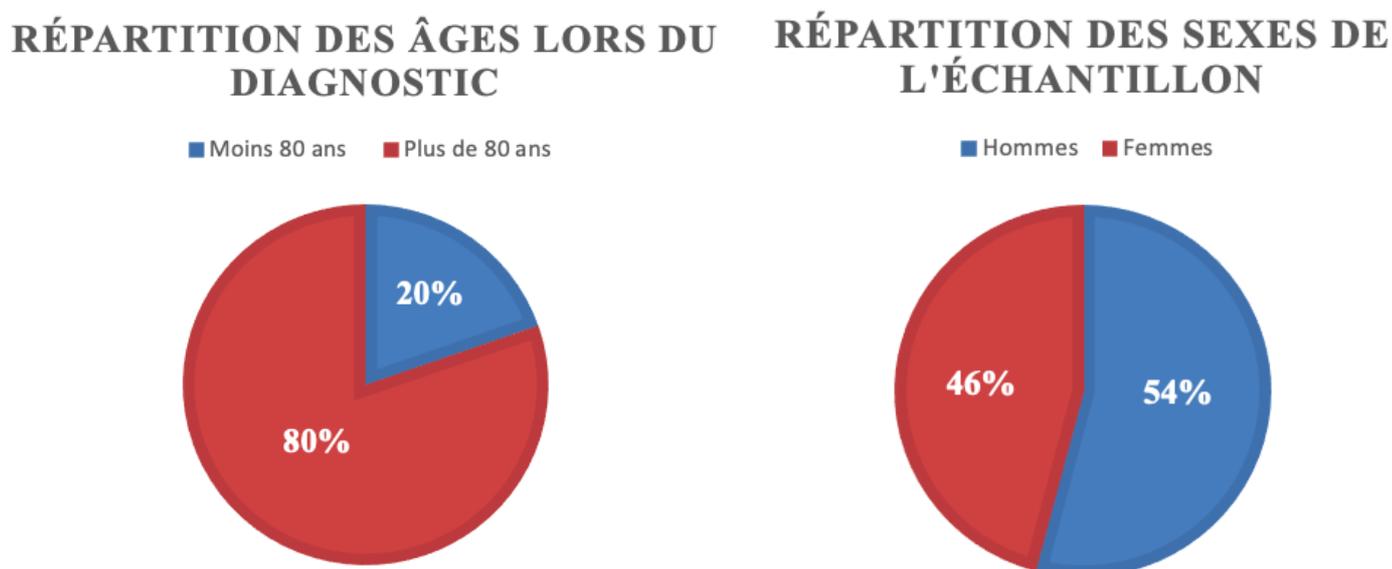


Figure 18 : Répartition des âges lors du diagnostic et des sexes de l'échantillon

Les résultats obtenus, après enquête et extrapolation des informations contenues dans le tableur excel (annexe 1, page 95), sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 9 : Résumé des résultats de l'enquête d'après les informations de l'annexe 1

Age moyen au diagnostic	Nombre moyen de réhospitalisations par année pour la stratégie classique	Nombre moyen de réhospitalisations par année pour la stratégie Burinex
85 ans	1,70	0,88

### 3.3. Discussions :

Premièrement, l'échantillon est plutôt représentatif de la population générale de cette pathologie. En effet, la majeure partie des patients atteints d'insuffisance cardiaque ont plus de 65 ans donc dans le cas d'une insuffisance cardiaque en stade avancée (comme dans cette étude), les patients ont quasiment tous plus de 65 ans (seulement deux patients ont moins de 65 ans).

Ensuite, en France en 2017, le nombre de prise en charge par l'assurance maladie pour une ICA a montré un pourcentage de 52 % de sexe féminin contre 48 % de sexe masculin (43) ce qui se rapproche de mon panel d'étude.

Par la suite, avant d'arriver à une conclusion sur ces résultats, il faut prendre en compte la méthode utilisée ainsi que les informations obtenues à partir de celle-ci.

En effet, au vu de la puissance du processeur de l'ordinateur que j'ai utilisé au CHU de Poitiers pour avoir accès à ces informations, il m'était impossible de remonter à une date antérieure à janvier 2016 ce qui entraîne un premier biais à l'exploitation de ces résultats même si un échantillon de 61 patients est significatif.

Dans un deuxième temps, comme nous le montre l'annexe 1 (page 89), certains patients n'ont jamais eu une des deux stratégies ou bien lors d'une courte période. En cause, certains sont décédés peu de temps après ou ont bénéficié d'une réhospitalisation rapide avec changement de stratégie. Enfin, dans quelques cas, ce problème est dû à la date de fin d'information qui je le rappelle est actée au 30 août 2019 correspondant à la fin de mon stage hospitalier et de l'autorisation d'accès à ces données. Cela va bien sûr entraîner un biais dans la moyenne des réhospitalisations par an que ça soit pour l'une ou l'autre stratégie.

Dans une autre mesure, le fait que la formule mathématique utilisée pour arriver à ces résultats ne veuille que des chiffres ronds a fait que pour certains patients, j'ai dû compter une réhospitalisation en moyenne par an alors que la durée entre l'instauration du traitement et la rechute de la maladie était inférieure à une année. Par conséquent d'autres rechutes auraient pu arriver avant la fin de l'année et ainsi augmenter cette moyenne ce qui entraîne un deuxième biais à cette étude.

Cependant, malgré l'existence de ces biais, le résultat de l'âge moyen au diagnostic obtenu est cohérents par rapport aux différentes études existantes. De plus, le résultat du nombre moyen de réhospitalisation est plutôt encourageant à une étude plus poussée pour confirmer le fait que la stratégie avec le Burinex fasse diminuer de moitié le nombre de réhospitalisation par an.

Comme dit plus haut dans la partie épidémiologie, l'insuffisance cardiaque est un problème majeur de santé publique entraînant chaque année des frais de santé très importants et en augmentation tous les ans avec des prédictions alarmantes pour les années à venir. Le fait que le Burinex puisse empêcher de manière plus importante que le furosémide les réhospitalisations et améliorer la qualité de vie de ces patients mais aussi diminuer le gouffre financier qu'apporte ces réhospitalisations semble un axe intéressant de réflexion. De plus, le furosémide et le Burinex ont les mêmes effets indésirables, contre-indications, interactions et tolérance aux traitements d'où cette piste à explorer.

## CONCLUSION

L'insuffisance cardiaque est une pathologie complexe nécessitant une prise en charge multidisciplinaire et pas seulement une approche thérapeutique médicamenteuse stricte.

Avec le vieillissement de la population, de plus en plus de patients seront confrontés à cette maladie chronique. Cependant, les connaissances actuelles sur la pathologie ou les traitements existants permettent de contenir l'avancée de la pathologie. Pour autant, les scientifiques continuent d'étudier et de trouver de nouvelles thérapeutiques d'avenir actuellement en phase d'essai afin d'améliorer la prise en charge de cette maladie, son efficacité mais aussi d'améliorer le confort de vie de ces patients.

Dans cette approche pluridisciplinaire, le pharmacien a un rôle central de plus en plus important à jouer au sein de ce dispositif. Ces dernières années, l'évolution du métier du pharmacien d'officine avec la reconnaissance du rôle et des missions du pharmacien dans la loi HPST, notre métier ne consiste plus uniquement en la délivrance de traitements médicamenteux. En effet, un rôle de conseil, d'ETP et de suivi est primordial afin que le patient puisse avoir une bonne observance de son traitement et prévenir une aggravation de sa maladie.

Face à ces nouvelles missions et défis, nous devons continuer à nous former au quotidien afin d'être efficace dans notre rôle de conseil et de dernier rempart. Malgré une meilleure prévention des pathologies cardiovasculaires, il sera inévitable d'avoir des patients atteints des différentes formes de cette pathologie au comptoir qui auront besoin de réponses à leurs questions.

Enfin, les médecins vont avoir un rôle encore plus important qu'actuellement dans cette prise en charge en apportant une réponse médicamenteuse adaptée au stade du patient pour éviter les rechutes et réhospitalisations encore trop fréquentes. Chaque année, elles entraînent des coûts considérables en matière de santé publique qui ne vont faire que croître dans les années futures.

La stratégie du docteur BELLARBRE évoquée dans la dernière partie de ce travail peut être une réponse adaptée dans ce but de réduire des coûts de santé au vu des résultats encourageants en matière de réduction du nombre de réhospitalisations.

# ANNEXE 1

Patients	date naissance	Date diagnostic (décompensation certifiée)	Age au diagnostic	Insuffisance du TT classique	Nombre de réhospitalisations/année	Nombre d'hospitalisations/an	TT traité avec Sulfate	Nombre de réhospitalisations/année	Nombre d'hospitalisations/an	Costs	Date fin d'inclus
1	19/12/1930	29/10/2016	85	29/10/2016	3	2,35	indefinite	/	/	11/03/2018	/
2	31/08/1941	26/09/2016	75	26/09/2016	6	4,00	12/04/2018	0	0,00	30/08/2019	/
3	05/06/1929	25/09/2018	89	25/09/2018	1	1,00	17/10/2018	1	1,00	14/11/2018	/
4	30/07/1934	02/05/2018	83	/	/	/	02/05/2018	3	3,00	25/04/2019	/
5	18/02/1926	26/05/2018	92	26/05/2018	1	1,00	15/06/2018	1	1,00	30/08/2019	/
6	28/10/1927	06/10/2006	78	10/10/2006	10	0,82	/	/	/	21/12/2018	/
7	27/09/1929	23/01/2017	87	23/01/2017	4	1,92	05/03/2019	2	2,00	30/08/2019	/
8	31/10/1935	05/09/2014	88	05/09/2014	4	1,50	10/05/2017	1	1,00	02/01/2018	/
9	20/06/1932	10/08/2018	86	10/08/2018	1	1,00	11/09/2018	1	1,00	30/08/2019	/
10	16/05/1930	06/09/2017	87	06/09/2017	1	1,20	18/07/2018	1	0,92	30/08/2019	/
11	02/10/1931	24/01/2013	81	24/01/2013	6	1,04	02/11/2018	2	2,00	04/03/2019	/
12	16/05/1925	22/12/2002	77	22/12/2002	7	0,54	08/02/2016	0	0,00	30/08/2019	/
13	01/08/1934	11/09/2018	78	11/09/2018	3	0,58	01/06/2018	0	0,00	30/08/2019	/
14	01/04/1931	11/09/2018	87	11/09/2018	2	2,00	05/11/2018	0	0,00	30/08/2019	/
15	12/05/1923	29/01/2013	89	29/01/2013	2	0,41	16/01/2018	0	0,00	11/02/2018	/
16	09/05/1933	25/11/2010	77	25/11/2010	3	0,65	29/06/2015	2	0,71	23/05/2018	/
17	25/01/1960	09/04/2018	58	/	/	/	12/05/2004	2	0,14	14/07/2018	/
18	21/04/1925	17/10/2018	93	/	/	/	29/10/2018	2	2,00	10/12/2018	/
19	11/12/1928	31/10/2016	87	31/10/2016	5	3,16	08/06/2018	1	0,86	30/08/2019	/
20	04/02/1928	25/02/2013	85	25/02/2013	7	1,68	17/05/2017	3	2,25	03/10/2018	/
21	23/09/1926	24/05/2018	91	/	/	6,35	24/05/2018	0	0,00	30/08/2019	/
22	03/07/1932	24/04/2017	84	24/04/2017	9	6,35	28/09/2018	3	3,00	06/03/2019	/
23	08/12/1924	30/04/2018	93	/	/	/	30/04/2018	0	0,00	18/10/2018	/
24	25/03/1923	16/12/2014	91	16/12/2014	2	0,55	/	/	23/08/2018	/	
25	25/04/1929	13/06/2009	80	13/06/2009	1	0,91	stopped le 31/12/2015 après le 12/06/2015 puis 3 après le 31/12/2015	1+1	1,00	19/03/2019	/
26	03/01/1932	05/03/2015	83	05/03/2015 et à nouveau le 06/07/2016	1+1	1,00	12/06/2015 et 06/07/2018	1	0,33	22/08/2018	/
27	04/01/1934	22/02/2018	84	/	/	/	22/02/2018	1	1,00	28/04/2018	/
28	21/04/1929	19/05/2015	86	19/05/2015	1	0,34	07/05/2018	0	0,00	30/08/2019	/
29	02/10/1928	13/07/2018	89	/	/	/	13/07/2018	0	0,00	30/08/2019	/
30	08/10/1935	20/09/2010	74	20/09/2010	6	0,73	20/11/2018	0	0,00	30/08/2019	/
31	14/07/1936	28/03/2017	80	28/03/2017 et 01/11/2017	2+1	3,00	stopped le 01/11/2017 après le 09/03/2018	1+1	2,00	01/06/2018	/
32	26/02/1938	09/03/2018	80	/	/	/	09/03/2018	0	0,00	30/08/2019	/
33	07/06/1930	29/12/2018	88	16/05/2019	1	1,00	stopped le 01/12/2018 après le 26/04/2016	3	2,40	16/06/2019	/
34	23/04/1928	06/06/2002	74	06/06/2002	10	0,77	12/05/2015	2	0,75	11/02/2018	/
35	24/10/1928	06/03/2018	89	06/03/2018	7	7,00	/	/	10/09/2018	/	
36	15/01/1924	01/08/2012	88	01/08/2012	5	0,80	16/11/2018	0	0,00	30/08/2019	/
37	22/05/1932	10/05/2017	84	10/05/2017	3	3,00	16/02/2018	0	0,00	23/03/2019	/
38	26/06/1932	20/01/2019	86	/	/	/	20/01/2019	0	0,00	16/05/2019	/
39	28/08/1929	17/05/2017	87	17/05/2017	2	2,00	10/02/2018	0	0,00	16/04/2018	/
40	09/02/1932	26/02/2015	93	26/02/2015	3	0,90	05/07/2018	2	1,85	30/08/2019	/
41	19/01/1925	17/10/2017	92	17/10/2017	2	2,00	12/12/2017	1	1,00	21/02/2018	/
42	12/08/1936	17/04/2018	81	/	/	/	17/04/2018	0	0,00	30/08/2019	/
43	05/04/1931	09/11/2009	78	09/11/2009	14	1,57	19/10/2018	4	4,00	21/05/2019	/
44	09/10/1930	29/01/2016	85	29/01/2016	3	1,06	19/12/2018	0	0,00	30/08/2019	/
45	16/08/1924	26/01/2019	94	/	/	/	26/01/2019	0	0,00	08/03/2019	/
46	28/12/1928	24/12/2017	89	24/12/2017	3	3,00	19/03/2018	1	1,00	25/04/2018	/
47	17/04/1929	29/04/2017	88	29/04/2017	6	6,55	03/04/2018	1	0,75	30/08/2019	/
48	07/08/1928	01/12/2017	89	/	/	/	01/07/2017	2	1,41	22/12/2018	/
49	28/04/1922	27/09/2016	94	/	/	/	06/10/2016	0	0,00	30/08/2019	/
50	29/12/1929	12/12/2017	87	/	/	/	12/12/2017	2	1,20	30/08/2019	/
51	26/11/1926	25/06/2018	91	/	/	/	12/07/2018	2	2,00	30/08/2019	/
52	27/09/1935	15/06/2018	82	/	/	/	21/06/2018	0	0,00	30/08/2019	/
53	18/02/1930	29/07/2015	85	29/07/2015	3	1,16	23/03/2018	2	2,00	20/02/2019	/
54	04/08/1931	10/05/2005	73	10/05/2005	3	0,24	/	/	03/01/2018	/	
55	04/12/1926	23/01/2019	92	23/01/2019	1	1,00	/	/	23/02/2019	/	
56	12/05/1940	03/05/2006	65	03/05/2006	3	0,28	02/01/2017	3	1,16	30/08/2019	/
57	03/05/1922	23/09/2015	93	23/09/2015	1	0,36	/	/	23/06/2018	/	
58	28/01/1933	12/03/2015	92	12/03/2015	3	1,09	09/01/2018	0	0,00	08/06/2018	/
59	27/07/1928	21/11/2017	89	/	/	/	21/11/2017	0	0,00	29/04/2018	/
60	17/02/1921	18/08/2011	90	18/08/2011	9	1,93	22/04/2016	5	1,82	31/01/2019	/
61	02/06/1940	17/12/2012	72	17/12/2012	9	1,42	18/04/2019	1	1,00	30/08/2019	/

# BIBLIOGRAPHIE

1. Ziaeeian B. and Fonarow G.C. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, 13, (2016) : 368-378.
2. Kamina P. Anatomie clinique : tome 3, Thorax. Abdomen. *Maloine* (2013)
3. JackOm. *Illustration d'une coupe anatomique du cœur*  
[https://www.istockphoto.com/fr/vectorel/human-heart-circulatory-system-gm598167278-102551837?utm\\_source=pixabay&utm\\_medium=affiliate&utm\\_campaign=ADP\\_vector\\_sponsored&referrer\\_url=https%3A%2F%2Fpixabay.com%2Ffr%2Fvectors%2Fhumaine-coeur-pompage-soins-41546%2F](https://www.istockphoto.com/fr/vectorel/human-heart-circulatory-system-gm598167278-102551837?utm_source=pixabay&utm_medium=affiliate&utm_campaign=ADP_vector_sponsored&referrer_url=https%3A%2F%2Fpixabay.com%2Ffr%2Fvectors%2Fhumaine-coeur-pompage-soins-41546%2F)
4. McKinley M.P. Anatomie et physiologie : une approche intégrée. *Maloine* (2014)
5. Définition de l'insuffisance cardiaque. *Société européenne de cardiologie*, 2016
6. L'état de santé de la population en France - Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique-rapport 2011. *Rapport Institut de Veille Sanitaire, DREES* (2011) : 226-227
7. Mortality and Causes of Death Collaborators. *Global burden disease* (2013) : 117-171
8. Ameli.fr *Fiche insuffisance cardiaque aigüe année 2017*
9. Ameli.fr *Fiche insuffisance cardiaque chronique année 2017*
10. Pérel C ; Chin F ; Tuppin P ; Danchin N ; Alla F ; Juillièrè Y and De Peretti C. Taux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en 2008 et évolutions en 2002-2008, France. *BEH n°41 du 6 novembre 2012*.
11. Gabet A ; Lamarche-Vadel A ; Chin F ; Juillièrè Y ; De Peretti C and Olié V. Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, évolutions 2000-2010. *BEH N°21-22 du 8 Juillet 2014*.
12. Jondeau G. Insuffisance cardiaque et cardiomyopathie. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, 99, (2006) : 1-78
13. Hunt S.A ; Abraham W.T ; Chin M.H ; Feldman A.M ; Francis G.S ; Ganiats T.G ; Jessup M ; Konstam M.A ; Mancini D.M ; Michl K ; Oates J.A ; Rahko P.S ; Silver M.A ; Stevenson L.W and Yancy C.W. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. *Circulation*, 119, (2009) : 391-479.
14. Ponikowski P ; Voors A.A ; Anker S.D ; Bueno H ; Cleland J.G and Manteaux A.J. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 37, (2016) : 2129–2200
15. HAS Guide du parcours de soins « Insuffisance cardiaque » Juin 2014, *Vancouver : Haute Autorité de santé. Insuffisance cardiaque. Saint-Denis, HAS* (2014)

16. Dilmen N. *Image radiographie thoracique normal*  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Medical\\_X-Ray\\_imaging\\_ABW02\\_nevit.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Medical_X-Ray_imaging_ABW02_nevit.jpg)
17. Heilman J. *Image radiographie thoracique d'une cardiomégalie*  
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cardiomegally.PNG>
18. Gaillard F. *Image radiographie thoracique d'un oedème pulmonaire*  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:AP\\_portable\\_CXR\\_of\\_a\\_patient\\_in\\_acute\\_pulmonary\\_oedema.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:AP_portable_CXR_of_a_patient_in_acute_pulmonary_oedema.jpg)
19. Schmitt F. and Jardel A. Tome 2 : physiologie rénale. *Moniteur internat*, 4<sup>ème</sup> édition : 239-262
20. Richard D. and Dejean C. Tome 4 : diurétiques. *Moniteur internat*, 4<sup>ème</sup> édition : 711-726
21. Diezi J. Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. *Frison-Roche* (1992)
22. Dictionnaire Vidal. *Vidal* ; édition 2020
23. Katzung B.G. Pharmacologie Fondamentale et Clinique 7<sup>ème</sup> édition. *Edition Piccin*, (2000)
24. Castaigne A ; Godeau B ; Lejonec J.L and Schaeffer A. Sémiologie médicale : Initiation à la physiopathologie. *Sandoz*, 2<sup>ème</sup> édition (1989)
25. Castaigne A and Scherrer-Crosbie M. Diurétiques : principes et règles d'utilisation. *Revue pratique*, n°44 (1994) : 2757-2762
26. Site de la base de données publique des médicaments, consulté en Mars 2020  
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
27. Logeart D and Solal A.C. Intérêt des bêtabloquants vasodilatateurs dans l'insuffisance cardiaque. *Annales de Cardiologie et Angéiologie*, 59 (2010) : 160–167.
28. Cohen-Solal A ; Bouvier E and Bourgoïn P. Bêtabloquants et insuffisance cardiaque. *Réanimation*, 11, (2002) : 117–24.
29. Chapitre 9, sous sections 9.3 : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II. *Université de médecine de la Sorbonne*, consulté en Mars 2020  
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.9.3.html>
30. Programme National Nutrition Santé 2019-2023. *Ministère de la Santé et des solidarités*, consulté en Mars 2020  
[https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnns4\\_2019-2023.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnns4_2019-2023.pdf)
31. Insuffisance cardiaque : Guide à l'intention des patients et des familles. *Institut de cardiologie de l'université d'Ottawa*, Edition de Septembre 2014
32. Golzan M. Des pacemaker toujours plus perfectionnés. *Sciences et avenir*, consulté en Mars 2020 [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/des-pacemakers-toujours-plus-perfectionnes\\_16123](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/des-pacemakers-toujours-plus-perfectionnes_16123)

33. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France 2017. *Rapport de l'agence de la biomédecine* (2017)
34. Chayet D. Greffe cardiaque : un système plus juste. *Le figaro*, consulté en Mars 2020 <https://sante.lefigaro.fr/article/greffe-cardiaque-un-systeme-plus-juste/>
35. Thoratec Corporation HEART MATE III
36. Courtesy of syncardiastage.wpengine.com
37. Riou-Milliot S. Insuffisance cardiaque : 4 pistes exploitées par la recherche. *Sciences et avenir*, consulté en Mars 2020 [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/coeur-et-cardio/4-pistes-d-avenir-contre-l-insuffisance-cardiaque\\_29791](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/coeur-et-cardio/4-pistes-d-avenir-contre-l-insuffisance-cardiaque_29791)
38. Genesta Finance Carmat, *document de référence*, 2017 : P.10
39. Site internet de l'entreprise CARMAT, consulté en Mars 2020 <https://www.carmatsa.com/>
40. Sciences et avenir et AFP. Coeur artificiel Carmat : un patient greffé d'un vrai coeur grâce à la prothèse. *Sciences et avenir*, consulté en Mars 2020 [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/coeur-et-cardio/coeur-artificiel-carmat-un-patient-greffe-d-un-vrai-coeur-apres-8-mois-passes-avec-la-prothese\\_126426](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/coeur-et-cardio/coeur-artificiel-carmat-un-patient-greffe-d-un-vrai-coeur-apres-8-mois-passes-avec-la-prothese_126426)
41. Une thérapie génique parvient à soigner des cellules d'un cœur souffrant d'insuffisance. *Le temps*, consulté en Mars 2020 <https://www.letemps.ch/societe/une-therapie-genique-parvient-soigner-cellules-dun-coeur-souffrant-dinsuffisance>
42. Lee L.K. Clinical Trial of Bumetanide Versus Furosemide in Patients with Congestive Heart Failure. *Clinical pharmacology*, 21, (1981) : 688-690
43. Moyou E. Nombre de prises en charge par l'assurance maladie pour insuffisance cardiaque aiguë en France en 2017, selon le sexe. *Statista*, consulté en Mars 2020 <https://fr.statista.com/statistiques/608781/insuffisance-cardiaque-aigue-nombre-prises-en-charge-par-sexe-france/>

# SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

**Nom – Prénom : BOUHARD Romain**

**Titre : Insuffisance cardiaque : stratégies thérapeutiques et utilisation du Burinex dans les stades les plus avancés**

---

**Résumé de la thèse :**

L'insuffisance cardiaque est une affection très fréquente touchant 1 à 2% de la population mondiale (1.8% des français), dont plus de 10% chez les plus de 70 ans. C'est l'une des principales causes de mortalité et de morbidité dans le monde entraînant des coûts importants dans les soins de santé constituant ainsi un enjeu majeur de santé publique.

Cette maladie étant évolutive, il est important de bien diagnostiquer son stade afin que la prise en charge soit optimale. De ce fait, de nombreuses stratégies ont vu le jour au fur et à mesure des années améliorant la qualité de vie et l'espérance de vie des patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Le pharmacien, en qualité de spécialiste du médicament, a un rôle à jouer dans le suivi thérapeutique de ces patients en leur prodiguant des conseils hygiéno-diététique mais aussi en leur expliquant l'intérêt d'une bonne observance du traitement.

Ce travail abordera la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque, sa prise en charge ainsi que l'avancée des futures stratégies thérapeutiques. Cette thèse évoquera aussi l'utilisation du Burinex par le CHU de Poitiers dans les cas les plus sévères permettant une possible amélioration de la fin de vie de ces patients et des économies de soins.

---

**Mots clés :** Insuffisance cardiaque, prise en charge, pharmacien, stratégies thérapeutiques, Burinex

---

**JURY**

**PRESIDENT :** Professeur CARATO Pascal

**DIRECTEUR :** Professeur SARROULHE Denis

**ASSESEURS :** Docteur GREGOIRE Nicolas

**ASSESEURS :** Docteur PREVOST Alain