Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2019 **Thèse n°**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 02 avril 2019 à POITIERS
par Monsieur CHAULLET François
né le 19 juillet 1993

Traitement de l'insuffisance cardiaque :
place de la thérapie cellulaire

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie

Membres : Madame le Professeur RAGOT Stéphanie, Santé publique
Monsieur JAULIN Philippe, Pharmacien d'officine

Directeur de thèse : Madame le Professeur PAGE Guylène, Biologie cellulaire et Applications biothérapeutiques

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2019 **Thèse n°**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 02 avril 2019 à POITIERS
par Monsieur CHAULLET François
né le 19 juillet 1993

Traitement de l'insuffisance cardiaque :
place de la thérapie cellulaire

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie

Membres : Madame le Professeur RAGOT Stéphanie, Santé publique
Monsieur JAULIN Philippe, Pharmacien d'officine

Directeur de thèse : Madame le Professeur PAGE Guylène, Biologie cellulaire et Applications biothérapeutiques

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2018-2019

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie
- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

AHU

- BINSON Guillaume

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier
- GAY Julie

Poste de Doctorant

- FREYSSIN Aline

REMERCIEMENTS

À mon président de jury, Monsieur Bernard FAUCONNEAU, *Professeur universitaire de toxicologie, Enseignant chercheur au laboratoire EA3808 NEUVACOD « Unité neurovasculaire et troubles cognitifs » à Poitiers*. Je vous remercie sincèrement de nous faire l'honneur de présider ce jury. La qualité de vos enseignements, votre bienveillance et votre expertise nous ont guidées tout le long du cursus de pharmacie. Je vous adresse mon profond respect.

À mon directeur de thèse, Madame Guylène PAGE, *Professeur universitaire de biologie cellulaire et applications biothérapeutiques, Directrice du laboratoire EA3808 NEUVACOD « Unité neurovasculaire et troubles cognitifs » à Poitiers*. Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Votre disponibilité, votre soutien et l'étendu de vos connaissances ont permis l'écriture de ce manuscrit, qui marque l'aboutissement des études de pharmacie. Je vous suis profondément reconnaissant pour votre écoute bienveillante, vos relectures et vos conseils. De plus, votre implication, votre pertinence et le souci de nous transmettre votre savoir constituent un pilier fondamental des études de pharmacie.

Aux autres membres du jury,

À Madame Stéphanie RAGOT, *Professeur universitaire et Praticien hospitalier en santé publique, Enseignant chercheur au Centre d'Investigation Clinique de Poitiers, et Responsable du parcours Essais cliniques, Médicaments et Produits de santé dans le master Ingénierie de la santé à l'Université de Poitiers.* Je vous remercie profondément d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Votre dévouement, votre professionnalisme et la qualité de vos enseignements nous ont accompagnés tout au long des études de pharmacie. Je vous adresse ma profonde gratitude.

À Monsieur Philippe JAULIN, *Pharmacien titulaire d'officine.* Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse. Je suis très honoré par votre présence.

Aux autres personnes,

Je tiens à remercier sincèrement, **Monsieur Jacques BUXERAUD**, *Professeur universitaire de pharmacologie, Professeur émérite des Universités, Rédacteur en chef et Président du comité de rédaction de la revue « Actualités pharmaceutiques »*. Je vous remercie pour votre soutien, la qualité de votre expertise et de vos discours lors des conférences. La vitalité et la passion envers le métier de pharmacien qui vous animent, nous force l'admiration.

Je remercie également chaleureusement **ma famille, mes parents et ma sœur**, pour votre soutien, vos conseils et votre écoute bienveillante à mon égard qui m'ont guidé pendant toutes ces années d'études.

Je souhaite aussi exprimer mes remerciements à toutes **les pharmacies et les équipes qui m'ont accueilli** lors de mes études. Votre disponibilité, votre gentillesse et votre volonté de transmettre vos connaissances, expertises, savoirs m'accompagneront à jamais.

Je remercie **l'UFR Médecine et Pharmacie de l'Université de Poitiers** pour m'avoir permis de réaliser ce manuscrit.

Pour finir, je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont soutenu, conseillé, et accompagné dans l'écriture de cette thèse, ainsi que dans l'ensemble des études de pharmacie.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS **5**

TABLE DES MATIÈRES **7**

LISTE DES ABRÉVIATIONS **10**

LISTE DES FIGURES **11**

LISTE DES TABLEAUX **12**

INTRODUCTION **13**

I- INSUFFISANCE CARDIAQUE **14**

I-1 Rappels sur la physiologie cardiaque **14**

I-1.1 Généralités et rappels anatomiques 14

I-1.2 Les paramètres du cœur 17

I-2 Définition **18**

I-3 Différents types d'insuffisance cardiaque **19**

I-4 Nouvelle classification de l'insuffisance cardiaque selon l'ESC **20**

I-5 Épidémiologie de l'IC **21**

I-6 Physiopathologie **22**

I-6.1 Trouble de la fonction systolique 22

I-6.2 Trouble de la fonction de remplissage 22

I-6.3 Trouble du système cardiaque droit 22

I-7 Mécanismes compensateurs **23**

I-7.1 Mécanismes compensateurs cardiaques : remodelage cardiaque 24

I-7.1.1 Dilatation ventriculaire : augmentation de la précharge 24

I-7.1.2 Hypertrophie ventriculaire gauche : augmentation de la postcharge 24

I-7.1.3 Causes intrinsèques 25

I-7.2 Mécanismes compensateurs extra cardiaques : Variations neurohormonales 25

I-7.2.1 Système sympathique 25

I-7.2.2 Système rénine angiotensine aldostérone 26

I-8 Étiologies **28**

I-9 Diagnostic **31**

I-9.1 Signes cliniques de l'IC 31

I-9.1.1 Insuffisance cardiaque gauche 31

I-9.1.2 Insuffisance cardiaque droite 33

I-9.2 Diagnostic biologique : les peptides natriurétiques 34

I-9.3 Imageries médicales 37

I-9.3.1 Échographie cardiaque 37

I-9.3.2 Électrocardiogramme (ECG) 39

I-9.3.3 Radiographie pulmonaire 40

I-9.5 Algorithme pour le diagnostic de l'IC 41

I-9.5.1 Diagnostic de l'IC non aigüe 41

I-9.5.2 Diagnostic de l'IC à fraction d'éjection préservée 42

I-10 Classification du stade de gravité **43**

II- PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE 44
II-1 Prise en charge pharmacologique 44
II-1.1 Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) 44
II-1.2 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) 47
II-1.3 Beta bloquants 48
II-1.4 Diurétiques 52
II-1.5 Anti-aldostérone 56
II-1.6 Inhibiteur du courant If : ivabradine = PROCORALAN® 58
II-1.7 Nouveauté en officine de ville : ENTRESTO® = sacubitril + valsartan 61
II-1.8 Digoxine 63
II-1.9 Dérivés nitrés : isosorbide dinitrate = RISORDAN® 66
II-2 Traitement de l'IC à fraction d'éjection préservée 67
II-3 Résumé des indications des traitements médicamenteux de l'IC 68
II-4 Arbre décisionnel de prise en charge 69
II-5 Mesures hygiéno-diététiques 70
II-5.1 Régime hyposodé 70
II-5.2 Réduction de la consommation d'alcool 70
II-5.3 Arrêt du tabac 71
II-5.4 Lutter contre l'obésité : régime hypocalorique et faible en lipides 71
II-5.5 Les éléments nutritionnels bénéfiques pour le cœur 72
II-5.6 Activité physique 73
II-5.6 Équilibre glycémique et régime hypoglucidique 74
II-5.7 Consommation d'eau 74
II-5.8 Vaccination anti-grippal et anti-pneumocoque 74
II-6 Rôle du pharmacien 75
II-6.1 Connaitre les signes d'alerte : 75
II-6.2 Gestion des effets indésirables 75
II-6.3 Éducation thérapeutique du patient 76
II-6.3.1 Régime hyposodé 76
II-6.3.2 Régime hypocalorique et faible en lipide 78
II-6.3.3 Apprentissage de l'automesure de la pression artérielle 80
II-6.3.4 Automédicamentation 81
II-6.3.5 Derniers conseils 82
II-6.4 Adaptation des posologies 83
III- THÉRAPIE CELLULAIRE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE 84
III-1 Définition de la thérapie cellulaire 84
III-2 Les différents types de cellules souches 85
III-3 Quelles cellules souches utilisées dans l'insuffisance cardiaque ? 88
III-3.1 Myoblastes squelettiques 88
III-3.2 Cellules médullaires mononucléées 89
III-3.3 Cellules souches mésenchymateuses 90
III-3.4 Cellules souches cardiaques 91
III-3.5 Cardiosphères 93
III-3.6 Cellules souches embryonnaires 94
III-4 Modes de délivrance des cellules 95

III-5 Environnement cellulaire et moléculaire impliqués dans l'efficacité clinique des greffes 96
III-6 Résultats de la greffe du patch cardiaque 99
III-6.1 Critères d'inclusion, d'exclusion et données sur les patients 99
III-6.2 Cellules souches utilisées et déroulement de la greffe 100
III-6.3 Résultats de l'essai 102
III-6.3.1 Sur quels critères se basent l'évaluation de l'essai clinique ? 102
III-6.3.2 Résultats cliniques 103
III-6.4 Limites et biais de l'étude ESCORT 103
III-7 Perspective thérapeutique 104
CONCLUSION 105
BIBLIOGRAPHIE 106
WEBOGRAPHIE 114
RÉSUMÉ ET MOTS-CLÉS 115

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoire(s) non stéroïdien(s)

ANP : Atrial Natriuretic Peptide = peptide natriurétique auriculaire

ARA II : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

ARNI : Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor

ASI : Activité sympathomimétique intrinsèque

AVC : Accident vasculaire cérébral

BNP : Brain natriuretic peptide = peptide natriurétique cérébral

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CL créat : Clairance de la créatinine

CNP : C-natriuretic peptide = peptide natriurétique de type C

dAm : Durée de l'onde A mitrale

dAp : Durée de l'onde A pulmonaire

DCI : Dénomination commune internationale

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DHA : Acide docosahexaénoïque

ECG : Électrocardiogramme

EPA : Acide eicosapentaénoïque

ESC : Société Européenne de Cardiologie

Fc : Fréquence cardiaque

FE : Fraction d'éjection

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

FR : Fraction de raccourcissement

HTA : Hypertension artérielle

IC : Insuffisance cardiaque

IDM : Infarctus du myocarde

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IMC : Indice de masse corporelle

iPS : Cellule(s) souche(s) pluripotente(s) induite(s)

MVG : Masse ventriculaire gauche

NP : Peptides natriurétiques

NT-proBNP : N-terminal-pro-Brain Natriuretic peptide : fraction terminale de la protéine pro-BNP

NYHA : New York Heart Association

OAP : Œdème aigu du poumon

PA : Principe(s) actif(s)

Qc : Débit cardiaque

RC : Récepteur

SC/MSC/CSC : Stem cells (cellules souches) / Mesenchymal Stromal Cells / Cardiac-Derived Stem Cells

TD : Temps de décélération de l'onde E

VEC : Vésicule(s) extra-cellulaire(s)

VES : Volume d'éjection systolique

VPC 13 : Vaccin pneumococcique conjugué 13-valent

VPP 23 : Vaccin pneumococcique polyosidique non conjugué 23-valent

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Le système cardiovasculaire **14**
Figure 2 : Les tuniques du cœur **15**
Figure 3 : Le cycle cardiaque **16**
Figure 4 : Système rénine-angiotensine-aldostérone, figure modifiée de Cracowski **27**
Figure 5 : Les maladies myocardiaques impliquées dans l'IC (*liste non exhaustive)* **30**
Figure 6 : Interprétation du dosages des peptides natriurétiques, figure modifiée de Baudet **35**
Figure 7 : Les éléments constitutifs d'un ECG normal **39**
Figure 8 : Algorithme de diagnostic de l'IC non aigüe, figure modifiée d'après les *ESC Guidelines 2016* . **41**
Figure 9 : Classification schématique des diurétiques **52**
Figure 10 : Arbre décisionnel de prise en charge de l'IC à FEVG réduite **69**
Figure 11 : Liste des équivalences apportant 1 g de sel **77**
Figure 12 : Catégories de cellules souches **85**
Figure 13 : Processus de prélèvement et d'utilisation des MSC **91**
Figure 14 : Mode d'administration des cellules dans la thérapie cellulaire cardiaque **95**
Figure 15 : Prolifération des cellules souches embryonnaires humaines **101**
Figure 16 : Implantation du patch lors de l'essai ESCORT **101**

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Nouvelle classification des types d'IC selon l'*ESC* **21**
Tableau 2 : Classification des patients selon la *New York Heart Association* **43**
Tableau 3 : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion indiqués dans l'IC *(liste non exhaustive)* **44**
Tableau 4 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II **47**
Tableau 5 : β-bloquants indiqués dans l'IC **48**
Tableau 6 : Diurétiques thiazidiques et de l'anse de Henlé indiqués dans l'IC **53**
Tableau 7 : Antagoniste de l'aldostérone indiqués dans l'IC **56**
Tableau 8 : Ivabradine dans le traitement de l'IC **58**
Tableau 9 : ENTRESTO® dans la prise en charge de l'IC **61**
Tableau 10 : Traitements médicamenteux en fonction du stade de l'IC **68**
Tableau 11 : Classification du surpoids et de l'obésité en fonction de l'indice de masse corporelle **71**
Tableau 12 : Recommandations vaccinales chez les patients insuffisants cardiaques **74**
Tableau 13 : Récapitulatif du régime alimentaire des patients obèses **79**
Tableau 14 : Liste non exhaustive des facteurs présumés être impliqués dans les activités paracrines des thérapies cellulaires cardiaques **98**

INTRODUCTION

Sans lui, nous ne pourrons pas vivre ; sans lui, l'amour et le romantisme très présent dans la littérature et les arts seraient gravement amputés ; sans lui, nos publications sur les réseaux sociaux n'auraient pas la même saveur. De qui s'agit-il ? Du cœur bien sûr ! Cet organe unique dans notre corps, d'une forme bien particulière, joue un rôle très précis en physiologie et est indispensable à notre existence. En effet, il doit assurer un débit sanguin suffisant pour répondre aux besoins de l'organisme, en apportant aux organes, aux tissus et aux cellules l'oxygène et les nutriments essentiels à leurs fonctionnements.

Une des pathologies cardiovasculaires la plus fréquente le concernant est l'insuffisance cardiaque. Il s'agit d'une défaillance du muscle cardiaque altérant les capacités du cœur à accomplir sa fonction. L'origine de ce dysfonctionnement est le résultat final de plusieurs maladies cardiaques chroniques. Les chiffres épidémiologiques de l'insuffisance cardiaque sont impressionnants et témoignent de l'ampleur de cette affection : un décès toutes les 7 minutes, 1ère cause d'hospitalisation chez les personnes âgées de plus de 65 ans et 1,5 millions de personnes en sont atteints en France. Pourtant l'insuffisance cardiaque est méconnue des français.

Dans une première partie, nous réviserons brièvement la physiologie du cœur en bonne santé, puis nous parlerons plus en détail de l'insuffisance cardiaque, sa définition, son origine, ses symptômes et son diagnostic.

La seconde partie sera consacrée à la prise en charge avec d'une part l'aspect médicamenteux grâce à la revue des différentes classes pharmacologiques indiquées dans l'insuffisance cardiaque chronique, et d'autre part à l'approche éducative permettant d'améliorer la qualité de vie des patients et de renforcer le rôle des pharmaciens.

Pour conclure ce manuscrit, la troisième partie mettra en lumière une approche thérapeutique innovante : l'utilisation des cellules souches pour soigner ou atténuer les symptômes de l'insuffisance cardiaque chronique ; avec notamment l'excellence française dans ce domaine que nous détaillerons avec l'essai clinique ESCORT des Professeurs MENASCHE et LARGHERO.

I- INSUFFISANCE CARDIAQUE

I-1 Rappels sur la physiologie cardiaque

I-1.1 Généralités et rappels anatomiques

Pour mieux comprendre les phénomènes physiologiques mis en jeu lors de l'insuffisance cardiaque, faisons quelques rappels sur la physiologie classique du cœur.

Le cœur est assimilé à une pompe ayant pour but de distribuer le sang oxygéné aux organes et d'assurer le retour du gaz carbonique aux poumons (1–3). Pour ce faire, le cœur est composé de deux pompes fonctionnant en parallèle (Figure 1) :

- Le cœur droit assure la circulation pulmonaire en récupérant un sang riche en oxyde de carbone et en l'envoyant aux poumons afin d'éliminer ce gaz carbonique et d'oxygéner le sang (1,3).
- Le cœur gauche permet la circulation systémique puisqu'il propulse le sang oxygéné aux organes (1,3).

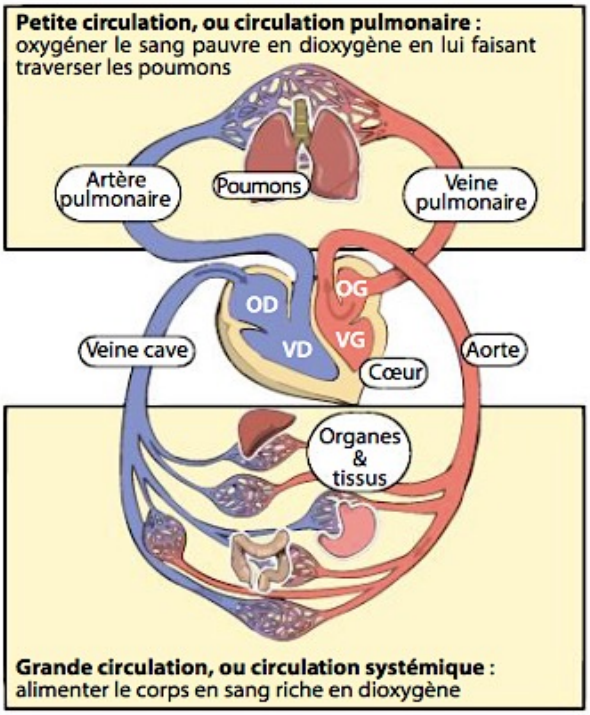

Figure 1 : Le système cardiovasculaire (3)

OD : Oreillette droite
VD : Ventricule droit
OG : Oreillette gauche
VD Ventricule gauche

Le moteur de ces pompes est le myocarde. Il s'agit de la tunique musculaire, située entre l'endocarde (face interne) et le péricarde (face externe), ayant pour rôle de générer la force contractile du cœur (Figure 2) (3,4).

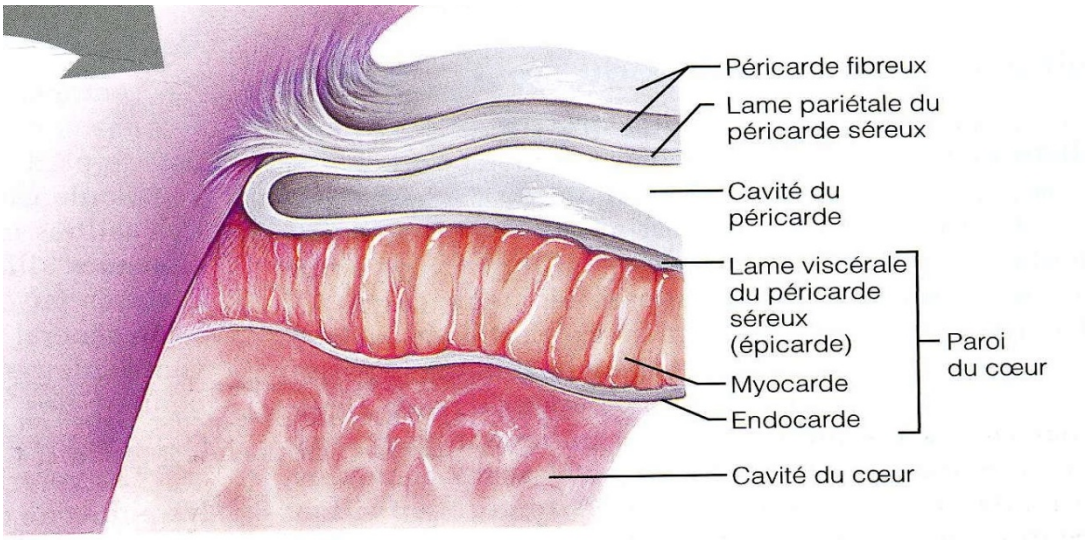

Figure 2 : Les tuniques du cœur (5)

Le cœur est divisé en quatre cavités : deux oreillettes dans la partie supérieure, recevant du sang par les veines caves à droite et par les veines pulmonaires en gauche ; et deux ventricules dans la partie inférieure. Les cavités de la partie droite (oreillette droite et ventricule droit) peuvent communiquer entre elles, tout comme les cavités de la partie gauche, alors que la partie droite et la partie gauche ne communiquent pas entres elles (3,4).

Le cycle cardiaque est rythmé par (Figure 3) :

- Une phase de systole (contraction des ventricules) permettant d'expulser le sang à travers l'artère pulmonaire pour la circulation pulmonaire et l'aorte pour la circulation systémique (1).
- Une phase de diastole (relâchement des ventricules) permettant le remplissage des ventricules (1).

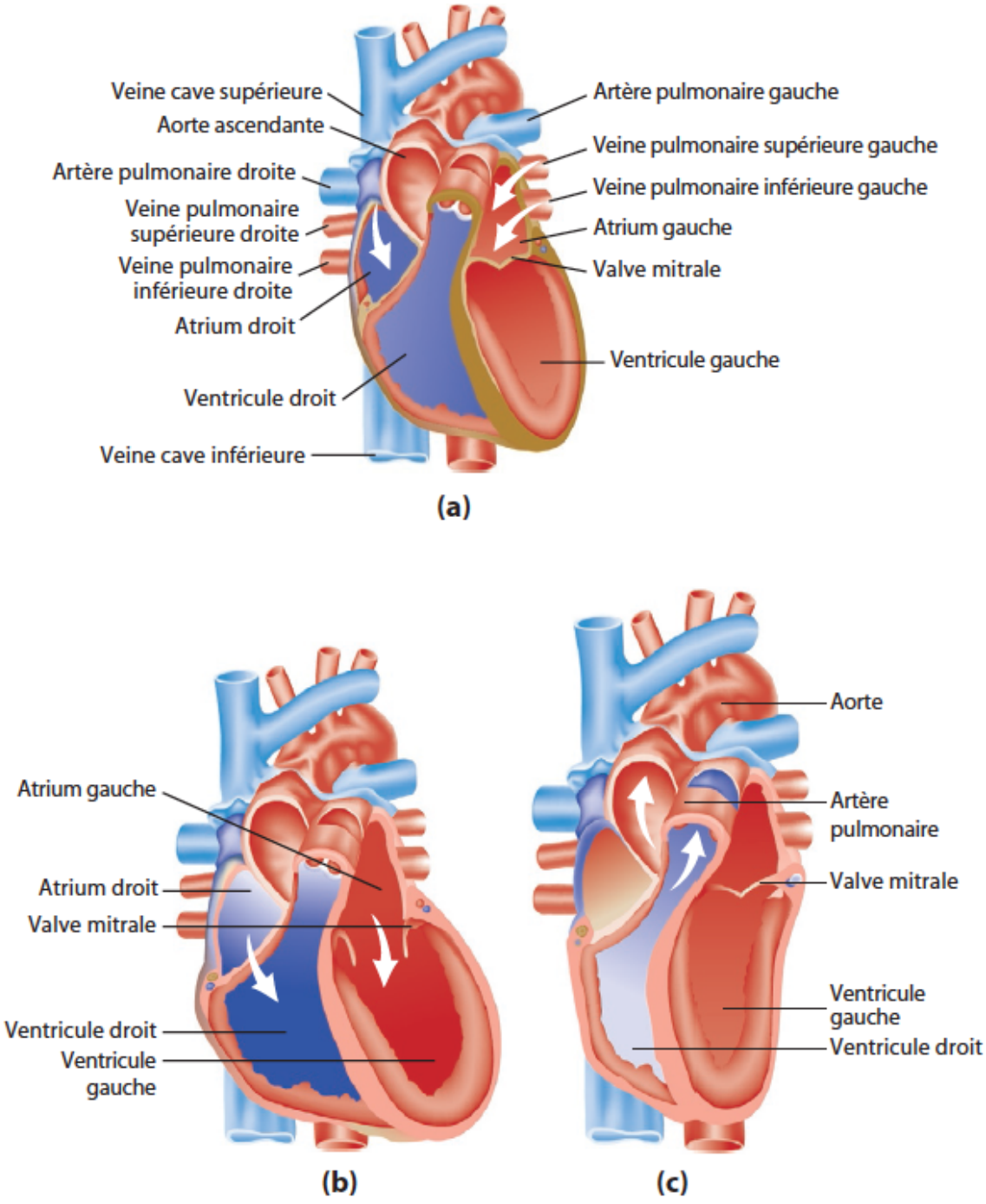

Figure 3 : Le cycle cardiaque (6)

(a) Début de la diastole : relâchement des ventricules
(b) Fin de la diastole : remplissage des ventricules
(c) Systole : contraction des ventricules.

I-1.2 Les paramètres du cœur

Le débit cardiaque (Qc) :

Il s'agit du produit du volume d'éjection systolique[1] (VES) par la fréquence cardiaque (Fc) (1,3,7)

$$Qc = VES \times Fc \qquad \text{exprimé en L/min}$$

Il est d'environ 5 Litres/minutes au repos (1), mais il varie en fonction des situations, par exemple durant un effort physique, l'accélération du rythme cardiaque ainsi que du volume d'éjection systolique provoquent une augmentation du débit cardiaque permettant d'assurer l'augmentation des besoins en oxygène (3).

Il a 3 principaux déterminants (7) :

- Premièrement, la précharge qui correspond soit à la dimension du ventricule en télédiastole (classiquement définie par le volume télédiastolique), soit aux conditions de charges du ventricule en télédiastole (représentées par la pression ou la contrainte transmurale)[2] (8). Selon la loi de Franck-Starling, plus la précharge augmente, plus la force de contraction cardiaque augmente grâce à l'augmentation de la mise en tension des fibres myocardiques (2). La précharge dépend de la volémie[3] et du tonus veineux (8).
- Deuxièmement, l'inotropisme, c'est-à-dire la contractilité du myocarde (7). Il s'agit de la force de contraction intrinsèque du myocarde et cela indépendamment des conditions de charges (9).
- Troisièmement, la postcharge. Il s'agit de la force qui s'oppose à l'éjection du sang par le ventricule (7). Il correspond donc à la pression systémique pour le ventricule gauche et à la pression pulmonaire pour le ventricule droit.

Remarque : ces 3 facteurs déterminent également le volume d'éjection systolique (7).

[1] Volume sanguin éjecté par les ventricules lors de la systole à chaque minute.
[2] La définition de la précharge ventriculaire ne fait pas l'objet d'un consensus en pratique (8).
[3] Volume total de sang circulant dans le système cardiovasculaire obtenu en additionnant le volume globulaire total et le volume plasmatique.

La fraction d'éjection (FE) :

Elle permet d'évaluer l'efficacité de la fonction de pompage du cœur, c'est-à-dire la fonction systolique (7,10), en calculant le pourcentage suivant (7) :

$$FE = \frac{(volume\ télédiastolique - volume\ télésystolique)}{volume\ télédiastolique} \times 100$$

Le volume télédiastolique représente le volume ventriculaire maximal en fin de diastole et le volume télésystolique exprime le volume ventriculaire minimal en fin de systole (7).
On peut résumer l'équation ainsi (10):

$$FE = \frac{volume\ de\ sang\ éjecté}{volume\ télédiastolique} \times 100$$

Lorsque le cœur fonctionne normalement, cette FE est environ égale à 60 % (10).

La fréquence cardiaque :

Elle est générée par l'activité des cellules du nœud sinusal (11). Grâce à leur propriété d'automatisme, elles sont capables de se dépolariser sans stimuli mais également sous l'influence du courant pacemaker If [4] (11).

I-2 Définition

L'insuffisance cardiaque (IC) est définie comme une anomalie structurelle ou fonctionnelle du cœur engendrant un débit sanguin insuffisant, donc une quantité d'oxygène insuffisante pour répondre aux besoins métaboliques et fonctionnels des organes (1,7,13,14).

[4] Le courant If, aussi appelé funny, provoque une dépolarisation de la membrane cellulaire. Il est codé par les canaux de la famille f-HCN *(Hyperpolarization actived channels*) (12). Il est donc activé par l'hyperpolarisation (11).

La Société Européenne de Cardiologie (ESC) établit une définition en trois points, selon les *« Guidelines for Heart Failure »* en 2016 (15) :

- Présence de symptômes d'insuffisance cardiaque :
  - Dyspnée au repos ou à l'effort,
  - Fatigue,
  - Œdème des chevilles
- Associés à des signes caractéristiques de l'insuffisance cardiaque :
  - Tachycardie,
  - Tachypnée,
  - Crépitations,
  - Épanchement pleural,
  - Élévation de la pression veineuse centrale
  - Œdèmes périphériques
  - Hépatomégalie
- Et des preuves objectives d'une anomalie structurelle ou fonctionnelle du cœur au repos telle qu'une cardiomégalie, troisième bruit du cœur, anomalie constatée à l'échographie, élévation des peptides natriurétiques (NP).

I-3 Différents types d'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est un syndrome qui présente différentes formes (16) dont la classification inclut plusieurs critères comme détaillés ci-dessous.

Il existe **deux types d'IC** que l'on différencie **selon le type de dysfonctionnement**. Ainsi, nous pouvons distinguer, d'une part, **l'insuffisance cardiaque systolique**. Elle se résume par une altération de la fonction de pompe du ventricule et est caractérisée par une diminution de la contraction du ventricule conduisant à une fraction d'éjection ventriculaire (FEV) inférieure à 40 % (1,7,14,15). Elle s'accompagne souvent d'une dilatation ventriculaire (7,17). Elle se nomme insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) réduite (15,18).
D'autre part, **l'insuffisance cardiaque diastolique** se caractérise par un défaut du remplissage du ventricule (1,2,7,14). Dans ce cas, la capacité de relaxation du myocarde est altérée mais la FEV est conservée (≥ 50%) (1,15,18). D'où son appellation, IC à FEVG préservée (14,18).

L'insuffisance cardiaque se différencie également **selon le lieu du dysfonctionnement** puisqu'elle peut être sélective à droite, à gauche ou globale (1,17).

Ainsi dans l'IC droite, l'élément défaillant se trouve dans la circulation droite, c'est-à-dire des veines systémiques jusqu'aux capillaires pulmonaires (Figure 1), aboutissant à une diminution du flux sanguin dans la circulation pulmonaire et/ou à des pressions veineuses élevées au repos ou lors d'activités physiques (19). La cause la plus fréquente d'IC droite est l'IC gauche, ce qui aboutit à une IC globale, dans laquelle les deux ventricules sont défaillants (1,7).
Lorsque l'insuffisance cardiaque est systolique, le ventricule défaillant est très fréquemment le ventricule gauche (1,17).

Pour finir, nous pouvons également classer **l'IC du point de vu temporelle, si elle est aigüe ou chronique** (17).
En effet, l'IC aigüe est définie par une apparition ou une dégradation brutale des symptômes et/ou signes de l'insuffisance cardiaque (20) qui est potentiellement fatale si son évaluation et sa prise en charge ne sont pas effectuées rapidement (7).
Elle peut se présenter comme un premier événement isolé ou être la conséquence d'une décompensation aigüe dans l'insuffisance cardiaque chronique (20). Cette dernière est caractérisée par des signes congestifs pulmonaires et/ou périphériques tels qu'un œdème aigu du poumon ou des œdèmes périphériques accompagnés de signes d'hypoperfusion périphérique (20).
La thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque aigüe et sa physiopathologie sont complètement différentes de l'insuffisance cardiaque chronique. La prise en charge (oxygénothérapie, vasodilatateur et diurétique) a pour but de stabiliser la décompensation (7).

I-4 Nouvelle classification de l'insuffisance cardiaque selon l'ESC

La Société Européenne de Cardiologie introduit en 2016, dans ses *« Guideliness for Heart Failure »* (15), une nouvelle entité située entre l'IC à FEVG réduite et l'IC à FEVG préservée. Cette nouvelle catégorie se nomme : insuffisance cardiaque à FEVG modérément réduite. Le tableau 1, ci-dessous, résume les différentes catégories d'IC ainsi que leurs caractéristiques respectives (18).

Tableau 1 : Nouvelle classification des types d'IC selon l'*ESC*

IC à FEVG réduite	IC à FEVG modérément réduite	IC à FEVG préservée
Symptômes ± signes d'IC **+ FEVG < 40 %**	Symptômes ± signes d'IC **+ FEVG 40-49 %** + élévation BNP ou NT-proBNP + atteinte cardiaque structurelle* et/ou dysfonction diastolique	Symptômes ± signes d'IC **+ FEVG ≥ 50 %** + élévation BNP ou NT-proBNP + atteinte cardiaque structurelle* et/ou dysfonction diastolique

* Atteinte cardiaque structurelle : hypertrophie ventriculaire gauche ou dilatation de l'oreillette gauche.

BNP : Brain natriuretic peptide = peptide natriurétique cérébral.

NT-proBNP : N-terminal-pro-Brain Natriuretic peptide : fraction terminale de la protéine pro-BNP.

I-5 Épidémiologie de l'IC

La prévalence de l'IC est en constante augmentation puisqu'elle représente 1 à 2 % de la population adulte dans les pays développés, atteignant même 10 % chez les personnes de plus de 70 ans (15). Ce pourcentage n'est guère mieux en France car on estime sa prévalence à 2,3 % de la population adulte (16), ce qui représente concrètement environ 1,5 millions de personnes atteintes d'IC (118). La part de l'IC à fonction d'éjection préservée représente 50 % (21). Au niveau de l'incidence de cette maladie, elle est d'environ 120 000 nouveaux cas diagnostiqués par an (16). L'IC est une pathologie provoquant 70 000 décès par an, soit 1 décès toutes les 7 minutes (118).

I-6 Physiopathologie

I-6.1 Trouble de la fonction systolique

Dans le cas de l'IC systolique, la FEVG est diminuée (17), ainsi le volume éjecté à chaque systole est diminué. Cela va engendrer une augmentation du volume en fin de contraction et en fin de relaxation car le retour veineux est constant (7). Ce phénomène engendre une augmentation de la contrainte des parois du ventricule gauche (2,7). Ce qui a pour conséquence d'augmenter la force de contraction permettant d'obtenir un volume d'éjection normal, d'environ 80 mL, grâce à un volume télédiastolique gauche plus élevé (7).

I-6.2 Trouble de la fonction de remplissage

Dans l'IC diastolique, le dysfonctionnement est lié à un trouble du remplissage sans altération de la contraction (2,17).

Au niveau physiologique, le remplissage ventriculaire est déterminé :

- par la rapidité de la relaxation, conditionnée par la vitesse d'inactivation des ponts actine-myosine (2) ;
- et par la compliance du ventricule, qui dépend de la capacité d'étirement du ventricule (qui sera ainsi diminuée lors de fibrose ou d'augmentation de la paroi) (2).

I-6.3 Trouble du système cardiaque droit

Un cœur droit, en bon état de fonctionnement, est doté d'une compliance lui permettant de s'adapter aux modifications de précharge (19).

Sa performance est liée à (19) :

- la capacité de contraction intrinsèque du myocarde,
- la précharge et la postcharge,
- la fréquence cardiaque,
- la configuration septale du cycle cardiaque c'est-à-dire l'interdépendance du binôme ventricule droit/ventricule gauche
- et l'existence d'une valvulopathie droite.

Au niveau physiopathologique, l'IC droite peut résulter de trois phénomènes : une augmentation de la postcharge, une diminution de la précharge ou une anomalie myocardique du ventricule droit (19).

Le mécanisme causal le plus fréquemment retrouvé est une pathologie du cœur gauche, comme l'IC gauche, provoquant une augmentation de la pression dans l'oreillette gauche (19). Celle-ci se propage dans la circulation pulmonaire, dont la conséquence sera l'apparition d'une hypertension pulmonaire veineuse. À long terme, l'élévation chronique de la pression impacte le ventricule droit qui ne sera plus capable d'amortir les modifications de la postcharge, ce qui engendrera l'IC droite (19). Ainsi l'IC droite associée à une augmentation de la postcharge est retrouvée dans l'IC gauche, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) résultant de la vasoconstriction pulmonaire, les shunts gauche-droit[5], la sténose de la valve pulmonaire (19).

La diminution de la précharge est quant à elle causée par une hypovolémie, un choc systémique accompagné d'une vasodilatation, comme dans les chocs anaphylactiques et chez les grands brûlés, une sténose tricuspide, une tamponnade cardiaque [6] (19).

I-7 Mécanismes compensateurs

Sous l'influence de signaux mécaniques et neurohormonaux, le cœur va développer des processus compensateurs (2,17). Ils sont bénéfiques à court terme parce qu'ils vont permettre d'assurer un débit sanguin suffisant et de maintenir les pressions de perfusion des organes (7,17). Cependant, leurs conséquences à long terme seront néfastes pour l'organisme (17) à cause de l'augmentation du travail, de la consommation d'oxygène du cœur (7,14) et de la rigidité de la paroi (2).

[5] Les shunts gauche-droit regroupent les cardiopathies congénitales au niveau desquelles le passage anormal de sang de la gauche vers la droite est constamment retrouvé et qui engendre un hyperdébit pulmonaire (22).

[6] Une tamponnade cardiaque est une compression du cœur par un épanchement péricardique abondant ou très rapide.

I-7.1 Mécanismes compensateurs cardiaques : remodelage cardiaque

Ces phénomènes se nomment remodelages cardiaques et interviennent à trois niveaux (17,23):

- sur le myocarde,
- sur les myocytes,
- et/ou sur les protéines constitutives des cellules cardiaques

Ce remodelage cardiaque commence très tôt, dès le début de la pathologie causale, comme l'infarctus du myocarde ou l'hypertension artérielle (HTA), par un stress biomécanique.
Ce stress biomécanique, comportant des procédés mécaniques et neurohormonaux, va activer des voies de signalisation intracellulaires et interconnectées en réseau, ayant pour conséquence la reprogrammation du génome myocardique (23). Nous pouvons citer l'exemple de voies interférant dans le métabolisme du calcium intracellulaire, dont le remodelage cardiaque va aboutir, à une diminution du taux d'ARNm codant pour la pompe calcium-ATPase du réticulum sarcoplasmique (se traduisant par une diminution de l'expression de cette pompe) (2).

I-7.1.1 Dilatation ventriculaire : augmentation de la précharge

La surcharge de volume ou de débit cardiaque est associée à une augmentation de la précharge (23). Celle-ci est liée à une valvulopathie fuyante (23) qui va entrainer, selon la loi de Franck Starling, une augmentation de la force de contraction, de part l'étirement plus importante des fibres myocardiques (2). Ce mécanisme entraine une dilatation du ventricule (2,7,14).

I-7.1.2 Hypertrophie ventriculaire gauche : augmentation de la postcharge

La surcharge de pression est liée à une augmentation de la postcharge (23). Celle-ci est causée le plus souvent par une HTA ou un rétrécissement aortique et aboutissant à un ventricule gauche à paroi épaisse (23). L'hypertrophie cardiaque est définie par une augmentation de la

masse ventriculaire consécutive à une modification de la taille des myocytes, de leurs fonctions (perte de leur contractibilité), mais aussi, suite à des morts cellulaires par apoptose (14).

I-7.1.3 Causes intrinsèques

Les causes intrinsèques correspondent à des mutations dans les gènes codants pour des protéines du myocyte (23). Elles vont aboutir :

- Pour certaines, à un phénotype hypertrophique, appelé cardiomyopathie hypertrophique
- Pour d'autres, à un phénotype dilaté, appelé cardiomyopathie dilatée.

Cette dernière est liée à une mutation dans le gène de la *Muscle Lim Protein*. Il s'agit d'une protéine de la ligne Z du sarcomère dont la fonction est la transduction du signal mécanique d'étirement. Cette mutation a pour conséquence, une dilatation du cœur afin de répondre à l'augmentation de sa compliance. De plus, il sera incapable de s'hypertrophier afin de faire face à sa dilatation (23).

Quelle qu'en soit la cause, le remodelage cardiaque commence par une reprogrammation de l'expression des gènes avec une augmentation de la synthèse protéique, responsable de l'hypertrophie, et un aspect qualitatif provoquant une expression de gènes différente de celle exprimée normalement (23).

I-7.2 Mécanismes compensateurs extra cardiaques : Variations neurohormonales

I-7.2.1 Système sympathique

Le système sympathique est la partie du système nerveux autonome régulée par les récepteurs adrénergiques alpha et bêta. Son activation provoque une vasoconstriction, une augmentation de la fréquence cardiaque et de la contraction du cœur (2) dont le but est de maintenir la pression de perfusion et donc le débit cardiaque (17).

Malheureusement, son efficacité est limitée puisque la répartition n'est pas homogène : majorée au niveau cutané, musculaire, de la rate et du rein, et à l'inverse, minorée au niveau cérébral et coronaire (7).

De plus, cette activation du système sympathique provoque une augmentation du travail cardiaque (7) (augmentation de la postcharge cardiaque) (14).

I-7.2.2 Système rénine angiotensine aldostérone

Le système rénine-angiotensine est un système hormonal jouant le rôle de régulateur de la pression artérielle grâce à différents éléments : la rénine, l'angiotensinogène, l'angiotensine I, l'angiotensine II et ses récepteurs (AT_1 et AT_2) et l'enzyme de conversion (24).

Premièrement, la rénine est produite par les cellules juxtaglomérulaires du rein et agit sur l'angiotensinogène, sécrété par le foie, pour le transformer en angiotensine I (24).

Ensuite, l'angiotensine I est convertie en angiotensine II par l'enzyme de conversion, glycoprotéine présente à la surface des cellules endothéliales pulmonaires ou soluble dans le plasma. Elle peut être également convertie par une autre enzyme, la chymase, au niveau cardiaque et rénal (24).

Enfin, l'angiotensine II est distribuée aux organes et exerce des effets physiologiques *via* ses récepteurs transmembranaires couplés à des protéines G (AT_1 et AT_2) (24).

La figure (Figure 4) résume les éléments participant au système rénine-angiotensine.

En cas d'IC, l'hyperperfusion rénale, l'administration de diurétiques ou la baisse de la pression artérielle systolique engendrant une vasoconstriction vont activer le système rénine-angiotensine. Cette stimulation excessive aboutit à une sécrétion d'angiotensine II dont le but est d'obtenir une réponse compensatrice des conséquences de l'IC (25). L'angiotensine II va jouer son rôle par le biais de deux mécanismes : l'augmentation des résistances artérielles périphériques et la diminution de l'excrétion urinaire de Na^+ et l'augmentation de l'excrétion urinaire de K^+.

Premièrement, l'augmentation des résistances artérielles périphériques est provoquée par (24) :

- Une vasoconstriction
- Une augmentation de la neurotransmission adrénergique liée à
    - l'augmentation de la libération de noradrénaline des terminaisons nerveuses sympathiques,

- l'inhibition de la recapture de noradrénaline dans les terminaisons nerveuses sympathiques
- et une augmentation de l'effet vasculaire de la noradrénaline

- Une libération d'adrénaline par la médullosurrénale.

Deuxièmement, l'angiotensine II induit la diminution de l'excrétion urinaire de Na^+ et l'augmentation de l'excrétion urinaire de K^+ par les mécanismes suivants (24) :

- Augmentation de la réabsorption de Na^+ résultant de l'activation des échangeurs Na^+/K^+ du tubule proximal et du symport $Na^+/K^+/2Cl^-$ de la branche ascendante de l'anse de Henlé.
- Et la libération d'aldostérone par les corticosurrénales, et ceci à des concentrations d'angiotensine II n'ayant pas d'effet vasoconstricteur. L'aldostérone va donc contribuer à majorer la rétention hydrosodée.

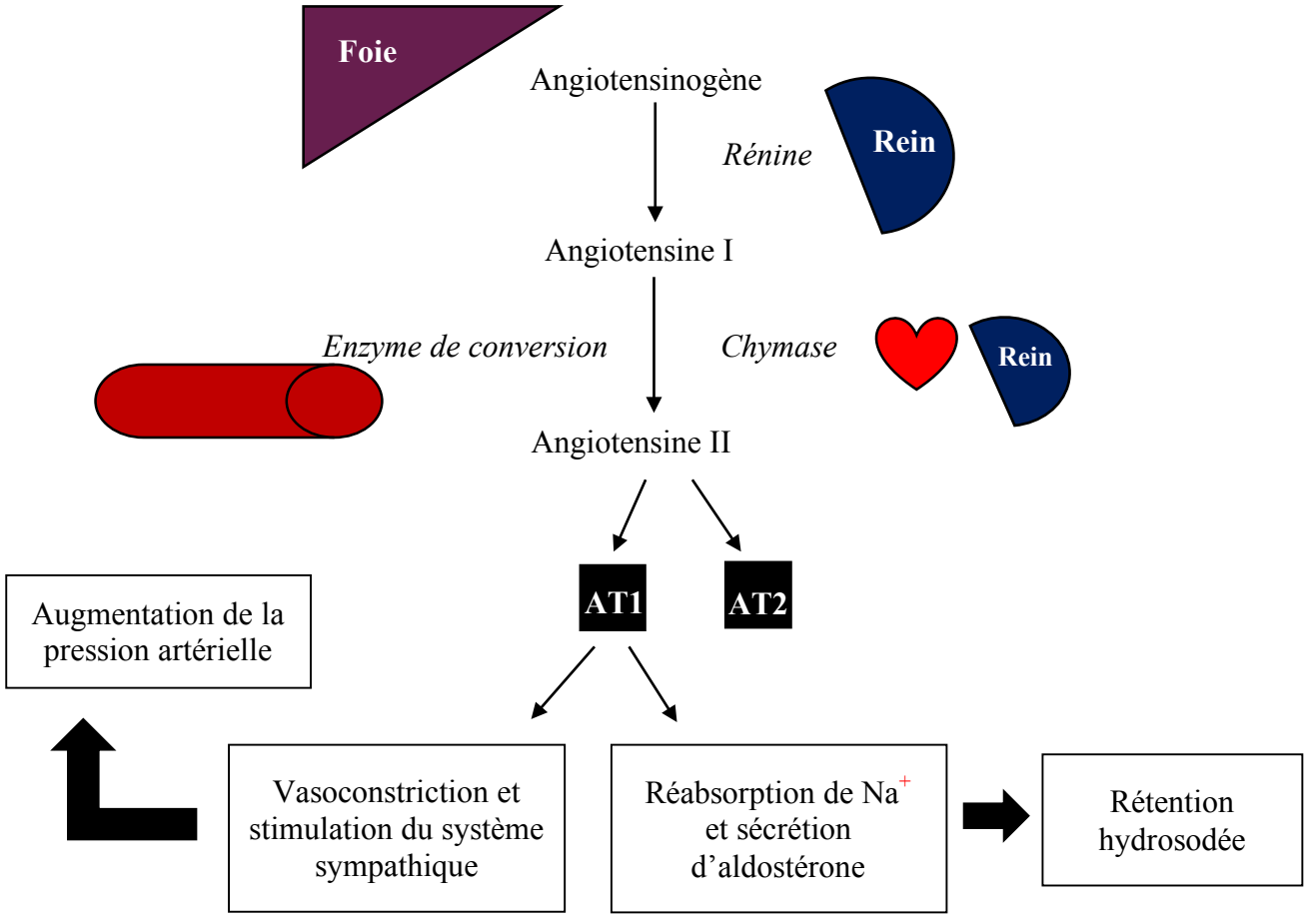

Figure 4 : Système rénine-angiotensine-aldostérone, figure modifiée de Cracowski (24)

Tous ces mécanismes permettent de corriger les défaillances du cœur en maintenant la pression de perfusion des organes et le débit cardiaque.

Cependant, ils ne sont pas dépourvus d'effets délétères pour l'organisme. En effet, la vasoconstriction et la rétention hydrosodée augmentent le travail du cœur et la postcharge ce qui favorise le remodelage ventriculaire (14). De plus, l'augmentation du volume circulant et l'augmentation de la précharge provoquent des signes congestifs cliniques d'où l'apparition d'œdèmes chez les patients insuffisants cardiaques (7,14).

I-8 Étiologies

Il n'existe pas de consensus international pour un système de classification des causes de l'IC (13,15). Il y a très souvent des chevauchements entre les catégories de causes possibles (15).

Dans un premier temps, nous citerons les étiologies les plus fréquemment retrouvées :

- Cardiopathies ischémiques
- Hypertension artérielle
- Dysfonctionnement valvulaire
- Tachyarythmie, bradyarythmie

De nombreux patients ont plusieurs pathologies, certaines cardiovasculaires et d'autres non cardiovasculaires, qui peuvent concourir, sur le long terme, à l'apparition de l'IC chronique (13,15). La recherche et l'identification de ces diverses pathologies sous-jacentes et causales sont essentielles car elles offrent des opportunités thérapeutiques spécifiques (13,15).

D'un point de vue cardiovasculaire, un nombre important de patients avec IC et cardiopathie ischémique possède un historique avec infarctus du myocarde ou revascularisation (15). Cependant, une angiographie[7] coronaire normale ne doit pas faire exclure une cicatrice myocardique ou une microcirculation coronaire perturbée qui sera la preuve d'une cardiopathie ischémique (15).

Opérer une séparation nette entre les cardiomyopathies acquises et héréditaires représente un réel défi en clinique (15). Les tests génétiques ne sont pas indiqués chez la plupart

[7] Procédé d'exploration des vaisseaux consistant à prendre un cliché ou une série de clichées radiographiques voire un film (ciné-angiographie) après injection dans la lumière du vaisseau étudié d'une substance opaque aux rayons X.

des patients avec un diagnostic clinique d'IC bien défini. Ils sont davantage recommandés chez les patients ayant une cardiomyopathie hypertrophique idiopathique ou une arythmie génétique ventriculaire droite (15).

Les étiologies des IC sont répertoriées en trois groupes : maladies myocardiques, conditions de remplissages défectueux et arythmies que nous allons détailler ci-dessous (15).

Premièrement, les maladies myocardiques causales sont représentés dans la Figure 5 (15) :

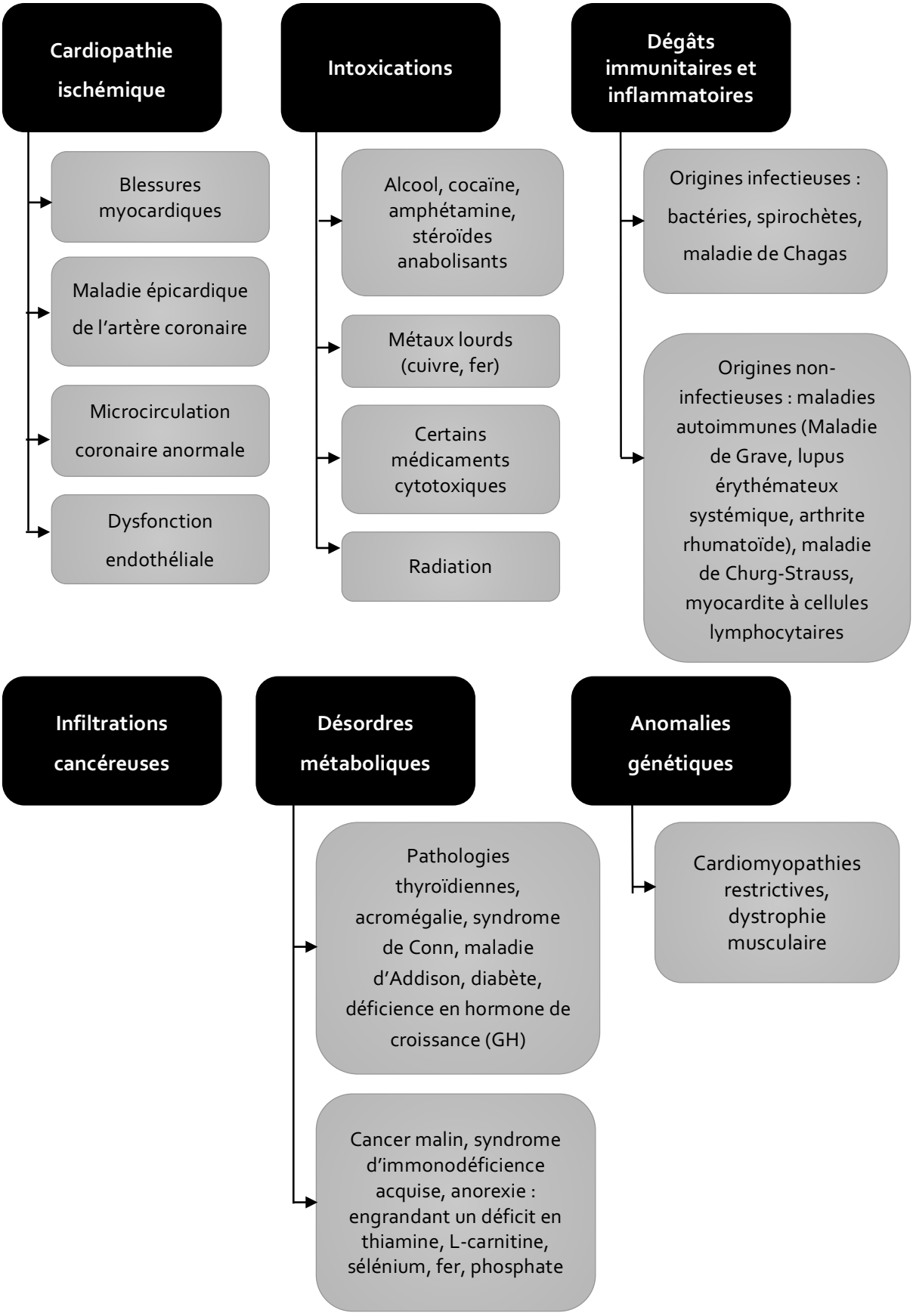

Figure 5 : Les maladies myocardiaques impliquées dans l'IC (*liste non exhaustive)* (15)

Deuxièmement, voyons les conditions de remplissage défectueuses aboutissant à long terme une IC (15),

- Hypertension artérielle
- Défaut structurel des valves ou du myocarde soit d'origine acquise au niveau de la valve mitrale, aortique, tricuspide ou pulmonaire, soit d'origine congénitale avec un défaut du septum atrial et ventriculaire
- Certaines pathologies péricardiques (péricardite constrictive) et endomyocardique (Syndrome d'hyperéosinophilie, fibrose endomyocardique)
- Anémie[8] sévère, septicémie, maladie de Paget[9]
- Surcharge volumique dans le cas d'insuffisance rénale.

Le troisième groupe est représenté par les problèmes d'arythmies avec les tachyarythmies et les bradyarythmies (15).

I-9 Diagnostic

I-9.1 Signes cliniques de l'IC

I-9.1.1 Insuffisance cardiaque gauche

I-9.1.1.1 Symptôme respiratoire : la dyspnée

Le symptôme primordial de l'IC est la dyspnée (13,26). Il s'agit d'une sensation de respiration difficile et désagréable se traduisant par une exagération des mouvements ventilatoires dont le but est d'augmenter l'amplitude et la fréquence de la respiration. Le patient présente une sensation pénible de « manque d'air » causée par une excitation plus ou moins forte des centres respiratoires (119).

Dans l'IC, la dyspnée est la conséquence de l'augmentation de la pression sanguine dans les poumons, entrainée par l'altération du fonctionnement du ventricule gauche ou par un obstacle circulatoire gauche (comme par exemple un rétrécissement mitral) (1,7). Elle signifie que le

[8] Une anémie est la diminution de la quantité d'hémoglobine totale fonctionnelle circulant dans le sang, en corrélation avec une diminution du nombre de globules rouges.

[9] Maladie de Paget est une ostéite déformante hypertrophique de certaines parties du squelette (crâne, tibia, fémur).

cœur n'est plus capable de répondre aux besoins hémodynamiques et métaboliques de l'organisme (13).

La dyspnée survient de façon progressive, d'abord à l'effort, lors de la montée des escaliers par exemple, puis au repos (1,13). Elle s'aggravera au fur et à mesure de l'évolution de la pathologie jusqu'à engendrer une très forte diminution de la tolérance fonctionnelle à l'effort et au repos et devenant ainsi très handicapante pour le patient.

Le patient présentera une dyspnée au repos en position allongée, appelée dyspnée en décubitus ou orthopnée, l'obligeant à dormir en position assise ou semi-allongée (7,13). Celle–ci est liée à une redistribution des volumes sanguins vers le thorax, accompagnée d'une augmentation de pression dans les branches supérieures des artères pulmonaires (7). Alors que la position debout ou assise réduit le retour veineux et libère le sommet des poumons permettant ainsi de diminution la dyspnée (119).

On peut l'évaluer par le nombre d'oreillers que le patient utilise pour dormir (1).

À tout instant, le patient pourra aussi présenter une dyspnée paroxystique, gêne respiratoire le plus souvent nocturne et survenant par crise (7,13). Le patient est réveillé par une sensation de suffocation accompagnée de toux. Il existe plusieurs formes :

- Asthme cardiaque : caractérisé par des bronchospasmes avec sibilances[10] expiratoires à l'auscultation pulmonaire (7).
- Œdème aigu du poumon (OAP) : il s'agit d'une crise de dyspnée intense d'apparition brutale (7,13,16). C'est une urgence diagnostique et thérapeutique (17).
- Subœdème pulmonaire : crise mineure d'OAP spontanément résolutive (7).

Enfin, au stade d'IC sévère, il est fréquent d'observer le trouble respiratoire suivant : le syndrome d'apnée du sommeil (7). Il s'agit d'une forme grave du ronflement dans laquelle les pauses respiratoires dépassent la minute. Elles surviennent pendant le sommeil, à une fréquence horaire d'au moins cinq apnées de plus de dix secondes chacune, ou dix hypopnées par heure. Par conséquent, le volume courant [11] est réduit de 30 à 50% et la désaturation de l'oxyhémoglobine est d'environ 50% (119). La prévalence du syndrome d'apnée du sommeil est augmentée dans l'IC.

[10] Sibilance est un râle sifflant expectorateur, assez aigu plus ou moins prolongé (119).

[11] Le volume courant est le volume d'air qui pénètre dans le poumon à chaque inspiration ou qui en est rejeté à chaque expiration spontanée (119).

I-9.1.1.2 Autres symptômes

Le patient insuffisant cardiaque peut aussi présenter les symptômes suivants :

- Toux, sélectivement à l'effort ou nocturne (16);
- Hémoptysie (7,16,17), appelée dans le langage courant crachement de sang, cela correspond au rejet par la bouche de sang provenant de la portion sous-glottique de l'appareil respiratoire (118) et traduisant une hypertension veineuse pulmonaire (7). Tout hémoptysis, quelle que soit son abondance, doit faire l'objet d'une recherche cardio-pneumologique minutieuse (119) ;
- Asthénie et altération de l'état général, témoignant du bas débit périphérique (13) ;
- Faiblesse musculaire (13), qui nécessite la recherche d'une myopathie associée, d'autant plus si l'on se trouve dans le cas d'une cardiomyopathie dilatée (7) ;
- Palpitation cardiaque (7,16) ;
- Des troubles neurologiques et cognitifs représentés par des confusions (7,13,17,26), désorientation (17) et des dépressions (13) ;
- Oligurie (16,17) c'est-à-dire une diminution du volume urinaire émis par unité de temps (franche lorsqu'elle est inférieure à 500 mL par 24 heures), présente dans l'IC sévère (7) ;
- Troubles digestifs à cause du faible débit mésentérique (7,13).

Ces troubles se manifestent en raison de l'hypoxémie, conséquence du bas débit sanguin.

I-9.1.2 Insuffisance cardiaque droite

Nous observons plusieurs phénomènes, une augmentation de la pression dans les veines caves, une rétention hydrosodée et une augmentation de la pression dans les veines périphériques (1,7,17). Cela va se traduire par :

- Une turgescence jugulaire (13,16,17), il s'agit d'une dilatation anormale de la veine jugulaire chez un patient en décubitus ou en position demi-assise (7), qui se manifeste par un gonflement des veines du cou (1,13) ;
- Reflux hépatojugulaire (13,16,17), lorsque l'on comprime manuellement le foie (7,26), il se produit une congestion hépatique, sachant que le cœur droit est incapable de gérer le volume sanguin supplémentaire engendré par la compression (7), il se produit une

dilatation anormale de la veine jugulaire (traduisant donc une augmentation de la pression veineuse droite (13)) ;

- Douleurs hépatiques d'effort, au niveau de l'hypochondre droit, associées d'une hépatomégalie (1,7,26);
- Oligurie (13);
- Pour finir, des œdèmes des membres inférieurs (1,13,16), initialement localisés au niveau de la cheville, puis des jambes, la face inférieure des cuisses et la région lombosacrée chez les patients alités, pouvant causer une ascite[12] (13,17). Ils sont mous, blancs et indolores (13,16). Ils gardent le godet, lorsque le pouce s'enfonce dans l'œdème, il laisse une trace (13,16,17). Au fur et à mesure de l'évolution des œdèmes, ils peuvent s'accompagner d'hypodermite, c'est-à-dire des inflammations du tissu sous-cutané (27) ;

Remarque : au cours de l'auscultation cardiaque, on peut apprécier une tachycardie, un bruit de galop protodiastolique et/ou présystolique et un souffle systolique d'insuffisance mitrale souvent fonctionnelle. L'auscultation pulmonaire peut révéler des râles crépitants et sous-crépitants (13,16).

I-9.2 Diagnostic biologique : les peptides natriurétiques

Le dosage sanguin principal de la maladie est celui des peptides natriurétiques (NP) : *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) ou *N-terminal-proBNP* (NT-proBNP) (13). Il est à effectuer en première intention et devant des symptômes évocateurs d'IC lorsque l'on a un doute sur le diagnostic (16,28). En effet, ces marqueurs ne sont pas obligatoirement dosés en pratique clinique (Figure 6) (15).

Ce dosage ne permet pas d'identifier le type d'IC mais il présente d'autres rôles :

- Suivi de la pathologie comme valeur de référence (29)
- Marqueur pronostic (13,29)
- Dosage facile en ambulatoire pour le médecin généraliste lorsque l'accès au spécialiste est compliqué (30)

[12] Accumulation de liquide dans la cavité péritonéale, à l'exception du pus (appelée péritonite) et du sang (hémopéritoine) (119).

- Pour le diagnostic précoce des patients paucisymptomatiques[13] et pour les patients asymptomatiques souffrant déjà d'une atteinte myocardique (31)
- Enfin, pour le diagnostic d'IC, spécialement lorsque l'échographie cardiaque n'est pas disponible (15).

Il possède une bonne valeur prédictive négative[14] d'environ 94-98 % (29).

Les dernières recommandations de l'ESC donnent des valeurs seuils basses, à savoir, BNP ≥ 35 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 125 pg/mL (15,29). La figure 6 ci-dessous présente la conduite à tenir devant les résultats du dosage des NP.

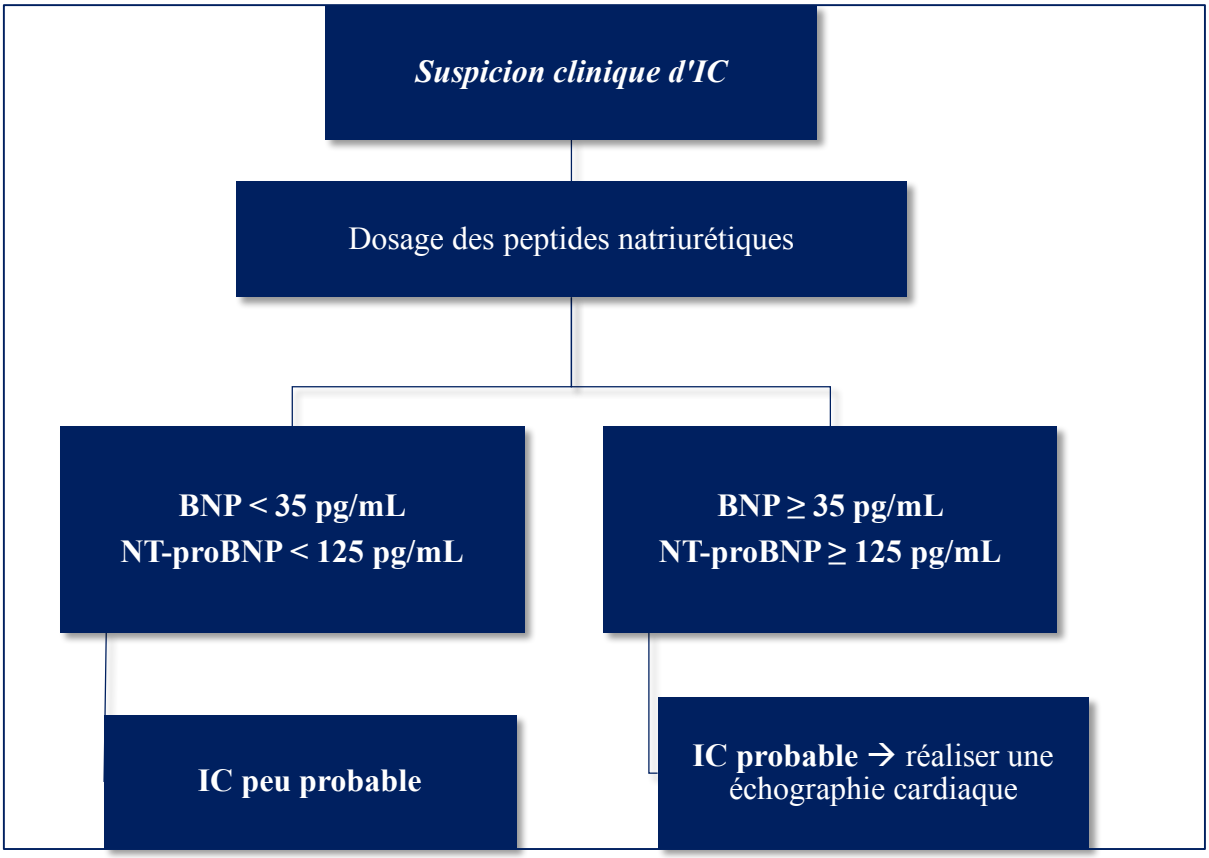

Figure 6 : Interprétation du dosages des peptides natriurétiques, figure modifiée de Baudet (29)

[13] Ces patients ont des symptômes non spécifiques d'une pathologie cardiaque et n'en parlent donc pas à leur médecin.
[14] La valeur prédictive est la probabilité de fiabilité des tests. La valeur prédictive négative désigne la probabilité qu'une personne dont le test est négatif ne soit pas malade (119).

L'interprétation de ses résultats est à mettre en parallèle avec la situation historique, pathologique et clinique du patient car certains facteurs influencent la valeur des NP (32).

Voyons dans un premier temps les éléments qui augmentent le taux de NP : âge avancé, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, accident vasculaire cérébral (AVC), hémorragies méningées, hypertension artérielle pulmonaire, anémie, sepsis sévère et des troubles endocriniens (32).

A l'inverse, l'obésité et un OAP flash peuvent diminuer le taux de NP (32).

La variabilité intra-individuelle des taux de NP sanguins impose une variation de 40-50 % pour le BNP et de 30 % pour le NT-proBNP pour qualifier la variation de significative (29).

Prenons maintenant quelques instants pour définir les peptides natriurétiques.

Les peptides natriurétiques désignent une famille de protéines, avec pour chef de file l'ANP ou atrial natriuretic peptide, le BNP pour brain natriuretic peptide, le CNP ou C-natriuretic peptide et pour finir l'urodilatine (33).

Le BNP est sécrété majoritairement par le ventricule gauche en réponse à un étirement et minoritairement par les oreillettes, les glandes surrénales et le cerveau (33). Ce peptide, composé de trente-deux acides aminés, augmente la natriurèse[15] et la diurèse[16] (33). De plus, il exerce une action vasodilatatrice et inhibe la fibrose myocardique (33). Il a une demi-vie de vingt minutes (33).

Le NT-proBNP est la portion N-terminale de la pro-hormone et n'est pas dégradée par l'endopeptidase neutre mais est éliminé exclusivement et passivement par le rein (33). Il s'agit de la forme inactive à l'inverse de la BNP, c'est-à-dire molécule active. Sa demi-vie de cent vingt minutes, rend ce peptide très stable pour les valeurs basses et présente donc l'avantage de détecter les patients à très bas risque d'IC (NT-proBNP < 150 pg/mL) (120). Ce biomarqueur est aussi très résistant aux conditions techniques (par exemple congélation/décongélation) (120). L'inconvénient majeur est le suivant : le NT-proBNP dépend de la fonction rénale (120).

Grâce à leur demi-vie plus longue, ils constituent de meilleurs biomarqueurs que l'ANP (33). Du point de vue physiologique et cinétique, lorsque la surcharge diastolique diminue, l'étirement des fibres myocardiques est alors diminué et par conséquent, le taux de BNP sanguin diminue et ceci de façon plus rapide que le NT-proBNP (33).

[15] La natriurèse est l'élimination urinaire du sodium (119).
[16] La diurèse est le volume urinaire excrété par unité de temps (119).

Dans la pratique clinique, il n'y pas de mauvais choix ou de choix supérieur quant au dosage du BNP ou du NT-proBNP, les deux molécules présentent des avantages et des inconvénients qu'il convient d'apprécier (120).

I-9.3 Imageries médicales

I-9.3.1 Échographie cardiaque

L'échocardiographie Doppler transthoracique représente l'examen indispensable dans l'IC (7). Il permet d'objectiver le diagnostic, d'établir l'étiologie, d'évaluer le dysfonctionnement cardiaque et les conséquences hémodynamiques comme les fuites valvulaires ou une hypertension artérielle pulmonaire (34).

Cet examen nous renseigne sur (7,13,28):

- Les dimensions des cavités cardiaques, telle que l'épaisseur des parois ;
- Les valves cardiaques, leurs fonctionnements, leurs aspects, la présence d'une fuite ou d'une sténose ;
- Les mouvements cardiaques systoliques et diastoliques.

Grâce à l'échographie Doppler cardiaque, nous pouvons obtenir des mesures importantes pour l'analyse et le suivi de l'évolution de l'IC du patient, par la cinétique segmentaire et globale du ventricule avec le calcul de la FEVG et la relaxation ventriculaire (28,34).

En cas d'IC systolique, nous observons une diminution de la fraction de raccourcissement (FR) et de la FEVG (34). Ces dernières s'accompagnent d'une dilatation du ventricule et/ou de l'oreillette gauche (34). Par conséquent, les paramètres recherchés devant d'une IC systolique sont :

- La fraction de raccourcissement (valeur normale : 36 ± 6%) ; elle dépend de la contractilité intrinsèque et des conditions de charge (34). Elle permet d'évaluer la fonction systolique globale.
    - Ainsi une FR < 15 % témoigne d'une altération sévère de la fonction systolique du ventricule gauche (34) ;

- La FEVG (valeur normale > 63% ± 6%) constitue le paramètre quantitatif fondamental, de l'évaluation de la sévérité du dysfonctionnement (34). La FEVG est un indice pronostic très fort dans l'IC systolique.
    - Une FEVG comprise entre 40-59 % témoigne d'une altération modérée de la fonction systolique (34)
    - Une FEVG comprise entre 30-40 % témoigne d'une altération moyenne de la fonction systolique (34)
    - Et une FEVG < 30 % établie le diagnostic d'une altération sévère de la fonction systolique (34).
- Et le débit cardiaque (34).

Dans une IC diastolique, la pression de remplissage du ventricule gauche augmente (34). On va donc étudier la fonction diastolique en analysant le remplissage du ventricule gauche.

Premièrement, on observe le flux de remplissage transmitral en Doppler pulsé (34,35), ce qui nous permet de mesurer :

- Le rapport E/A, au repos ou à l'effort, classiquement égal à 1,5 (35). Il s'agit du rapport des vélocités maximales des ondes E sur A (34). L'onde E est l'onde protodiastolique positive correspondant au remplissage ventriculaire rapide, alors que l'onde A est l'onde télédiastolique assimilée à la contraction auriculaire tardive (35). Ce rapport reflète les pressions de remplissage ventriculaire gauche ;
- Le temps de décélération de l'onde E (TD), dont la valeur normale est 150-220 ms (34) ;
- Et la durée de l'onde A mitrale (dAm) (34).

Cet enregistrement montre un profil biphasique correspondant au gradient de pression et observé physiologiquement et hémodynamique entre l'oreillette gauche et le ventricule gauche en protodiastole et télédiastole (35).

Deuxièmement, on observe la durée du temps de relaxation isovolumétrique du ventricule gauche, ayant pour valeur normale 70 ± 10 ms (34).

Troisièmement, l'échographie cardiaque en Doppler pulsé, nous permet d'observer le profil du flux veineux pulmonaire (34), en mesurant les paramètres suivant :

- L'amplitude de l'onde A, normalement inférieure à 35 cm/s (34) ;
- Et la durée de l'onde pulmonaire (dAp) par rapport à la durée de l'onde A mitrale, dont la valeur normale est dAp < dAm (34).

Quatrièmement, la vitesse de propagation du flux mitral peut être aussi recherchée. Elle reflète le remplissage du ventricule gauche en protodiastole, dont la valeur normale est supérieure à 45 cm/s (34).

Pour finir, la vitesse de déplacement de l'anneau mitral est un indice supplémentaire dans le suivi de l'IC diastolique (34).

I-9.3.2 Électrocardiogramme (ECG)

L'électrocardiogramme (ECG), exprime les phénomènes électriques du cœur liés à l'activation initiale des oreillettes suivie de celle des ventricules (36). Il met donc en évidence l'activité électrique du cœur, son rythme et sa conduction. La figure 7 représente les éléments de l'ECG normal, constituée de l'onde P exprimant la dépolarisation auriculaire, suivie du complexe QRS traduisant la dépolarisation ventriculaire (36). L'onde suivante est associée à la repolarisation des ventricules c'est-à-dire au retour des ventricules à leur état électrique de repos (36). L'onde U que l'on observe sur la figure 7 est une onde surnuméraire, qui apparait après l'onde T et seulement sur certains tracés, et dont l'origine n'est pas encore comprise. Elle peut être soit normale, soit le signe d'une anomalie pathologique si l'onde T précédente est d'aspect aplati (36).

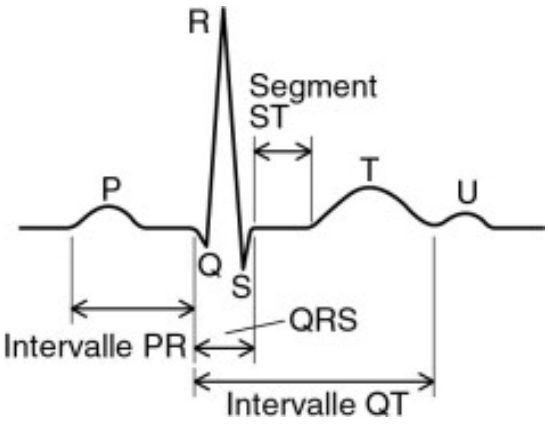

Figure 7 : Les éléments constitutifs d'un ECG normal (36)

L'ECG présente peu d'utilité pour le diagnostic de l'IC. Il permet, en revanche dans certains cas, d'orienter vers l'étiologie de l'IC : par exemple lorsque l'onde Q de nécrose est retrouvée, ce qui témoigne d'un infarctus du myocarde (IDM) ou un trouble du rythme (7,13).

I-9.3.3 Radiographie pulmonaire

La réalisation d'une radiographie pulmonaire n'apporte pas beaucoup d'intérêt au clinicien depuis l'essor de l'échocardiographie (7).

Néanmoins, elle est utile pour évaluer le retentissement pleuropulmonaire et écarter une pneumopathie ou d'autres causes de la dyspnée (7,13).

Si nous prenons l'exemple d'une dilatation cardiaque, la radiographie pulmonaire montrera une silhouette cardiaque augmentée en volume avec un rapport cardiothoracique[17] augmenté, supérieur à 0,5 (7,13).

Toutefois, il convient de faire attention lors de l'interprétation de la radiographie pulmonaire puisque l'absence de dilatation ou d'hypertrophie cardiaque ne signifie pas l'absence d'IC (7,13).

[17] Le rapport cardiothoracique est le rapport entre la largeur de la silhouette cardiaque et le diamètre du thorax, mesuré à hauteur des coupoles diaphragmatiques (119).

I-9.5 Algorithme pour le diagnostic de l'IC

I-9.5.1 Diagnostic de l'IC non aigüe

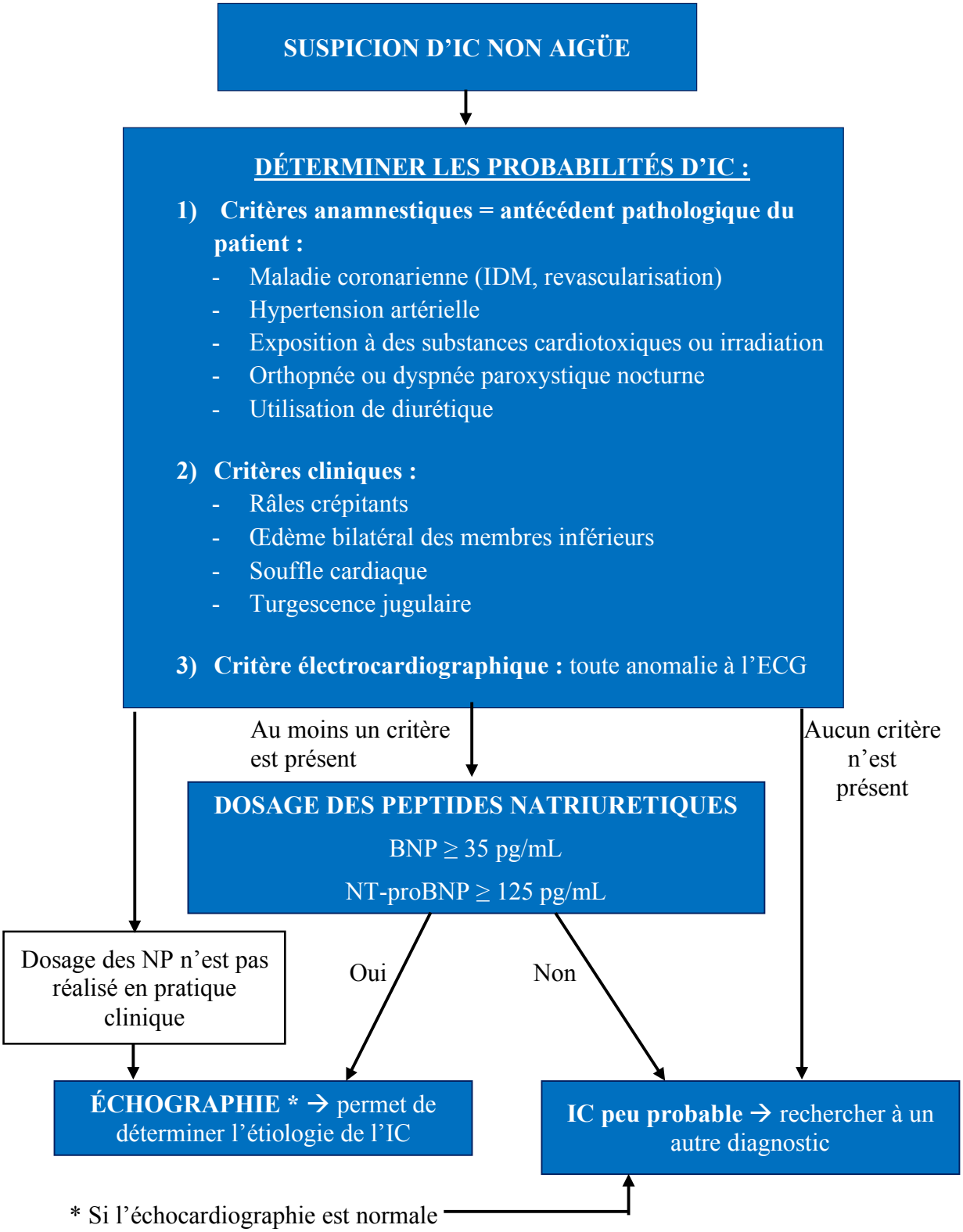

Figure 8 : Algorithme de diagnostic de l'IC non aigüe, figure modifiée d'après les *ESC Guidelines 2016* (15,18)

I-9.5.2 Diagnostic de l'IC à fraction d'éjection préservée

Le diagnostic de l'IC à FEV préservée reste difficile en clinique, en particulier chez le patient âgé ayant de multiples comorbidités qui présente une FEVG normale et des symptômes d'IC bien souvent non spécifiques (30). Le diagnostic nécessite alors des mesures objectives cardiaques au repos et à l'effort. Le nouvel algorithme simplifié de la *Société Européenne de Cardiologie* permet de répondre à ce besoin (30) :

- Présence de symptômes ou signes d'IC,
- FEVG ≥ 50 %,
- BNP > 35 pg/mL et/ou NT-proBNP > 125 pg/mL,
- Et au moins une des quatre anomalies structurelles ou fonctionnelles suivantes :
    - Dilatation de l'oreillette gauche (volume indexé > 34 mL/m2)
    - Augmentation de la masse ventriculaire gauche (MVG indexée > 115 g/m2 chez l'homme et ≥ 95 g/m2 chez la femme)
    - Augmentation du rapport E/A[18] moyen supérieur à 13 ou une baisse de A septal et latéral moyen inférieur à 9 cm/seconde

[18] Rapport E/A est le rapport des vélocités maximales des ondes E sur A enregistré en Doppler afin d'apprécier l'aspect vélocimétrique du flux mitral.

I-10 Classification du stade de gravité

La *New York Heart Association* (NYHA) établit une classification des patients atteints d'IC. Elle est organisée en quatre catégories et place les patients dans l'une d'elles en prenant en considération l'ensemble des symptômes et le degré d'effort pour lequel la dyspnée apparait (7,14). Le tableau ci-dessous *(Tableau 2)* représente la classification des patients selon la *New York Heart Association* (121).

Tableau 2 : Classification des patients selon la *New York Heart Association*

CLASSE	***SIGNES CLINIQUES***
I	Patient asymptomatique au repos et lors d'efforts physiques courants/ordinaires → Pas de limitation des capacités physiques Dyspnée ou tachycardie sont ressentis pour efforts inhabituels
II	Patient asymptomatique au repos mais des efforts physiques normaux, c'est-à-dire habituels et importants, provoquent fatigue, dyspnée ou palpitations. → Petite limitation des capacités physiques
III	Patient asymptomatique au repos mais des efforts physiques minimes et peu intense de la vie courante provoquent des symptômes → Limitation évidente de la capacité d'effort
IV	Patient symptomatique au repos et à chaque effort : les symptômes de l'IC sont présents au repos et s'aggravent au moindre effort

Les données de ce tableau proviennent d'une synthèse de deux références bibliographiques (14, 121).

Cette classification permet de quantifier la limitation des capacités physiques et ainsi la tolérance fonctionnelle à l'effort. Elle représente un bon indicateur de l'évolution de la maladie dans sa sévérité.

II- PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

La mise en place rapide des traitements est essentielle à plusieurs niveaux :

- Pour réduire la fréquence et l'intensité des symptômes afin d'améliorer la qualité de vie du patient et lui permettre de réaliser ses activités de la vie quotidienne ;
- Pour ralentir la progression de la maladie et ainsi réduire la mortalité ;
- Pour limiter la progression d'un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche asymptomatique ;
- À visée préventive, en évitant l'apparition de pathologies cardiovasculaires susceptibles d'évoluer vers une IC, comme l'HTA ou une valvulopathie ;
- Enfin, d'un point de vue santé publique et dépense de santé, pour diminuer les hospitalisations.

II-1 Prise en charge pharmacologique

II-1.1 Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC)

Les connaissances sur la classe pharmacologique « inhibiteur de l'enzyme de conversion » citées ci-dessous proviennent de différentes sources bibliographiques (24,25,37,38).

Tableau 3 : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion indiqués dans l'IC *(liste non exhaustive)*

DCI / spécialité	Dose initiale journalière	Dose efficace/habituelle journalière	Dose maximale usuelle journalière	Fréquence
Captopril	6,25 mg	50 – 100 mg	150 mg	En 2 à 3 prises
Énalapril / RENITEC®	2,5 mg	20 mg	40 mg	En 1 prise
Fosinopril	5 mg	10 – 20 mg	40 mg	
Lisinopril / ZESTRIL®	2,5 mg	Pas de données	35 mg	
Périndopril / COVERSYL®	2,5 mg	2,5 à 5 mg	5 mg	
Ramipril / TRIATEC®	1,25 mg	Pas de données	10 mg	

DCI : dénomination commune internationale

Mécanisme d'action : Les IEC exercent deux actions :

- D'une part, ils inhibent l'hydrolyse de l'angiotensine I en angiotensine II, d'où une inhibition des effets de l'angiotensine II,
- D'autre part, ils augmentent les concentrations de bradykinines, ce qui provoque une augmentation de la synthèse de certaines prostaglandines et l'apparition d'effets indésirables.

La baisse de la production d'angiotensine II et d'aldostérone provoquent une chute de la pression artérielle résultant de la diminution des résistances artérielles périphériques. Celle-ci à l'avantage de ne pas être accompagnée d'une tachycardie, à la différence des autres vasodilatateurs. De plus, les IEC permettent de réduire la pression du ventricule gauche.
Tous ces effets ont de multiples conséquences bénéfiques dans l'IC : diminution du travail cardiaque, de la consommation d'oxygène, de la postcharge et de la dilatation ventricule. Ils sont donc bénéfiques quel que soit le stade de la pathologie, spécialement dans le cas d'IC systolique mais pas en cas d'IC diastolique.
Les IEC ont également une indication dans la néphropathie diabétique protéinurique grâce à leur effet néphroprotecteur en réduisant la filtration glomérulaire.

Effets indésirables :

- Hypotension artérielle,
- Toux sèche, causée par l'accumulation de bradykinine,
- Hyperkaliémie et hyponatrémie, à cause de la diminution de la rétention hydrosodée,
- Altération de la fonction rénale.

Mise en place du traitement : elle doit se faire de façon progressive en surveillant la tension artérielle, jusqu'à la dose maximale tolérée ; en sachant qu'aucune posologie optimale n'a été mise en évidence lors des essais cliniques. La dose retenue ne devrait pas abaisser la pression artérielle en orthostatisme systolique en dessous de 90 mmHg.
En cas de toux sèche non supportée, l'IEC peut être remplacé par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) dit « sartan ».

Interactions médicamenteuses :

- Avec les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de K^+ (spironolactone, amiloride) et les supplémentations potassiques (DIFFUK®) : qui augmentent significativement le

taux de potassium sérique. Il s'agit d'une association fortement déconseillée ; sauf en cas d'hypokaliémie confirmée ; nécessitant un contrôle fréquent de la kaliémie.

- Avec le lithium (THERALITHE®) : augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques liée à l'augmentation de la réabsorption proximale de lithium. C'est une association déconseillée mais si elle est jugée nécessaire, elle doit s'accompagner de contrôle fréquent de la lithiémie.
- Avec les ARA II ou l'inhibiteur de la rénine, car cela provoque un double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone, ce qui majore le risque d'effets indésirables. Cette association est une précaution d'emploi.
- Avec les antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS), car le risque d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie est majoré.
- Avec les diurétiques de l'anse de Henlé et thiazidiques, à cause du risque d'hypotension artérielle et d'insuffisance rénale aigüe.
- Avec racécadotril (TIORFAN®), c'est une association déconseillée à cause du risque d'angio-œdème.
- Avec sacubitril, association contre-indiquée avec tous les IEC, en raison d'angio-œdème.
- Enalapril et aliskiren : association contre-indiquée chez le diabétique ou l'insuffisance rénale (Débit de filtration glomérulaire ou DFG < 60 mL/min/1,73 m^2) pouvant engendrer une hyperkaliémie et une insuffisance rénale.

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la substance active ou à un excipient,
- Antécédents d'angio-œdème lié à un IEC,
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique,
- $2^{ème}$ et $3^{ème}$ trimestre de grossesse : les IEC risquent de provoquer une hypotension artérielle fœtale, retard de croissance, mort fœtale *in utero*. L'utilisation d'IEC est déconseillée au cours du 1^{er} trimestre de grossesse (39, 122)
- Avec le sacubitril,
- Enalapril + aliskiren chez le diabétique ou insuffisance rénale
- Avec des médicaments hyperkaliémiants sauf en cas d'hypokaliémie
- Avec le lithium, sauf si l'utilisation est indispensable et avec un contrôle de la lithiémie.

Surveillance : L'atteinte rénale et l'hyperkaliémie imposent une surveillance par la créatininémie et la kaliémie avant le traitement, une à deux semaines après l'augmentation des doses puis tous les trois à six mois. La pression artérielle nécessite également d'être surveillée.

II-1.2 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)

Les connaissances sur la classe pharmacologique « antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II » citées ci-dessous proviennent de différentes sources bibliographiques : (24,25,37,38).

Tableau 4 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

DCI / spécialité	Dose initiale journalière	Dose maximale usuelle journalière
Candésartan / ATACAND® et KENZEN®	4 mg en une prise	32 mg en une prise
Valsartan / NISIS® et TAREG®	40 mg 2 fois par jour	160 mg 2 fois par jour

Cette famille pharmacologique se nomme ARA II pour antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou sartan puisque leur suffixe caractéristique est *–sartan*.

Seules deux molécules sont indiquées dans l'IC : candésartan et valsartan. Ils représentent l'alternative thérapeutique en cas d'intolérance aux IEC ou aux antagonistes de l'aldostérone. Dans la stratégie thérapeutique, ils peuvent être ajoutés aux IEC (lorsque le patient reste symptomatique malgré une prise en charge optimale), β-bloquant, diurétique, digitalique.

Mécanisme d'action : Ce sont des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (RC AT_1) par un mécanisme d'inhibition compétitif. Ils sont 10 000 fois plus sélectifs vis-à-vis des RC AT_1 que AT_2, ce qui leur confèrent une meilleure spécificité et permet de conserver l'effet cardioprotecteur bénéfique de la fixation de l'angiotensine II sur le RC AT_2 (à savoir vasodilatation, antihypertenseur et synthèse de rénine).

De plus, l'absence du blocage de l'enzyme de conversion permet d'une part, d'éviter l'accumulation de bradykinines, responsables de la toux, et d'autre part, d'aboutir à une concentration plasmatique plus élevée d'angiotensine II. Cette dernière est alors disponible pour activer les RC AT_2.

Ils possèdent les mêmes effets indésirables et contre-indications et interactions que les IEC.

Remarque : l'association valsartan + IEC + β-bloquant ou antagoniste de l'aldostérone est déconseillée en raison de la majoration des effets indésirables

.

II-1.3 Beta bloquants

Les connaissances sur la classe pharmacologique « β-bloquants » citées ci-dessous proviennent de différentes sources bibliographiques : (25,37,40–42).

Tableau 5 : β-bloquants indiqués dans l'IC

DCI / spécialité	Dose initiale journalière	Dose maximale usuelle journalière	Classification
Bisoprolol / CARDENSIEL®	1,25 mg	10 mg	Bêta-1-bloquant cardiosélectif sans ASI*
Métoprolol / SELOZOK®	12 mg	190 mg	
Nébivolol / TEMERIT®	1,25 mg	10 mg	
Carvédilol / KREDEX®	3,125 mg	25 mg 2 fois/J chez < 85 kg et 50 mg 2 fois /J chez > 85 kg	Bêta-bloquant non cardiosélectif sans ASI*

* ASI = activité sympathomimétique intrinsèque

Parmi le groupe des β-bloquants, seules quatre molécules, à savoir le bisoprolol, le métoprolol, le nébivolol et le carvédilol, peuvent être utilisées dans l'IC.

Points de rappel physiologique : Les β-bloquants agissent sur les récepteurs β-adrénergiques, qui sont de 3 types et principalement présents au niveau post-synaptique. Voyons ci-dessous les 3 types de RC β-adrénergiques :

- Premièrement, les RC β1, majoritairement exprimés au niveau cardiaque. Ils vont entrainer, suite à leur stimulation, des effets inotrope et chronotrope positifs avec augmentation du débit cardiaque et des besoins en oxygène.
  Dans une plus faible proportion, ils sont aussi retrouvés au niveau rénal, leur activation va alors stimuler la libération de rénine.

- Deuxièmement, les RC β2 sont présents au niveau des cellules musculaires lisses, des voies respiratoires, des vaisseaux sanguins et dans l'utérus. Leurs stimulations entrainent une bronchodilatation, une vasodilatation et un relâchement utérin, en définitive, une relaxation musculaire.

  Ils sont aussi exprimés dans le foie et les muscles squelettiques au niveau desquels ils provoqueront une activation de la glycogénolyse.
- Le dernier type de RC β-adrénergique est le RC β3, situé dans les adipocytes, sa stimulation activera la lipolyse.

Classification des β-bloquants : Ils existent deux éléments déterminants pour la classification de cette famille pharmacologique : la sélectivité cardiaque et l'existence d'une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI).

- Certaines molécules bloquent sélectivement les RC β1 et sont alors appelées β-bloquants cardiosélectifs. Cette spécificité d'action limite l'apparition des effets d'un blocage des RC β2. Nous observons donc peu de bronchoconstriction et de vasoconstriction.

  A l'inverse, il existe des molécules non sélectives et agissant sur les RC β1 et β2. Elles sont qualifiées de non cardiosélectives.

  Cette distinction est à prendre avec précaution car elle est relative et dose-dépendante. Par conséquent, tous les β-bloquants présentent les mêmes contre-indications.
- Certains β-bloquants possèdent une activité sympathomimétique intrinsèque. Cela veut dire que ce sont des agonistes partiels des RC β-adrénergiques. Ce faible effet β mimétique va limiter la bradycardie.

  À noter, toutes les molécules indiquées dans le traitement de l'IC sont sans ASI.

Mécanisme d'action et effets cardiovasculaires des β-bloquants : Ce sont des antagonistes compétitifs des RC β-adrénergiques. Ils vont provoquer une baisse de la pression artérielle et du débit cardiaque en exerçant des effets inotrope et chronotrope négatifs. La consommation d'oxygène est alors réduite au repos et à l'effort. Ils diminuent également la sécrétion de rénine, ce qui aboutit à un effet inhibiteur sur le système rénine-angiotensine.
De plus, ils diminuent les résistances vasculaires périphériques.

Propriétés spécifiques des certains β-bloquants :

- Le nébivolol augmente la production endothéliale de monoxyde d'azote.
- Le carvédilol possède un effet antagoniste non sélectif β et α1 et un effet antioxydant et anti-inflammatoire.

Indications encadrées : Leur utilisation est le traitement de base de l'IC systolique, toujours en association à un IEC. Ils ne devront être administrés que chez les patients stables, c'est-à-dire sans épisode aigu durant les 4 à 6 semaines précédant l'initiation du traitement, en respectant la phase de titration jusqu'à l'obtention de la dose maximale tolérée. L'augmentation des posologies se fera toujours de façon très progressive avec une surveillance stricte de la fréquence cardiaque (supérieure à 50 battements/minutes) et de la pression artérielle (pression artérielle systolique > 85 mmHg) et une éventuelle adaptation des doses des autres médicaments cardiovasculaires.

Dans l'IC, le bénéfice des β-bloquants est retardé avec parfois une dégradation fonctionnelle initiale ou lors de changements de dose. Il faut attendre au moins trois mois pour évaluer l'effet bénéfique sur la FEVG.

Effets indésirables :

- Ralentissement de la conduction
- Bradycardie
- Hypotension artérielle
- Bronchospasme
- Hypoglycémie, les signes sympathiques d'hypoglycémie (tremblement, tachycardie) sont masqués et la glycogénolyse est bloquée par les RC β2 hépatiques,
- Refroidissement des extrémités et Syndrome de Raynaud,
- Fatigue et asthénie dûes à la baisse du débit cardiaque.

Interactions médicamenteuses :

- Avec mexilétine, médicament traitant les syndromes myotoniques, non disponible en ville. Il s'agit d'une association contre indiquée car il majore l'effet inotrope négatif, potentiellement responsable d'une décompensation cardiaque.
- Avec le diltiazem et le vérapamil, car ils provoquent un effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque, bradycardie, arrêt sinusal, trouble de la conduction. Ce sont des associations déconseillées.

- Avec le fingolimob (GILENYA®), médicament immunosupresseur indiqué dans la sclérose en plaque, car il potentialise l'effet bradycardisant. C'est une association déconseillée nécessitant une surveillance clinique et un ECG continu pendant les 24 premières heures si cette association est indispensable.
- Avec les antihypertenseurs centraux (tels que clonidine = CATAPRESSAN®, rilménidine = HYPERIUM® et moxonidine = PHYSIOTENS®) car cette association risque d'aggraver l'IC à cause de la diminution centrale du tonus sympathique et du risque accru d'hypertension de rebond en cas d'arrêt brutal des antihypertenseurs centraux. C'est une association déconseillée, nécessitant une surveillance clinique et pas d'arrêt brutal.
- Avec l'amiodarone et les antiarythmiques de classe II car ils provoquent des troubles de la conduction. Il s'agit d'une précaution d'emploi.
- Avec les anesthésiques car ils réduisent la tachycardie réflexe et augmentent le risque d'hypotension. Il faut avertir le médecin anesthésiste de l'utilisation de β-bloquants.

Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique :

- Carvédilol + cimétidine : c'est une association contre indiquée car la cimétidine est un inhibiteur enzymatique responsable d'une diminution du métabolisme hépatique de carvédilol. Par conséquent, la concentration plasmatique de carvédilol se voit augmenter avec une majoration des effets pharmacologiques et un risque de surdosage.
- Nébivolol/métoprolol + paroxétine/fluoxétine : c'est une précaution d'emploi. Nébivolol et métoprolol sont métabolisés au niveau hépatique. Paroxétine et fluoxétine sont des inhibiteurs enzymatiques et vont donc diminuer le métabolisme de ces β-bloquants. Il en résulte une augmentation des concentrations plasmatiques du nébivolol/métoprolol et donc une majoration des effets indésirables, notamment de type bradycardisant.
- Métoprolol + duloxétine : c'est une précaution d'emploi. Le mécanisme mis en cause est le même que précédemment. Il convient de réaliser une surveillance clinique et/ou de réduire la posologie du métoprolol.

Contre-indications :

- IC aigüe, épisode de décompensation de l'IC, choc cardiogénique
- Bloc atrioventriculaire des 2ème et 3ème degrés
- Maladie du sinus et bloc sino-auriculaire

- Bradycardie (< 50 battements/minutes)
- Hypotension
- Asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive
- Syndrome de Raynaud et troubles circulatoires périphériques dans leurs formes sévères
- Phéochromocytome non traité
- Acidose métabolique

II-1.4 Diurétiques

Les connaissances sur la classe des diurétiques citées ci-dessous proviennent de différentes sources bibliographiques : (25,37,43,44).

Les diurétiques représentent une famille de molécules qui augmentent le volume des urines de 24h.

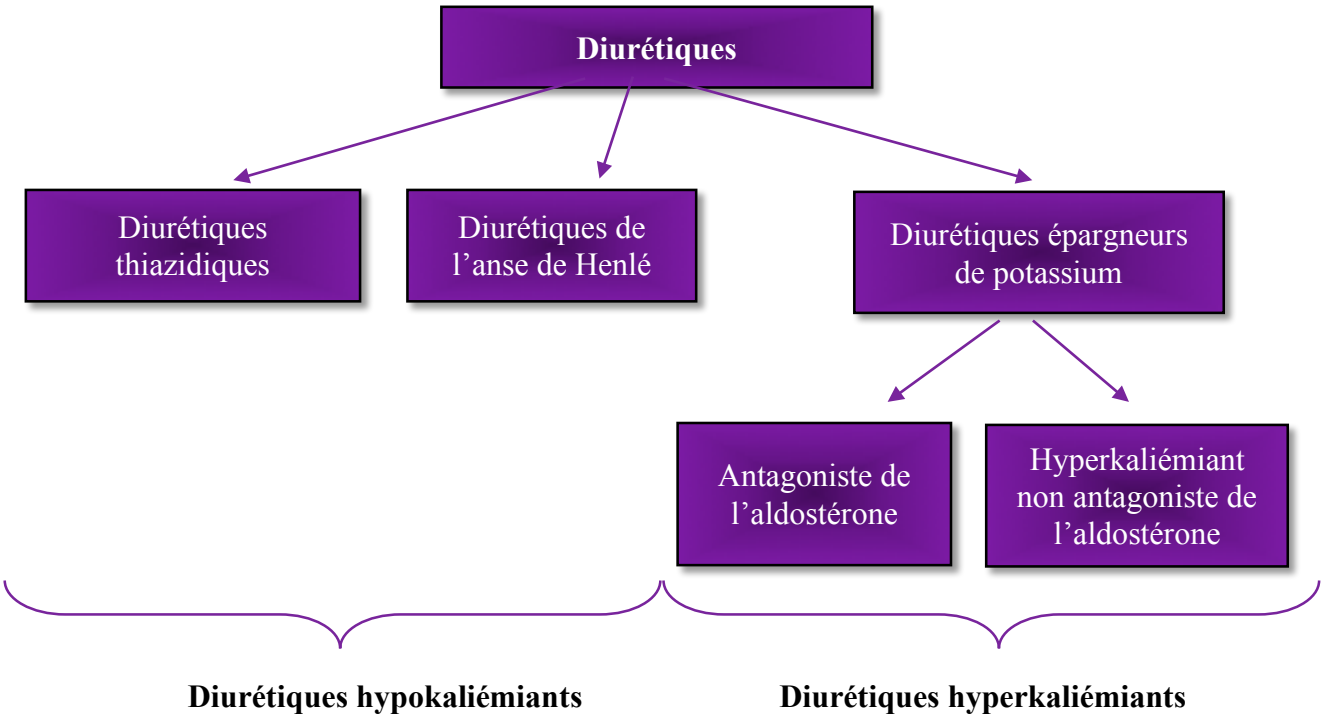

Figure 9 : Classification schématique des diurétiques

Tableau 6 : Diurétiques thiazidiques et de l'anse de Henlé indiqués dans l'IC

DCI / spécialité	Dose initiale journalière	Dose maximale usuelle journalière
DIURÉTIQUES THIAZIDIQUES utilisés dans l'IC		
Hydrochlorothiazide / ESIDREX®	50 mg	200 mg
DIURÉTIQUES DE L'ANSE DE HENLÉ utilisés dans l'IC		
Bumétanide / BURINEX®	1 mg	50 mg
Furosémide / LASILIX®	20 mg	500 mg

Mécanisme d'action et effets pharmacologiques :

- Les diurétiques thiazidiques inhibent le cotransporteur Na^+/Cl^- de la partie initiale du tube contourné distale. Ils diminuent donc la réabsorption de Na^+. L'augmentation de la natriurèse s'accompagne d'une augmentation de l'excrétion de Cl^- et K^+ et d'une réduction de la calciurèse (effet anti-calciurique). Ces médicaments ont un effet diurétique qui apparait 1 à 2h après leur administration *per os*. Leur effet natriurétique est faible car seulement 5 à 10% de la réabsorption de Na^+ est bloquée.
- Les diurétiques de l'anse de Henlé inhibent quant à eux le transporteur $Na^+/K^+/2Cl^-$ de la branche ascendante. Ils provoquent donc une diminution de la réabsorption de Na^+ et de la réabsorption de K^+ (effet hypokaliémiant). Ils exercent un effet natriurétique plus puissant et un effet diurétique plus intense et court car leurs demi-vies sont plus faibles. Par conséquent, plusieurs administrations par jour seront nécessaires pour maintenir un effet pharmacologique optimal. Les diurétiques de l'anse de Henlé sont utilisables chez les insuffisants rénaux contrairement aux thiazidiques.

Ils permettent d'améliorer rapidement des symptômes de l'IC : augmentation de la tolérance à l'effort, suppression des œdèmes et amélioration des dyspnées.

Indications dans l'IC : ils s'utilisent en cas de surcharge hydrosodée, en association avec IEC + β-bloquant, pour lutter contre les symptômes de l'IC congestive et les œdèmes.

Contre-indications :

- Pour l'hydrochlorothiazide :
    - Hypersensibilité au principe actif (PA)
    - Anurie
    - Insuffisance rénale sévère (CLcréat < 30 mL/min)
- Pour le furosémide :
    - Hypersensibilité au PA
    - Insuffisance rénale aigüe et obstruction des voies urinaires (risque de rétention urinaire)
    - Encéphalopathie hépatique
    - Hypovolémie
    - Déshydratation
- Pour le bumétanide :
    - Hypersensibilité au PA
    - Déplétions électrolytiques sévères
    - Anurie
    - Encéphalopathie hépatique

Effets indésirables :

- Hypokaliémie car ces médicaments augmentent l'excrétion de potassium (majorée pour les diurétiques thiazidiques). Elle est généralement associée à une alcalose métabolique, qui s'exprime par des crampes, fatigue musculaire et une asthénie.
- Hyponatrémie
- Hypovolémie et déshydratation, conséquence directe de la déplétion hydrosodée excessive, dont l'origine peut être,
    - Soit une réduction excessive du volume extracellulaire par déplétion sodée aigüe. Ce phénomène est favorisé par un faible poids corporelle, un régime sans sel et l'utilisation de diurétique à fort effet natriurétique (diurétiques de l'anse de Henlé). Cela se traduit cliniquement par des vertiges et des hypotensions orthostatiques.
    - Soit par une déplétion sodée chronique. Cette situation est rencontrée chez les patients traités au long court par des diurétiques et par un régime sans sel. Cliniquement, ces patients présenteront une asthénie, des vertiges, des crampes

musculaires, une hypotension orthostatique et une désorientation en cas d'hyponatrémie sévère.

- Hyper-uricémie. La réduction de la volémie entraine une réabsorption de l'acide urique, au niveau du tube contourné proximal, ce qui va être à l'origine de crise de goutte.
- Hyperlipidémie : les triglycérides et lipoprotéines sont augmentés
- Hyperglycémie avec les diurétiques de l'anse de Henlé, à forte dose. Cet effet indésirable étant mal compris, les hypothèses avancées sont les suivantes : diminution de la tolérance glucidique peut-être dûe à une diminution de la sensibilité tissulaire à l'insuline et/ou à une diminution de la sécrétion d'insuline à cause de la déplétion potassique.
- Ototoxicité avec le furosémide (LASILIX®) à fortes doses.
- Grossesse pour le bumétanide (BURINEX®).

Interactions médicamenteuses :

- Avec les médicaments hypokaliémiants (laxatifs MODANE®, DULCOLAX®, autres diurétiques hypokaliémiants, glucocorticoïdes)
- Avec les médicaments hyponatrémiants (autres diurétiques, desmopressine, antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, carbamazépine)
- Avec les médicaments ototoxiques (aminoside, vancomycine, teicoplanine, organoplatines)
- Avec le lithium. C'est une association déconseillée car il existe un risque de surdosage par diminution de l'élimination urinaire de lithium.
- Avec les AINS et les produits de contraste iodés, car ils majorent le risque d'insuffisance rénale et plus particulièrement chez les personnes âgées et déshydratées. Il faut limiter le recours à ces médicaments et dire aux patients de bien s'hydrater.

Surveillance : fonction rénale et ionogramme.

II-1.5 Anti-aldostérone

Les connaissances sur la classe pharmacologique des médicaments anti-aldostérone citées ci-dessous proviennent de différentes sources bibliographiques : (25,37,43).

Tableau 7 : Antagoniste de l'aldostérone indiqués dans l'IC

DCI / spécialité	Dose initiale journalière	Dose maximale usuelle journalière	Fréquence
Éplérénone / INSPRA®	25 mg	50 mg	En 1 prise
Spironolactone / ALDACTONE®	25 mg	50 mg	En 1 prise

Les médicaments antagonistes de l'aldostérone, aussi appelés diurétiques épargneurs de potassium, sont au nombre de deux : éplérénone et spironolactone.

Rappel physiologique : L'aldostérone exerce son action sur les tubules rénaux en stimulant la réabsorption distale du Na^+ contre des ions H^+ et K^+.

Mécanisme d'action des anti-aldostérones : ce sont des antagonistes compétitifs de l'aldostérone. En diminuant la réabsorption du sodium, ils favorisent l'élimination d'eau et de sodium, accompagnée d'une réabsorption de K^+. Cet effet pharmacologique est dépendant de la concentration d'aldostérone. Ainsi, ces effets pharmacologiques hyponatriémiant et hyperkaliémiant sont dépendants de la concentration d'aldostérone et seront ainsi majorés en cas d'hyperaldostéronisme.
Ils possèdent également des propriétés antifibrosantes myocardiaques intéressantes dans l'IC et dans la prévention du remodelage myocardique.
Ces phénomènes aboutissent à une amélioration de la FEVG, cependant la capacité à l'effort reste limitée.

Indications dans l'IC : en 2ème intention en cas d'échec du traitement de 1ère ligne ; ils s'utilisent en association avec un IEC et un β-bloquant.

Effets indésirables communs :

- Hyperkaliémie, accentuée avec l'éléplérone
- Hyponatrémie
- Dégradation de la fonction rénale : IR aigüe
- Crampe musculaire
- Acidose métabolique résultant de la rétention de proton (H^+)

Effets indésirables spécifiques de la spironolactone : Elle est responsable d'effet anti-androgène car elle possède une structure chimique similaire à la progestérone. Concrètement elle peut provoquer une gynécomastie et une impuissance chez les hommes et des tensions mammaires accompagnées de dysménorrhées chez les femmes. Éplérénone a été développé afin d'être plus spécifique des RC à l'aldostérone et ainsi éviter cet effet anti-androgène.

Sachant que ces médicaments possèdent des propriétés hyperkaliémiantes non négligeables, le clinicien doit savoir apprécier les facteurs de risques d'hyperkaliémie tels que l'âge avancé, clairance de la créatinine (CL créat) < 45 mL/min, diabète, kaliémie initiale > 4,3 mmol/L, administration simultanée d'IEC ou de suppléments potassiques. Chez ces patients, il faut limiter la posologie à 25 mg/J au maximum et surveiller très fréquemment la kaliémie.

Contre-indications :

- Hyperkaliémie ($K^+ > 5$ mmol/L)
- Insuffisance rénale sévère ou aigüe (DFG < 30 mL/min/1,73m^2)
- Insuffisance hépatique sévère
- Maladie d'Addison pour le spironolactone
- Avec un autre diurétique épargneur de potassium (amiloride, spironolactone, éplérénone) ou un supplément potassique (DIFFU-K®) sauf en cas d'hypokaliémie
- Avec IEC + ARA II

Interactions médicamenteuses :

- Avec un autre diurétique épargneur de potassium ou un supplément potassique, sauf en cas d'hypokaliémie, car le risque d'hyperkaliémie est fortement majoré. Cela peut être à l'origine d'une fibrillation auriculaire voire d'un arrêt cardiaque.
- Avec IEC + ARA II, toujours à cause du risque d'hyperkaliémie
- Avec tacrolimus ou ciclosporine, c'est une association déconseillée car ils majorent le risque d'hyperkaliémie.

- Avec le lithium (TERALITHE®), c'est une précaution d'emploi car ces diurétiques diminuent l'élimination urinaire du lithium, engendrant donc une augmentation de la lithiémie et donc un risque de surdosage en lithium.
- Il convient également de limiter le recours aux AINS et produits de contraste iodés qui peuvent provoquer une insuffisance rénale aigüe.

Interactions pharmacocinétiques :

- L'association Éplérénone + inhibiteur puissant du CYP3A4 (itraconazole, kétoconazole, clarithromycine, télithromycine, nelfinavir, ritonavir) est contre-indiquée car ils vont provoquer une très forte augmentation de l'aire sous courbe de l'éplérénone (risque de surdosage).
- L'association Éplérénone + inhibiteur léger à modéré du CYP 3A4 (érythromycine, saquivanir, amiodarone, diltiazem, vérapamil, fluconazole) nécessite une posologie d'éplérénone ne dépassant pas 25 mg /J
- L'association Éplérénone + inducteur enzymatique du CYP 3A4 (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis) n'est pas recommandée.

II-1.6 Inhibiteur du courant If : ivabradine = PROCORALAN®

Les connaissances sur la classe pharmacologique des inhibiteurs du courant If citées ci-dessous proviennent de différentes sources bibliographiques : (11,25,37).

Tableau 8 : Ivabradine dans le traitement de l'IC

DCI / Spécialité	Posologie initiale journalière	Posologie maximale journalière	Posologie minimale journalière	Fréquence d'administration
Ivabradine / PROCORALAN®	5 mg 2 fois /J	7,5 mg 2 fois /J	2,5 mg *(soit ½ comprimé de 5 mg)* 2 fois /J	1 comprimé le matin et 1 autre le soir, au cours du repas

Mécanisme d'action : Ivabradine inhibe sélectivement et spécifiquement le courant If. Ce courant pacemaker If a pour fonction de contrôler la dépolarisation diastolique spontanée du

nœud sinusal et donc de réguler la fréquence cardiaque. L'avantage est qu'il ne possède pas d'autres propriétés cardiaques, qu'elles soient de nature électrophysiologique ou hémodynamique. Ivabradine ne modifie donc pas la contractibilité cardiaque ni la conduction atrioventriculaire.
Par conséquent, ce médicament permet de ralentir la fréquence cardiaque et donc de diminuer la consommation d'oxygène du myocarde. La fraction d'éjection ventriculaire et les capacités à l'effort sont améliorées. Il favorise également la perfusion coronarienne.

Rappel physiopathologique : Une fréquence cardiaque élevée entraine des effets néfastes en augmentant le risque d'ischémie en particulier chez les patients atteints d'une coronaropathie. Il est intéressant de savoir qu'une baisse de 10 battements/min entraine une réduction de la mortalité cardiaque de 26% en post-infarctus.

Indication précise dans l'IC : en association avec la triade : IEC + β-bloquant + anti-aldostérone. Le patient doit présenter les conditions suivantes :

- IC systolique avec une fraction d'éjection < 35%
- symptomatique malgré un traitement optimal
- avec un rythme sinusal et une Fc ≥ 70 battements/min

Effets indésirables :

- Bradycardie
- Phosphènes, « phénomènes lumineux », se manifestent par une luminosité transitoirement augmentée dans un petit espace du champ visuel. Ils sont habituellement provoqués par une brusque variation de l'intensité lumineuse et sont décrits comme des halos, effet stroboscopique (image décomposée) ou lumières vives colorées.

Contre-indications :

- Fc < 70 battements/min au repos
- Bloc atrio-ventriculaire
- Dysfonction sinusale (maladie du sinus)
- Choc cardiogénique et IC aigüe
- Hypotension sévère (inférieure à 90/50 mmHg)
- Insuffisance hépatique
- Patient pacemaker dépendant
- Angor instable
- Grossesse, allaitement, femme en âge de procréer

- Avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : itraconazole, kétoconazole, clarithromycine, érythromycine, télithromycine, josamycine, ritonavir, nelfinavir, néfazodone
- Avec les inhibiteurs modérés du CYP 3A4 : vérapamil, diltiazem.

Interactions médicamenteuses :

- Avec les inhibiteurs puissants et modérés du CYP 3A4 car l'ivabradine est exclusivement métabolisée par le CYP 3A4. Par conséquent, ces médicaments vont augmenter les concentrations plasmatiques d'ivabradine et être à l'origine de bradycardie excessive. C'est une association contre-indiquée.

  Pour les mêmes raisons, il convient d'éviter la consommation de jus de pamplemousse lors du traitement par ivabradine.
- Avec les inducteurs du CYP 3A4, tels que rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis, qui peuvent diminuer les concentrations plasmatiques d'ivabradine et entrainer un sous-dosage. Cette association doit être évitée, sinon être prise en compte en augmentant la posologie d'ivabradine, sous strict contrôle médical.
- Avec les médicaments allongeant l'intervalle QT : quinidine, antiarythmique de classe Ia, amiodarone, sotalol, méfloquine, hypokaliémiant, certains neuroleptiques (pimozide ziprasidone, sertindole) qui majorent le risque de torsades de pointe (trouble du rythme ventriculaire). Cette association est déconseillée et nécessite une surveillance clinique et cardiologique par un ECG.

Remarque : L'étude EDIFY s'est interrogée sur la nécessité de réduire la Fc dans l'IC à fraction d'éjection préservée. Elle est menée durant 8 mois, avec 150 patients, randomisés en deux groupes, l'un reçoit ivabradine + le traitement conventionnel, l'autre reçoit placebo + le traitement conventionnel. Les résultats, publiés en 2017, nous montrent qu'il n'y a pas de différence significative sur l'échographie cardiaque, sur le test de marche de 6 min et sur les taux de BNP. En conclusion, l'étude EDIFY nous montre qu'il ne faut pas forcément cibler la réduction de la Fc dans la prise en charge de l'IC à fraction d'éjection préservée (21).

II-1.7 Nouveauté en officine de ville : ENTRESTO® = sacubitril + valsartan

Les connaissances sur le médicament ENTRESTO® citées ci-dessous proviennent de différentes sources bibliographiques : (25,33,37,45,46).

Tableau 9 : ENTRESTO® dans la prise en charge de l'IC

DCI / Spécialité	Posologie initiale	Posologie cible	Posologie initiale si pression artérielle systolique entre 100-110 mmHg
Sacubitril + valsartan = ENTRESTO®	49mg/51mg 2 fois /J	97mg/103mg 2 fois /J	24mg/26mg 2 fois /J

L'arsenal thérapeutique de l'IC s'est agrandi par l'arrivée en 2015 d'un nouveau médicament, ENTRESTO®, d'abord disponible exclusivement à l'hôpital, il est maintenant dispensable en officine de ville (depuis octobre 2018).

Mécanisme d'action : ENTRESTO® présente l'avantage d'agir à deux niveaux sur le système cardiovasculaire grâce à l'association d'un antagoniste des RC de l'angiotensine II, RC AT_1, (valsartan) et d'un inhibiteur de la néprilysine (sacubitril). Cette dernière représente une nouvelle classe thérapeutique dont le sacubitril est actuellement le premier et seul représentant.

Néprilysine est une endopeptidase neutre qui intervient dans le catabolisme des peptides natriurétiques (ANP et BNP) et de la bradykinine. Rappelons-nous que la sécrétion de ces peptides est augmentée dans l'IC et permet ainsi de jouer un rôle bénéfique puisqu'ils augmentent la diurèse, la natriurèse, ils sont vasodilatateurs et anti-fibrotiques.

Effets cardiovasculaires : L'inhibition de la néprilysine par sacubitril va aboutir à l'augmentation des concentrations plasmatiques des NP. Cela a pour conséquence, une vasodilatation, l'augmentation de la diurèse, de la natriurèse, du débit de filtration glomérulaire, du débit sanguin rénal et une diminution de la libération de rénine et d'aldostérone. Sacubitril va aussi présenter des effets antihypertrophique et anti-fibrotique.

Par ailleurs, le blocage des RC AT_1 va diminuer les effets néfastes de l'angiotensine II (réduction de la vasoconstriction, de la rétention d'eau et de sel et de l'hypertrophie myocardique).

Remarque : le dosage du BNP chez un patient traité par sacubitril n'est pas pertinent.

Indication spécifique : IC de classe II ou III selon la classification de la *New York Heart Association* avec une FEVG ≤ 35 % et qui reste symptomatique malgré un traitement par IEC ou ARA II et nécessitant une modification de traitement.

Effets indésirables :

- Hypotension
- Hyperkaliémie, qui oblige l'arrêt du médicament si la kaliémie est > 5,4 mmol/L
- Altération de la fonction rénale
- Angioedème, imposant l'arrêt immédiat du médicament

Surveillance du traitement : compte tenu du mécanisme d'action et des effets indésirables, il est nécessaire de surveiller la tension artérielle, la fonction rénale et la kaliémie.

Contre-indications :

- Hypersensibilité aux principes actifs
- Antécédents d'angioedème lié aux IEC ou aux ARA II
- Angioedème héréditaire ou idiopathique
- Insuffisance hépatique sévère
- $2^{ème}$ et $3^{ème}$ trimestre de grossesse
- Kaliémie > 5,4 mmol/L
- Pression artérielle systolique < 100 mmHg
- Avec les IEC et les ARA II car le risque d'angioedème se trouve fortement majoré
- Avec les inhibiteurs de la rénine (aliskiren) chez les diabétiques et les insuffisants rénaux (DFG < 60 mL/min/1,73 m^2).

Interactions médicamenteuses :

- Avec les IEC et les ARA II. Il faut respecter un intervalle de 36 heures entre la fin du traitement IEC et l'ENTRESTO®
- Avec aliskiren, c'est une association contre indiquée chez les diabétiques et les insuffisants rénaux (DGF < 60 mL/min/1,73 m^2). Dans la population générale, cette association n'est pas recommandée.
- Avec les médicaments hyperkaliémiants et les suppléments potassiques (amiloride, spironolactone, éplérénone, DIFFU-K®, substitut de sel contenant du K^+ tel de

l'héparine) car on majore le risque d'hyperkaliémie et donc les torsades de pointes, les fibrillations voire l'arrêt cardiaque.

- Avec les AINS, car ils sont nocifs pour la fonction rénale.
- Avec le lithium, car le valsartan diminue l'excrétion urinaire du lithium ce qui augmente le taux de lithium plasmatique avec risque de toxicité. C'est une association déconseillée.

II-1.8 Digoxine

Les connaissances sur la digoxine citées ci-dessous proviennent de différentes sources bibliographiques : (37,47–49).

La digoxine, composée d'hétérosides cardiotoniques, est actuellement le seul digitalique utilisé. Elle est issue d'une plante toxique : la digitale pourpre.

Mécanisme d'action et effets pharmacologiques :

- Au niveau de la cellule musculaire cardiaque, la digoxine exerce une action inotrope positive en inhibant de manière sélective et puissante la pompe transmembranaire Na^+/K^+ ATPase. Cette liaison aboutit à une accumulation de sodium cytosolique. Le gradient de sodium transmembranaire est alors perturbé. Par conséquent, l'antiport Na^+/Ca^{2+} va fonctionner en sens inverse afin de faire sortie du Na^+, vers le milieu extracellulaire, et rentrer du Ca^{2+} dans le milieu intracellulaire. Ce Ca^{2+} sera capté dans le réticulum sarcoplasmique et sera libéré lors de la dépolarisation cellulaire. Par conséquent, la force de contraction du cœur se trouve augmentée.
- À la dose thérapeutique, la digoxine diminue le tonus sympathique et augmente le tonus vagal (= effet vagomimétique). Du point de vue cardiaque, cette action provoque une diminution de l'automaticité, appelée action chronotrope négative, et un ralentissement de la conduction atrio-ventriculaire, nommée action dromotrope négative.
- À des doses supérieures, elle augmente l'excitabilité ventriculaire.

Elle est intéressante d'une part pour ralentir la fréquence ventriculaire, ce qui permet de contrôler le rythme cardiaque de la fibrillation atriale, et d'autre part, pour augmenter le débit

cardiaque, ce qui permet de réduire la précharge et la postcharge et donc diminuer les symptômes de l'IC.

Effets indésirables : révélateurs d'une intoxication, ils sont principalement retrouvés à des doses supra-thérapeutiques.

Intoxication aigüe aux digitaliques : La digoxine est un médicament à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire que l'intervalle entre la dose thérapeutique efficace et la dose toxique est très faible, ce qui rend plus fréquent le risque de surdosage. Précisément, la dose thérapeutique chez l'adulte est comprise en 0,8 et 2 ng/mL et le seuil toxique se situe à partir de 3 ng/mL.
L'augmentation excessive du Ca^{2+} intracellulaire et la baisse du K^{+} intracellulaire va provoquer un effet arythmogène.
Les intoxications sont graves et mortelles dans 20 % des cas si n'il n'y a pas de prise en charge.
Les signes d'intoxications sont :

- Troubles digestifs, qui apparaissent en 1er, c'est la phase prodromique, inférieur à 6h, tels que les nausées, vomissements, diarrhées
- Troubles visuels : vision floue et dyschromatopsies jaune, vert.
- Troubles neuro-psychiques, comme des confusions, délires, hallucinations, vertiges.
- Troubles cardiaques, représentant la phase d'état et retrouvés 6h après l'administration, trouble de la conduction et de l'excitabilité. Ils se manifestent par des extrasystoles ventriculaires, tachycardies ventriculaires, tachycardies atriales.

Les facteurs de risque d'intoxications aux digitaliques sont : sujet âgé, insuffisance rénale (car la demi-vie sera augmentée), bradycardie, bloc atrioventriculaire.

Quelle conduite adoptée en cas d'intoxication à la digoxine ?

Dès les 1er signes (diarrhée, vomissement, nausée) ou les signes plus spécifiques (confusion, délire, hallucination, trouble de la vision des couleurs), arrêter le médicament et se reposer.
Ne pas administrer dans la période qui suit des antiarythmiques car le risque de trouble du rythme ventriculaire est encore présent (demi-vie = 36h).
Ne pas corriger la kaliémie à contre-sens car l'hypokaliémie est un facteur aggravant et l'hyperkaliémie témoigne de la gravité de l'intoxication.
Suivant les situations on administrera soit de l'atropine (si le patient est en bradycardie), soit de la phénytoïne ou de la lidocaïne (en cas d'hyperexcitabilité ventriculaire), soit un antidote

spécifique. Il s'agit d'un anticorps monoclonal spécifique Fab, commercialisé dans la spécialité DIGIFAB® et qui permet de corriger l'arythmie et de façon indirecte l'hyperkaliémie. Plus précisément, l'anticorps va se fixer sur les molécules de digitaliques et former un complexe Fab-digitaliques inactifs. Cela permet de libérer la pompe Na^+/K^+ ATPase.

Indication dans l'IC : Elle n'est plus utilisée en 1ère intention. On l'administre uniquement en cas de fibrillation atriale associée à l'IC et en cas d'IC symptomatique malgré un traitement optimal (généralement stade III et IV).

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la substance active ou aux excipients,
- Bloc atrioventriculaire de 2ème et 3ème degré non appareillés,
- Hyperexcitabilité ventriculaire, notamment les extrasystoles,
- Tachycardie atriale et fibrillation atriale associée à un syndrome de Wolff-Parkinson-White
- Tachycardie et fibrillation ventriculaire
- Hypokaliémie,
- Avec le calcium en voie IV (intraveineuse) ou le sultopride car ils majorent le risque de trouble du rythme
- Avec le millepertuis, car cet inducteur enzymatique, va diminuer la digoxinémie et donc diminuer l'efficacité de la digoxine et risquer une décompensation de l'IC.

Interactions médicamenteuses :

- Avec les médicaments bradycardisants, comme les antiarythmiques de classe Ia, certains de la classe III, les β-bloquants. Il s'agit d'une précaution d'emploi.
- Avec les hypokaliémiants, car ils augmentent la fixation de la digoxine au niveau du cœur et donc majorent les effets toxiques. C'est une précaution d'emploi.
- Avec la midodrine (GUTRON®), médicament sympathomimétique. C'est une association déconseillée car la digoxine majore l'effet bradycardisant de la midodrine.
- Avec l'amiodarone ou l'itraconazole, car l'élimination de la digoxine est diminuée,
- Avec la clarithromycine, l'érythromycine, qui vont augmenter l'absorption,
- Avec le millepertuis : cette association est détaillée précédemment,

- Avec la carbamazépine, car la concentration de carbamazépine est augmentée et la digoxinémie est diminuée.

Surveillance : On surveille la fonction rénale, la kaliémie et la digoxinémie (dosée après le 6ème jour afin d'atteindre l'équilibre des concentrations plasmatiques).

II-1.9 Dérivés nitrés : isosorbide dinitrate = RISORDAN®

Les connaissances sur la classe pharmacologique des dérivés nitrés citées ci-dessous proviennent de différentes sources bibliographiques : (37,50).

Mécanisme d'action : Les dérivés nitrés sont des prodrogues donneurs de monoxyde d'azote (NO). Le NO, libéré dans la cellule musculaire lisse, va activer la guanylate cyclase, permettant le passage du GTP en GMPc. Cette réaction conduit à une diminution de la concentration intracellulaire de Ca^{2+}, responsable de la relaxation musculaire. Cette action n'est pas spécifique du système vasculaire.

Effets cardiovasculaires : vasodilatation et une diminution de la précharge et postcharge.

Indication dans l'IC : ce n'est pas un traitement de 1ère intention. Il s'utilise en association avec les autres thérapeutiques et dans le stade sévère de la maladie (stade IV).

Administration du traitement : Il faut aménager un intervalle d'au moins 12h dans la journée où le traitement ne sera pas pris, de façon à limiter l'échappement thérapeutique.
La posologie efficace sera atteinte progressivement en surveillant la tension artérielle.

Contre-indications :

- Hypersensibilité aux dérivés nitrés ou aux excipients,
- État de choc,
- Hypotension sévère,
- Avec le sildénafil (VIAGRA®), tadalafil (CIALIS®), vardénafil (LEVITRA®), c'est-à-dire avec les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 et le riociguat,

- En cas de cardiomyopathie obstructive, d'infarctus du myocarde de siège inférieur avec extension au ventricule droit à la phase aigüe, d'hypertension intracrânienne, d'allaitement. Ils représentent les contre-indications relatives, où l'on ne doit généralement pas utiliser le RISORDAN®.

Interactions médicamenteuses :

- Avec les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 car ils majorent le risque d'hypotension potentiellement fatal. C'est une association contre-indiquée.
- Avec le riociguat (ADEMPAS®), agoniste de la guanylate cyclase soluble non disponible en officine de ville, car le risque d'hypotension se trouve également renforcé.
- Avec les ergots de seigle. Cette association est déconseillée.

Effets indésirables :

- Ils résultent de la vasodilatation : céphalée, hypotension orthostatique avec vertige et souvent associée à une tachycardie réflexe, érythème facial, bouffées de chaleur,
- Méthémoglobinémie
- Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase.

II-2 Traitement de l'IC à fraction d'éjection préservée

La stratégie thérapeutique de l'IC à fraction d'éjection préservée possède encore de large zone d'ombres puisqu'aucun médicament n'a démontré d'effets bénéfiques (25,51).

Le traitement consiste alors à traiter les facteurs favorisants et à limiter les facteurs de décompensation (16,51). On va donc s'intéresser à la prise en charge de l'HTA, du diabète, de l'obésité, de la fibrillation atriale et de l'ischémie myocardique (25).

Au cours des crises aigües, on administrera un diurétique de l'anse de Henlé (furosémide) (25).

II-3 Résumé des indications des traitements médicamenteux de l'IC

Tableau 10 : Traitements médicamenteux en fonction du stade de l'IC (51)

Stade de l'IC / Médicaments	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
IEC, ARA II	1ère intention (ARA II si intolérance)	1ère intention (ARA II si intolérance)	Oui	Oui
β-bloquants	Post infarctus du myocarde	Persistance des symptômes	Oui	Oui
Diurétiques	Oui si signes congestifs	Oui	Oui	Oui
Anti-aldostérone	Infarctus du myocarde récent	Infarctus du myocarde récent	Oui	Oui
ENTRESTO®	2ème intention	2ème intention	2ème intention	2ème intention
Ivabradine	Non	Oui	Oui	Oui
Digoxine	Fibrillation atriale	Fibrillation atriale	Oui	Oui
Dérivés nitrés	Non	Non	Oui	Oui

II-4 Arbre décisionnel de prise en charge

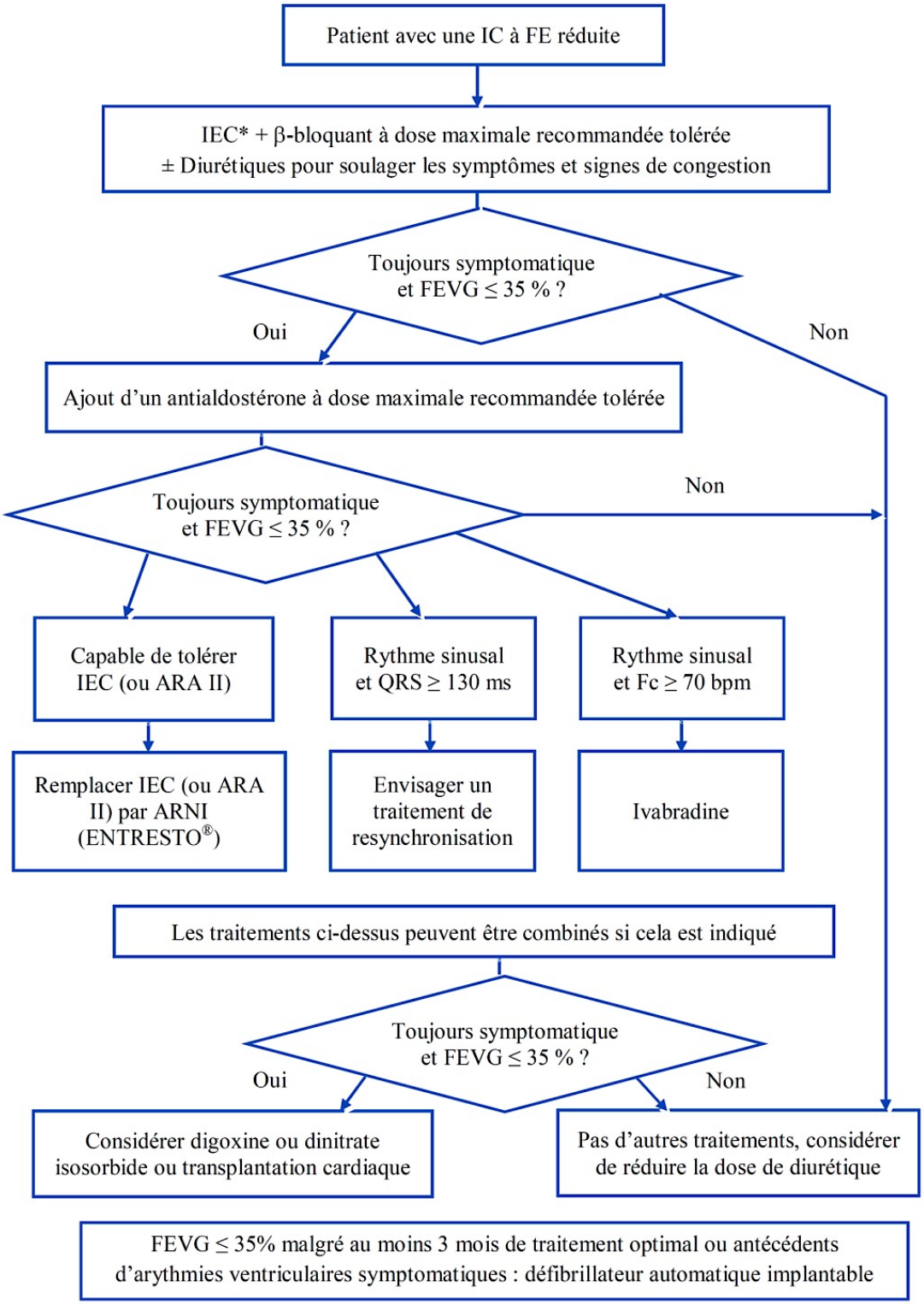

Figure 10 : Arbre décisionnel de prise en charge de l'IC à FEVG réduite (15)

* IEC peut être remplacé par un ARA II en cas d'intolérance.

II-5 Mesures hygiéno-diététiques

II-5.1 Régime hyposodé

L'apport excessif de sodium *via* l'alimentation entraine une augmentation du volume sanguin favorisant le développement des œdèmes et la congestion pulmonaire chez les patients insuffisants cardiaques (25). De plus, le principal risque lié à la consommation de sel est l'HTA car le sodium altère une fonction endothéliale, ce qui va diminuer la vasodilatation endothélium-dépendante et augmenter le tonus vasculaire (52). La réduction de la consommation de sel, avec pour objectif 2 à 6 g par jour (25), entraine une amélioration significative des symptômes de l'IC et de la sensibilisation aux diurétiques. En effet, les traitements diurétiques sont plus efficaces avec un régime hyposodé ou sans sel (25). On définit le régime en fonction de la sévérité de l'IC (25) :

- Ainsi un patient au stade sévère (en particulier en phase de décompensation) devrait consommer au maximum 2 g de sel par jour ;
- Un patient au stade moyen-grave : 3 à 4 g de sel par jour.
- Enfin, un patient de classe I de la NYHA et dans les formes stables, suivra un régime hyposodé à 5 ou 6 g maximum de sel par jour.

Tout comme les médicaments, ce régime diététique possède des contre-indications relatives ou absolues (53) :

- Hypotension orthostatique
- Personnes âgées sous diurétiques et AINS
- Grossesse
- Déshydratation
- Insuffisance surrénalienne
- Traitement par du lithium

II-5.2 Réduction de la consommation d'alcool

L'alcool diffuse dans tous les tissus de l'organisme et provoque majoritairement des lésions sur le système nerveux, digestif et sur le foie. Par ailleurs, il va aussi endommager le système cardiovasculaire et immunitaire (54). En effet, une consommation excessive provoque une augmentation de la pression artérielle et des LDL-Cholestérol et favorise la genèse de cardiomyopathies et des troubles du rythme (54,55).

En conséquence, les multiples effets néfastes de l'alcool imposent une réduction de sa consommation. Cependant, deux discours existent, l'un prône pour l'abstinence totale de la

consommation d'alcool et l'autre pour une consommation modérée à 1 ou 2 verres par jour (25).

Selon l'étude *Studies of left ventricular dysfonction,* une faible consommation d'alcool dans l'IC chronique n'augmenterait pas la mortalité (25,56).

II-5.3 Arrêt du tabac

Le tabac est fortement délétère pour le cœur en provoquant une vasoconstriction et en altérant l'endothélium vasculaire (57). De plus, le monoxyde de carbone, formé lors de la combustion des cigarettes, présente une plus forte affinité que le dioxygène pour l'hémoglobine (58). L'insuffisance de transport de l'oxygène qui en résulte, va entrainer une hypoxie, qui se traduira au niveau cardiaque par une tachycardie et une augmentation des pressions artérielles (58). L'arrêt du tabac permet donc de diminuer les pressions et les symptômes de l'IC.

II-5.4 Lutter contre l'obésité : régime hypocalorique et faible en lipides

L'obésité est définie par le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) selon la formule suivante : IMC = poids (en kg) / taille^2 (en m) (59). Cette stratification est illustrée dans le tableau 11.

Tableau 11 : Classification du surpoids et de l'obésité en fonction de l'indice de masse corporelle

Classification	IMC *en kg/m^2*
Corpulence normale	18,5 – 24,9
Surcharge pondérale	25,0 – 29,9
Obésité modérée (grade I)	30,0 – 34,9
Obésité sévère (grade II)	35,0 – 39,9
Obésité morbide (grade III)	≥ 40,0

Elle est corrélée à une sur-mortalité cardiovasculaire puisqu'elle est responsable de complications telles que : HTA, hyperlipidémies favorisant l'athérosclérose, insuffisance coronarienne, hypertrophie ventriculaire gauche, AVC, IC (25,59,60). À titre d'exemple, pour

chaque augmentation de 5 kg/m^2 d'IMC, il est associé une augmentation de la pression artérielle systolique de 5,8 mmHg chez l'homme et 5,2 mmHg chez la femme, une diminution du HDL-cholestérol et une augmentation du LDL-Cholestérol (+ 0,5 mmol/L chez l'homme et + 0,39 mmol/L chez la femme) (59).

Le patient en surcharge pondérale ou obèse doit donc suivre un régime hypocalorique et faible en lipides (surtout en cholestérol et LDL-Cholestérol). Il est recommandé d'avoir un IMC < 25 kg/m^2 (25).

II-5.5 Les éléments nutritionnels bénéfiques pour le cœur

Adopter un régime « cardioprotecteur » passe aussi par la consommation de facteurs nutritionnels positifs pour le cœur (60). Il est donc essentiel de les ajouter à son alimentation.

Premièrement, les acides gras poly-insaturés, avec les oméga 3 et oméga 6.

Les effets positifs des oméga 3 sont nombreux (60,61):

- Augmentation du seuil d'arythmie,
- Diminution de la pression artérielle : 3,7 g/j d'acide eicosapentaénoïque (EPA) + acide docosahexaénoïque (DHA) réduisent la pression artérielle systolique de 2,1 mmHg et la pression artérielle diastolique de 1,6 mmHg,
- Réduction de l'agrégation plaquettaire par la baisse de la concentration d'acide arachidonique et en modifiant la balance des prostaglandines, qui tend vers une prostacycline à propriété antiagrégante et vasodilatatrice.
- Enrichissement des lipides membranaires en DHA et EPA,
- Diminution des triglycérides,

Les oméga 3 sont présents dans les poissons des mers froides : maquereau, saumon, hareng, sardine et thon (61).

En prévention secondaire, il est recommandé d'apporter 1 g /j de DHA + EPA. Dans la prévention primaire, il est conseillé de consommer du poisson gras au moins 2 fois par semaine et d'utiliser des huiles riches en acide alpha linolénique (huile de soja, de noix et de colza) (60).

Les effets positifs des oméga 6 (61) :

- Il diminue le taux cholestérol et de LDL-Cholestérol dans l'organisme ;
- Il s'oppose à l'effet hypercholestérolémiant des acides gras saturés et du cholestérol ;
- De façon plus faible que les oméga 3, ils possèdent un effet anti-thrombotique.

Ils dérivent de l'acide linoléique et sont retrouvés dans les huiles végétales comme le tournesol, maïs et pépin de raisin (61).
Il faut respecter un équilibre entre les apports d'oméga 6 et 3 (ω6/ω3 = 5) (62) car trop d'oméga 6 entraine une forte oxydabilité des LDL (61).

Deuxièmement, les acides gras mono-insaturés dont l'acide oléique qui va diminuer le cholestérol total, le LDL-cholestérol et les triglycérides (61). De plus, il augmente les HDL-cholestérol (61), qui rappelons-le, sont bénéfiques pour le système cardiovasculaire.

Troisièmement, un régime riche en fibres est associé à un diminution des maladies cardiovasculaires. Il est recommandé de consommer 25 à 30 g de fibres dont au moins 7 à 13 g par jour de fibres solubles (60).

Par ailleurs, il est démontré qu'une supplémentation en micronutriments sous la forme d'antioxydants et de vitamines du groupe B est bénéfique dans l'IC car les antioxydants piègent les radicaux libres. On peut citer les molécules suivantes : les polyphénols, la vitamine E, les carotènes et la vitamine C, à introduire dans l'alimentation du patient insuffisant cardiaque (61).

Pour finir, le régime diététique du patient insuffisant cardiaque doit comporter des noix et des produits oléagineux (60,61).

II-5.6 Activité physique

Il est bénéfique de faire régulièrement une activité physique. Or les problèmes rencontrés chez les patients insuffisants cardiaques sont les arthroses, inflammations articulaires et l'hypotension orthostatique à cause des médicaments et de leur âge généralement avancé (25). Néanmoins il existe quelques conseils à prescrire (25) :

- Exercice confortable pour le patient : limiter la durée et l'intensité de l'exercice physique pour éviter la dyspnée et la fatigue,
- S'arrêter si cela devient trop inconfortable ou si s'est accompagné d'essoufflement,
- Commencer par marcher 5 à 10 minutes, une à deux fois par jour. Au bout d'une semaine, on augmente la durée de l'exercice,
- Le pratiquer en dehors des épisodes infectieux, des hypoglycémies et si le patient est instable au niveau coronarien (BPCO, artérite),
- Exercice confortable pour le patient, adapté à ses capacités physiques.

II-5.6 Équilibre glycémique et régime hypoglucidique

Le diabète est une maladie insidieuse qui cause des lésions au niveau des artères (macroangiopathie) (63). À cause des phénomènes d'athérosclérose et de cardiomyopathie métabolique, le diabète constitue un très fort facteur de risque cardiovasculaire, notamment de l'IC (25). À titre d'exemple, le risque d'IC est multiplié par 2 chez les hommes diabétiques et par 5 chez les femmes diabétiques (63). Parallèlement, on considère que 25 à 30 % des patients insuffisants cardiaques sont diabétiques (63).

Par conséquent, il est primordial d'intégrer une bonne prise en charge du diabète dans le traitement préventif et curatif de l'IC, au moyen d'objectifs clairs : glycémie < 7 mmol/L (soit 130 mg/dL) et d'une hémoglobine glyquée (HbA1c) < 6,5 % (25).

II-5.7 Consommation d'eau

La restriction d'apport en eau n'est pas utile dans l'IC chronique. Cette thérapeutique est réservée aux patients sévèrement atteints et chez qui la natriémie est difficile à équilibrer (25).

II-5.8 Vaccination anti-grippal et anti-pneumocoque

La grippe et les pneumocoques sont responsables de complications graves chez les IC (28). La Haute Autorité de Santé (HAS), en publiant ses recommandations en 2014, indiquent clairement, qu'en l'absence de contre-indications à la vaccination, ces vaccinations doivent être proposées aux insuffisants cardiaques (28). Cette recommandation a été renouvelée dans le calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales de 2018 (64). Le tableau 11 ci-dessous précise les modalités de ces vaccinations (64).

Tableau 12 : Recommandations vaccinales chez les patients insuffisants cardiaques

GRIPPE	PNEUMOCOQUE
Annuel	Non vacciné : VPC 13 puis 8 semaines après VPP 23
	Vacciné avec VPC 13 et VPP 23 : VPP 23 tous les 5 ans
	Non vacciné avec VPC 13 mais depuis plus d'un an avec VPP 23 : VPC 13, une seule fois, puis VPP 23 tous les 5 ans

VPC 13 = vaccin pneumococcique conjugué 13-valent = PREVENAR 13®

VPP 23 = vaccin pneumococcique polyosidique non conjugué 23-valent = PNEUMOVAX®

II-6 Rôle du pharmacien

Le pharmacien d'officine possède une relation particulière avec les patients grâce à ses connaissances, sa proximité et la fréquence des renouvellements d'ordonnances. Ces renouvellements sont d'autant d'occasions à saisir pour éduquer le patient en IC et lui donner des conseils (28). Dans cette partie, nous détaillerons des points clefs pour notre pratique officinale avec les patients en IC.

II-6.1 Connaitre les signes d'alerte :

Les signes d'alerte, listés ci-dessous, sont très utiles à connaitre et à partager avec le patient. En effet, en cas d'apparition d'un ou plusieurs de ces signes, le patient devra contacter rapidement son médecin car ils sont potentiellement précurseurs de complications graves ou de décompensation cardiaque (28).

- Œdèmes au niveau des chevilles puis des jambes
- Aggravation de l'essoufflement
- Fatigue persistante même au repos
- Douleur dans la poitrine, palpitations
- Perte de poids rapide, pouvant être révélateur d'une déshydratation
- Prise de poids, de plus de 2-3 kg, en moins d'une semaine, témoignant d'une rétention hydrosodée
- Toux nocturne en position couchée, qui peut être évocatrice d'un sub-œdème pulmonaire
- La triade : fièvre, bronchite, toux, évoquant un risque de surinfection bronchique

II-6.2 Gestion des effets indésirables

Tout d'abord parlons du risque d'hypotension. Il se manifeste par des vertiges persistants, des étourdissements, des étoiles dans les yeux en se relevant. Ce risque est majoré chez la personne âgée, associant plusieurs médicaments hypotenseurs et en cas de forte chaleur. En effet, la chaleur excessive entraine une perte en eau et en sel responsables de déshydratation et d'hypotension (39). En cas d'hypotension orthostatique, nous dirons aux patients de rester en position allongée le temps que la tension redevienne normale. Pour prévenir ce phénomène,

on conseillera de se lever en deux temps, de bien s'hydrater et d'éviter les environnements surchauffés. On rappelle également de surveiller sa tension artérielle à l'initiation d'un médicament cardiaque, lors de changement de dose et lors d'apparition d'effets indésirables cardiovasculaires (39).

Les angio-œdèmes sont des effets indésirables, rares mais potentiellement graves, associés aux IEC. Les signes évocateurs doivent nous alerter : localisation préférentielle au niveau du visage, de la langue, de la sphère ORL et patient sous IEC ou dans les 6 mois précédents (65). Ces angio-œdèmes nécessitent une hospitalisation en urgence afin d'utiliser une thérapeutique spécifique des angio-œdèmes bradykiniques puisqu'ils ne répondent pas aux traitements classiques (antihistaminiques, corticoïdes, adrénaline). La stratégie de 1ère intention est l'administration d'icatibiant (FIRAZYR®) qui bloque les RC B2 de la bradykinine. Il s'utilise en hors AMM (65).

Pour finir, la digoxine est un médicament à marge thérapeutique étroite, par conséquent le risque de toxicité est élevé. Les signes d'intoxications précoces doivent être pris au sérieux (nausées, vomissements, diarrhées, vision floue, dyschromatopsies jaune vert, confusions, délires, hallucinations). La conduite à tenir a été détaillée dans la partie II-1.8 (47).

II-6.3 Éducation thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique fut définie par l'OMS en 1998 (66). C'est un programme, centré sur le patient et faisant intervenir différents types de professionnels de santé formés à l'éducation thérapeutique, ayant pour but d'aider le patient à acquérir ou à conserver les compétences dont il a besoin pour gérer au mieux sa vie avec sa maladie chronique (66–68). Il est élaboré en fonction des besoins du patient en tenant compte de ses connaissances initiales et de son style de vie. On peut s'appuyer sur le programme i-Care, développé par la Société française de Cardiologie et la Fédération française de cardiologie, pour les patients insuffisants cardiaques (67,68).

II-6.3.1 Régime hyposodé

La prescription d'un régime hyposodé s'effectue en plusieurs étapes. D'abord par une enquête alimentaire afin d'évaluer la quantité de sel consommé. Elle se fait soit en quantifiant les apports de sel par une enquête sur plusieurs jours (au moins 3 jours), soit en interrogeant le patient sur son niveau de consommation de produits vecteurs de sel (53).

Par la suite, on organisera des séances d'apprentissage des aliments riches en sel et donc à éviter, ceux à consommer avec modération et dans quelle quantité (25). On organisera également des mises en situation (création d'un repas type, gestion d'un repas à l'extérieur) (25).

Les sources de sels sont : le pain et les produits de boulangeries, les viennoiseries, la charcuterie, le fromage, les plats cuisinés industriels, les coquillages et crustacés, les chips, les biscuits apéritifs, les pizzas, les sandwiches, la moutarde et la mayonnaise (53). Il convient donc d'une part d'éviter ses aliments.

D'autres part, on informera le patient sur les eaux en bouteille riche en sodium (> 200 mg/L) : Rozana®, Arvie®, Saint-Yorre® et Vichy Célestins ; et sur les sources cachées de sel : comprimés effervescents, pastilles Vichy®, olives en conserve, beurre et margarine allégée, certains édulcorants (Sucrédulcor®, Sucrum®) (53).

Parallèlement, on rappellera que le régime hyposodé n'est pas synonyme d'exclusion totale et systématique mais de fortement limiter la consommation d'aliments riches en sel ou d'en consommer avec modération (53,69). En pratique, on estime que 3 à 4 portions vectrices de 1 g de sel permettent d'atteindre les 5 à 6 g de sel par jour (53). Par conséquent, on donnera aux patients une liste représentant les équivalences pour 1 g de sel (Figure 11).

Figure 11 : Liste des équivalences apportant 1 g de sel (69)

Par ailleurs, on peut énoncer un certain nombre de petits conseils : retirer la salière, privilégier les produits frais plutôt que les produits déjà préparés et en boîte, privilégier les

articles dans leur version à faible teneur en sel, remplacer le sel par des herbes, aromates, épices, ail et échalote (53,69).

II-6.3.2 Régime hypocalorique et faible en lipide

Le régime hypocalorique et faible en lipide est à mettre en place chez les patients souffrant d'obésité. Il sera adapté au patient mais on peut citer des principes de base qui viennent compléter le tableau 13 :

- Réduire l'apport énergétique d'environ 500 kcal par rapport à l'alimentation habituelle (53)
- Éviter les aliments très riches en cholestérol et acide gras saturés (60)
- Favoriser au maximum les sources d'éléments nutritionnels bénéfiques pour le cœur : oméga 3 (DHA, EPA), oméga 6, acide gras poly-insaturés, antioxydants (60)
- Organiser trois repas structurés par jour (protéine + féculent + légume + fruit + eau) (60)
- Au moins cinq fruits et légumes par jour (61)
- Privilégier les produits céréaliers complets (61)
- Au moins trois laitages par jour (60), les plus riches en calcium et les moins gras et salés (61)
- Au moins deux fois du poisson par semaine (60)
- Limiter les graisses animales au profit des graisses végétales (61)
- Bannir les grignotages

Tableau 13 : Récapitulatif du régime alimentaire des patients obèses

À éviter (très forte source de cholestérol et/ou acide gras saturé)	À consommer avec modération	Consommation autorisée, sans risque ou bénéfique pour le cœur et les artères
Jaune d'œuf		Blanc d'œuf (max 3/semaine)
Bœuf gras (entrecôte) Veau mi gras (côtelette) Porc gras (bacon, lard, côte, poitrine, rôti) Hamburger Charcuterie Mouton, agneau Abat (foie, rognon, cervelle) Viandes fumées ou salées	Bœuf maigre (faux filet, rôti) Veau maigre (escalope) Porc maigre (filet mignon) Jambon maigre	Gibier et lapin Cheval Volaille sans la peau
Poissons en beignet, pané, en nuggets Poissons fumés ou salés	Huîtres, moules Crevettes, langoustines, crabes	Poissons de mer et d'eau douce Poissons gras (sardine, maquereau, saumon, hareng, thon blanc)
Foie gras, lard Beurre, beurre allégé Crèmes fraiches	< 10 g de beurre /j	
Fromage Fromage blanc à 60 %	Fromage allégé Lait entier Yaourt au lait entier	Yaourt au lait écrémé Lait écrémé Fromage blanc à 0 %
Pommes de terre frites		Riz, pâte et pain complet Légumineux (lentille, haricot, fève, tofu) Pomme de terre vapeur
		Huile de cuisson : olive, tournesol Huile d'assaisonnement : soja, colza
Pâte chocolatée à tartiner Biscuits apéritifs Gâteaux au beurre Viennoiserie		
		Fruits et légumes
		Noix, noisettes, amandes
Boissons sucrées, sodas		Jus de fruit sans sucre ajoutés

Les données de ce tableau proviennent d'une synthèse de deux références bibliographiques (59,123).

II-6.3.3 Apprentissage de l'automesure de la pression artérielle

L'apprentissage et la réalisation de mesure de la tension artérielle chez les patients présentent de multiples avantages. D'une part, cela permet au patient de réaliser en conditions réelles la mesure, afin d'évaluer plus précisément la tension artérielle et les problèmes cardiologiques, d'autre part de devenir acteur de sa santé (42,70).

Au niveau des objectifs, le patient doit présenter une pression systolique entre 130 et 135 mmHg et une pression diastolique inférieure à 85 mmHg[19] (42,71). Chez les patients âgés de plus de 80 ans, on tolère des valeurs plus élevées, pression systolique inférieure à 150 mmHg, dont le but est de réduire les malaises et les chutes par hypotension orthostatique (70).

Il existe deux types d'autotensiomètres : les appareils huméraux (que l'on positionne sur le bras) et les appareils radiaux (que l'on met au poignet) (70,72). Selon les recommandations actuelles, la mesure au niveau de bras est à privilégier (42,72). De plus, la mesure au poignet est déconseillée chez les diabétiques et les patients souffrant d'athérosclérose car ils possèdent une mauvaise circulation sanguine (72).

Le pharmacien tient une place primordiale dans l'explication du protocole de mesure. Premièrement, voyons les règles de bases à rappeler pour la prise de mesure (70,72),

- Être assis, les jambes non croisées et se reposer cinq minutes avant,
- Ne pas fumer, ni boire du café, ni faire du sport 1 heure avant,
- Enlever les vêtements ayant des manches trop serrées, bijoux et montres,
- Ne pas bouger ni parler pendant la prise de mesure.

Deuxièmement, il faut montrer au patient comment positionner l'appareil, règle des deux doigts, et comment positionner le bras ou l'avant-bras (70,72) :

- Pour les appareils huméraux, il faut enfiler le brassard sur le bras dénudé et le mettre à deux doigts du pli du coude. Le bras doit être posé sur une table avec le coude fléchi à hauteur du cœur.
- Pour les appareils radiaux, il faut mettre le brassard à deux doigts du poignet, le cadran de lecture étant sur la face interne du poignet. Le poignet est ramené vers la poitrine, plus exactement, vers l'épaule du côté opposé à la mesure.

[19] Nouvelles valeurs d'après les recommandations de la ESC (2018) (71)

Attention, la mesure ne doit être prise du côté où un curage axillaire des ganglions, à la suite d'un cancer du sein, a été réalisé (70). Il faut dire à la patiente de prendre la mesure sur l'autre bras afin d'éviter l'apparition d'un lymphœdème.
Enfin, il convient d'apprendre au patient « la règle des trois » (42,70,72):

- Trois mesures successives le matin, avant le petit déjeuner et l'administration des médicaments
- Trois mesures le soir entre le diner et le coucher
- Sur trois jours consécutifs, en respectant un intervalle de 2 – 3 minutes entre les mesures, afin que les artères se regonflent.

II-6.3.4 Automédicamentation

Les patients insuffisants cardiaques prennent de nombreux médicaments quotidiennement, il existe donc des interactions avec des médicaments OTC (over the counter).

Premièrement, voyons les médicaments qui augmentent la pression artérielle et qui sont donc contre-indiqués ou déconseillés :

- AINS : ils inhibent une cyclo-oxygénase de type 2, ce qui entraine une diminution de la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices à propriétés hypotensives (73,74). De plus, ils sont responsables d'effets néfastes pour le rein et peuvent diminuer le DFG et provoquer une rétention hydro-sodée (74,75), ce qui peut aggraver l'IC (75). Ils sont déconseillés en cas d'IC (75). Proposons, de préférence du paracétamol contre les douleurs (28,73,76).
- Vasoconstricteur : ces médicaments sympathomimétiques directs provoquent une augmentation des résistances périphériques vasculaires et induisent ainsi une augmentation de la Fc et de la pression artérielle. Leur utilisation est contre-indiquée (73,77).
- Café, thé (69),
- Ginseng : il s'agit d'une précaution d'emploi (78)
- Guarana : ce stimulant physique et intellectuel est contre-indiqué en cas d'HTA sévère (69,78)
- Réglisse, ces racines sont contre-indiquées en cas d'HTA (73)

- Ginkor Fort® : l'heptaminol va entrainer une augmentation de la pression artérielle, ce médicament est déconseillé en cas d'HTA (73).

Deuxièmement, les médicaments hypotenseurs vont interagir avec les traitements contre l'HTA (73) :

- Antihistaminiques de 1ère génération
- Olivier en phytothérapie
- Huile essentielle de lavande vraie, d'ylang-ylang et le petit grain bigaradier

Les diurétiques thiazidiques et de l'anse de Henlé sont hypokaliémiants. L'utilisation simultanée d'autres médicaments hypokaliémiants est contre-indiquée. Au comptoir, il faut faire attention aux laxatifs stimulants contenant du bisacodyl (DULCOLAX®) et à la bourdaine et à la cascara (73,79). Leur utilisation est également contre-indiquée avec la digoxine (37).

La combinaison, patient insuffisant cardiaque, âgé et qui est traité par un IEC ou un ARA II ou un diurétique est à risque de développer une insuffisance rénale (74). On lui déconseille donc d'utiliser d'autres médicaments néphrotoxiques comme les AINS, même en application locale.

II-6.3.5 Derniers conseils

Voici d'autres conseils qui peuvent être aussi transmis au comptoir :

- Boire de l'eau en cas de médicaments altérant la fonction rénale car la déshydratation majore le risque (médicaments en question : IEC, ARA II, ENTRESTO®, diurétiques)
- Ne jamais arrêter brutalement un β-bloquant (poussée hypertensive de rebond) (80)
- Prévenir le médecin anesthésiste de l'utilisation de β-bloquant (37)
- Avertir que certains médicaments entrainent un contrôle anti-dopage positif comme les β-bloquants et les diurétiques. Ils sont interdits en permanence. La liste de l'Agence française de lutte contre le dopage en vigueur nous aidera dans notre pratique officinale (124).
- Les activités sexuelles peuvent être compliquées pour les patients. On conseillera d'éviter les repas copieux et la consommation d'alcool les heures précédant l'acte, la température extrême et de faire des pauses avant et/ou après (25).

II-6.4 Adaptation des posologies

Certains médicaments utilisés dans l'IC nécessitent une adaptation posologique selon l'état de fonctionnement du rein. La qualité de la fonction rénale est estimée soit par le débit de filtration glomérulaire (formule MDRD), soit par la clairance de la créatinine (formule de Cockcroft et Gault) (81). Le site GPR pour le bon usage clinique du médicament propose de calculer le DFG et des recommandations d'adaptation de posologies (125).

III- THÉRAPIE CELLULAIRE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

III-1 Définition de la thérapie cellulaire

La **thérapie cellulaire** correspond à l'utilisation de cellules, dont les cellules souches (SC *Stem cells*), de tissus pour traiter ou atténuer une maladie, ou réparer un tissu lésé. Ces cellules peuvent provenir soit du patient lui-même, alors appelées **cellules autologues**, soit d'une autre personne (donneur) et seront appelées **cellules allogéniques** (82). Cette thérapeutique est à la base de la **médecine régénérative** (83,84).

Le règlement européen (CE) n°1394/2007 sur les médicaments de thérapie innovante (MTI) a considérablement modifié la réglementation applicable aux approches thérapeutiques qui font appel aux gènes, tissus ou cellules. Ce règlement ne déroge pas aux recommandations de la directive 2004/23/CE qui s'appliquent pour le don, l'obtention et le contrôle, du tissu ou des cellules mais introduit des exigences supplémentaires.

Ainsi, **le médicament de thérapie cellulaire somatique** est défini ainsi : « *Il contient ou consiste en des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle (c'est-à-dire si elle entraine une modification des propriétés biologiques ou de la fonction initiale. Attention cependant, une succession de modifications, chacune non substantielle peut conduire à un procédé qui modifie les propriétés de cellules / tissus et constituer au final une modification substantielle) de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles par rapport à l'usage clinique prévu ou des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur. Ce médicament est présenté comme possédant des propriétés de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus* » (85).

À côté, il y a aussi le MTI, **Produit issu de l'ingénierie tissulaire ou cellulaire, «** *qui contient des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué, et qui est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but. Un produit issu de l'ingénierie tissulaire peut contenir des cellules ou des tissus d'origine humaine ou d'origine animale, ou les deux. Les cellules ou tissus peuvent être viables ou non viables. Il peut également contenir des substances supplémentaires, telles que des produits cellulaires, des biomolécules, des biomatériaux, des substances chimiques, des supports ou des matrices »* (85).

Dans le cadre de l'IC, la thérapie cellulaire s'est focalisée sur l'utilisation de diverses cellules souches que nous allons détailler dans le paragraphe ci-dessous dans le but de régénérer le tissu cardiaque.

III-2 Les différents types de cellules souches

Les cellules souches sont des cellules ayant l'aptitude de se **différencier en différents types de cellules spécialisées** ; et possédant une capacité d'**auto-renouvellement** c'est-à-dire de prolifération à l'infini (83). Leur classification repose sur cette capacité à donner naissance à des cellules différenciées, (Figure 12), que nous détaillons ci-dessous.

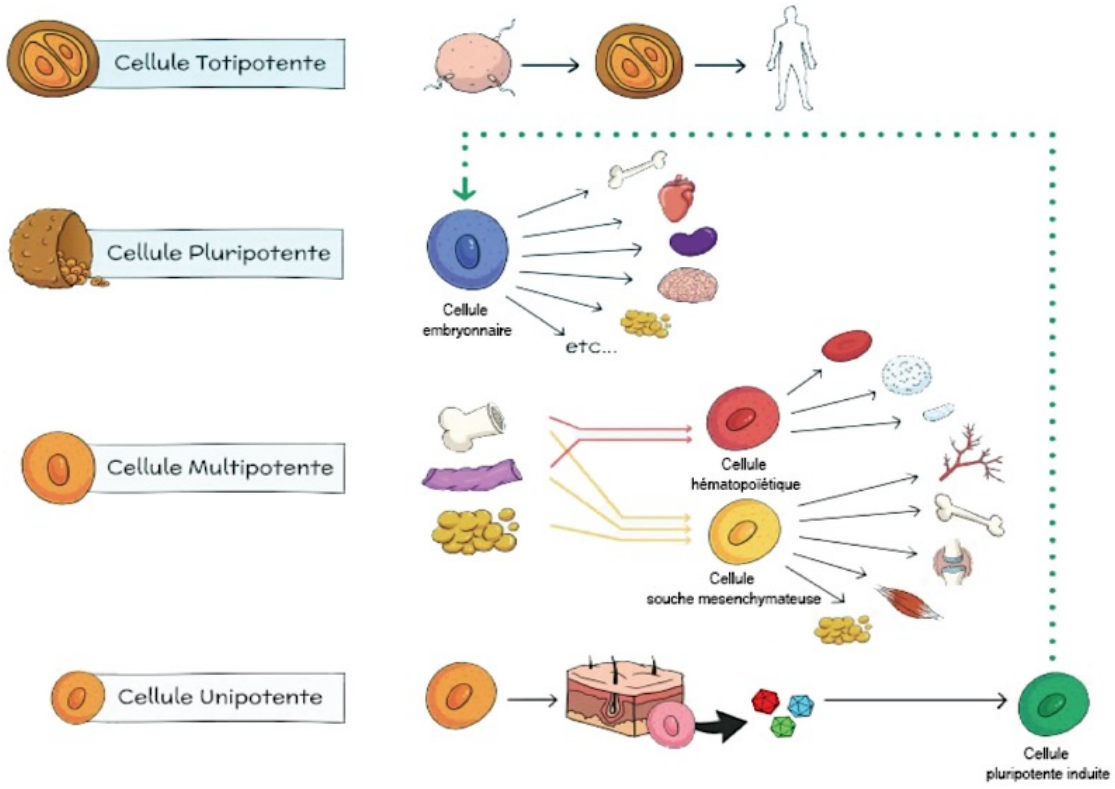

Figure 12 : Catégories de cellules souches (83)

Premièrement, les **SC totipotentes** sont retrouvées jusqu'au stade 8 blastomères, c'est-à-dire pendant les quatre premiers jours après la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde, et elles peuvent produire la totalité du développement embryonnaire et fœtal (83,84).

Puis, les **SC pluripotentes** sont issues de la blastula et peuvent se différencier en n'importe quel type cellulaire de l'organisme issu des 3 feuillets embryonnaires (endoderme, mésoderme, ectoderme), à l'exception des annexes embryonnaires (placenta, amnios, allantoïde et vésicule ombilicale) (82–84). Par exemple, cette classe est représentée par les **SC embryonnaires** (Embryonic Stem cells). Les SC embryonnaires sont issues de la masse interne du blastocyste à un stade très précoce du développement ($5^{ème}$ – $7^{ème}$ jour) (83). Elles sont pluripotentes et capable de se multiplier à l'infini (84). La recherche et l'utilisation en biothérapie de ces SC embryonnaires est réglementée par la loi de bioéthique datant de 2013 et par l'Agence de la biomédecine. Elles sont prélevées à partir d'embryons surnuméraires, obtenus par fécondation *in vitro* et congelés en prévision d'un projet parental, qui a finalement été abandonné. Le couple concerné est informé et donne son consentement écrit pour l'utilisation de ces embryons surnuméraires (82,83).

Troisièmement, les **SC multipotentes** sont retrouvées dans les tissus de l'organisme, à partir du $46^{ème}$ jour de développement chez le fœtus, puis chez l'adulte (84). Elles ont une capacité de différenciation plus limitée car elles ne peuvent donner naissance qu'à certains types cellulaires, plus précisément, qu'à des types cellulaires déjà engagé dans un lignage donné (83). Leur présence chez l'adulte permet le renouvellement des tissus c'est-à-dire d'assurer l'homéostasie au cours de la vie (83,84). Cependant leur efficacité diminue avec l'âge (84). On peut citer l'exemple des **SC mésenchymateuses** présentes chez l'adulte (82). Elles sont particulièrement intéressantes à différents points de vue :

- Grâce à leur multipotence, elles peuvent donner naissance à des types cellulaires d'origine mésodermique : ostéoblaste (pour les os), chondroblaste (pour les cartilages), adipocyte (pour les tissus adipeux), myocyte strié et cardiomyocyte (pour les muscles), et cellule endothéliale (pour les vaisseaux) (82,83).
- Leur prélèvement est relativement facile et peu invasif chez l'homme, car elles sont isolées à partir de la moelle osseuse, du tissu adipeux, ou du sang du cordon (84).
- Leur activité paracrine est essentielle dans la thérapeutique de la médecine régénérative. En effet, elles sécrètent des facteurs de croissance et des cytokines à propriétés immuno-modulatrices, trophiques, pro-angiogéniques et anti-fibrotiques (83).
- Au niveau de la compatibilité immunologique, elles présentent l'avantage d'exprimer de manière faible les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité et de sécréter des facteurs immunosuppresseurs (83). Par conséquent, on sait d'avance que lorsque

l'on utilise des SC mésenchymateuses allogéniques, les réactions immunitaires de l'organisme contre le greffon sont moins fréquentes et l'administration de médicaments immunosuppresseurs est alors diminuée (83).

Pour finir, l'*International Society For Cellular Therapy,* défini clairement cette classe de SC. Ainsi les SC mésenchymateuses doivent posséder les caractéristiques suivantes (83,86):

- Capacité à adhérer au plastique et à proliférer en culture,
- Capacité de différenciation *in vitro* en types cellulaires d'origine mésodermique,
- Avec un phénotype membranaire bien identifié : plus de 90% des cellules sont positives aux marqueurs CD13, CD73, CD90 et au moins 98% des cellules sont négatives pour les marqueurs hématopoïétiques CD11b et CD45.

Non représentées dans la figure 12, il existe aussi les **SC oligopotentes**, qui sont capables de générer quelques types cellulaires d'un tissu donné. Par exemple, les cellules souches de la peau peuvent donner des cellules épidermiques, des glandes sébacées, des follicules pilaires.

Pour finir sur les différents types de cellules souches, il y a les **SC unipotentes** qui ne peuvent donner qu'un seul type cellulaire comme par exemple les cellules germinales, les spermatogonies et ovogonies.

En 2007, Takahashi K. et Yamanaka S. font considérablement avancer le domaine de la recherche en biothérapie par l'obtention de **SC pluripotentes induites** (iPS pour *induced pluripotent stem cells*) (87) à partir de la reprogrammation de cellules somatiques adultes. Cette nouvelle catégorie de SC est fabriquée à partir de cellules différenciées, dans lesquelles des facteurs de transcription sont introduits, grâce à la recombinaison avec un vecteur rétroviral ou lentiviral. Les facteurs de transcription apportés sont OCT3/4 et SOX2, complétés d'au moins 2 autres facteurs dont Klf4 et c-Myc (84,87,88).

Les avantages des SC pluripotentes induites sont nombreux (82,88) :

- Facilité d'accès
- Peu de problème éthique
- Possibilité de se différencier en n'importe quel type de cellules de l'organisme et de se multiplier à l'infini, comme les SC embryonnaires.

La reprogrammation entraine plusieurs modifications génétiques : une extinction progressive des gènes spécifiques du fibroblaste, une réexpression des gènes embryonnaires SSEA1 et 4 et une activation de la télomérase[20] (84).

Cette technique possède également des inconvénients (84) :

- Le risque de transformation maligne, résultant des vecteurs rétroviraux, impose l'utilisation de vecteur adénoviral puisqu'il s'éliminera spontanément, ou l'introduction direct des protéines recombinantes synthétisées *in vitro*.
- L'utilisation de l'oncogène[21] c-myc dans la reprogrammation leur confère également un risque de transformation maligne.
- De plus, le rendement de cette manipulation est très faible puisqu'on obtient, en moyenne, 10 iPS humaines à partir de 50 000 fibroblastes du derme.

Grâce à l'avancée des recherches, on sait maintenant que la faculté de pluripotence des SC embryonnaires et des iPS dépend de facteurs de transcription (comme OCT4, SOX2, NANOG, SALL4), de la conformation en chromatine ouverte (et non fermée), et de facteurs épigénétiques[22], tels que l'acétylation ou la méthylation des histones, ou encore la méthylation des ADN (84).

III-3 Quelles cellules souches utilisées dans l'insuffisance cardiaque ?

III-3.1 Myoblastes squelettiques

Les premières cellules injectées chirurgicalement dans le cœur humain sont les myoblastes squelettiques (89). Au niveau cellulaire, la propriété régénérative des fibres musculaires est attribuée aux cellules satellites ou cellules progénitrices musculaires squelettiques. Ce sont les SC résidentes adultes des muscles périphériques, situées sous la lame basale des fibres musculaires et quiescentes à l'état normal. Suite à une agression (traumatique,

[20] Télomérase est l'enzyme qui catalyse la synthèse d'ADN à l'extrémité des chromosomes (télomères).
[21] Oncogène est un gène dont l'expression favorise l'apparition de cellules cancéreuses.
[22] L'épigénétique est l'influence de l'environnement cellulaire ou physiologique sur l'expression des gènes.

chimique ou génétique), elles vont s'activer, se différencier en myotubes et proliférer, permettant de fabriquer de nouvelles cellules musculaires et de réparer les tissus lésés (90,91).

Grâce à cette capacité de différenciation d'une part, de résistance à l'ischémie d'autre part, et à l'absence de risque tumoral, ces cellules sont particulièrement intéressantes dans la thérapie cellulaire cardiaque (88,89). Elles présentent aussi l'avantage d'être facilement obtenues à partir d'une biopsie musculaire et de permettre la réalisation de transplantation autologue (88).

Ces atouts et les résultats des essais précliniques encourageants ont amené l'équipe du Professeur Philippe Ménasché, a réalisé un essai multicentrique, randomisé et contrôlé, dans les années 2000 (étude *MAGIC*) (90). À partir de biopsies musculaires, 500 millions à 1 milliard de cellules sont préparées (myoblastes autologues) puis injectées, par voie épicardique, dans la zone nécrosée, au cours d'un pontage coronaire (91). Malheureusement, les conclusions de cette étude sont négatives (pas d'amélioration significative de la FEVG) (92). De plus, des arythmies ventriculaires, observées chez certains patients, ont été corrélées à l'incapacité des myoblastes greffés de se coupler aux cardiomyocytes de l'hôte. Cependant, une étude antérieure, comprenant un suivi à 4 ans, avait montré l'absence de mort par arythmie et de trouble du rythme (93). En raison des effets indésirables de l'étude *MAGIC*, de la menace d'arythmies ventriculaires et de l'accessibilité à d'autres types de cellules, l'attention portée à la thérapie des maladies cardiaques fondée sur des cellules progénitrices squelettiques a été réduite.

III-3.2 Cellules médullaires mononucléées

Les cellules de la moelle osseuse sont très fréquemment utilisées dans les essais cliniques de thérapie cellulaire pour les maladies cardiaques dont l'IC. Elles présentent l'avantage d'être facile d'accès, en quantité importante et nécessitant un faible coût pour les préparer (89). De plus, les études ont clairement établi que ces cellules médullaires mononucléées sont incapables de former des cellules cardiaques (94).

En 2018 une méta-analyse, regroupant 7 essais randomisés et contrôlés, avec 463 patients, fut publiée (95). Parmi ces patients, 246 ont reçu une greffe de cellules mononucléées dérivées de la moelle osseuse et 217 patients ont représenté le groupe contrôle. Elle a montré une amélioration significative de la FEVG (de 3,79 %) et du volume du ventricule gauche à la fin de la systole (de 24,36 mL) chez les patients atteints de cardiomyopathie non ischémiques dilatée. Elle a également mis en évidence que l'utilisation des cellules mononucléées dérivées de la moelle osseuse est plus efficace que l'utilisation de SC de moelle osseuse ou du sang

périphérique stimulées par le G-CSF *(Granulocyte Colony Stimulating Factor)*. En termes de sécurité, cette méta-analyse a révélé que l'administration de cellules mononucléées dérivées de la moelle osseuse est sans danger (95).

Au début des années 2000, des études précliniques ont montré que l'injection ou la perfusion *in vivo* de cellules de la moelle osseuse régénère le myocarde infarci et améliore la fonction cardiaque (96). Cependant, les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse n'engendrent la formation que de cellules de la ligne hématopoïétique (96).

III-3.3 Cellules souches mésenchymateuses

Les SC mésenchymateuses (MSC) sont isolées à partir de la moelle osseuse ou du tissu adipeux, ce qui en fait des cellules facilement disponibles (89,90,97). On les distingue par leurs antigènes de surface : CD105, CD73, CD90 et l'absence de marqueurs hématopoïétiques (CD45, CD34, CD14, CD11b), endothéliaux (CD31) et pour le récepteur de surface cellulaire du complexe majeur d'histocompatiblité de classe II (HLA-DR) (96). En plus de leur capacité de différenciation (multipotence), elles exercent une activité de type paracrine grâce à leur propriété anti-inflammatoire, angiogénique et immunomodulatrice (89,98). Des chercheurs, en utilisant un modèle animal atteint d'IDM chronique, ont greffé une monocouche de MSC dérivées de tissu adipeux. Ils ont alors observé une amélioration des fonctions contractiles (99).

L'étude POSEIDON (analyse de l'injection de MSC autologues et allogéniques à des patients souffrant de cardiomyopathies ischémiques) a montré que l'injection de MSC était associée à une amélioration de la fonction contractile et diastolique du ventricule gauche. En suivant les patients dans le temps, cette étude apporte des données de sécurité intéressantes puisqu'il n'y a pas eu d'augmentation de la réponse immunitaire et qu'un faible taux d'arythmie a été rapporté par les auteurs (98).

Les limites de leur utilisation sont le temps de préparation et d'expansion, supérieur à 1 mois (90), malgré une capacité d'expansion en culture élevée ; un risque de formation de tissu osseux ectopique dans les modèles animaux et un risque de micro-embolisation lors de l'injection par la voie coronaire (97). La stratégie thérapeutique a donc évolué vers une différenciation de ces cellules souches en cardiomyocytes avant leur injection chez l'homme (97). Deux études, C-CURE et CHART-1, ont été réalisées en utilisant ce principe. C-CURE *(Cardiopoietic stem Cell therapy in heart failURE)* est un essai multicentrique randomisé, regroupant 47 patients, où les MSC furent injectées par voie endomyocardique et les patients suivis pendant deux ans (100). L'étude randomisée CHART-1, signifiant *Congestive Heart*

Failure Cardiopoietic Regenerative Therapy, s'est déroulée sur 271 patients (101). Dans les 2 cas, ils ont cherché à différencier les MSC en cardiomyocytes, par des cocktails de facteurs de croissance cardiopoïétiques (TGF β, BMP2, cardiotrophine, IFG1, activateurs et inhibiteurs de la voie wnt) (Figure 13) (89,97). Par conséquent, des progéniteurs cardiaques immatures ont été produits et administrés mais les résultats de l'étude CHART-1 sont négatifs (89). Cependant l'étude C-CURE a abouti à une amélioration de la FEVG et du test de marche de 6 minutes, sans entrainer d'augmentation de toxicité cardiaque ou systémique, ce qui témoignent d'un effet bénéfique de l'utilisation des MSC dans l'IC chronique (100).
Cependant, on ne sait pas si l'amélioration de la fonction cardiaque et de la tolérance à l'effort sont dûes aux effets paracrines des cellules ou à leur caractère cardiopoïétique (89,90).

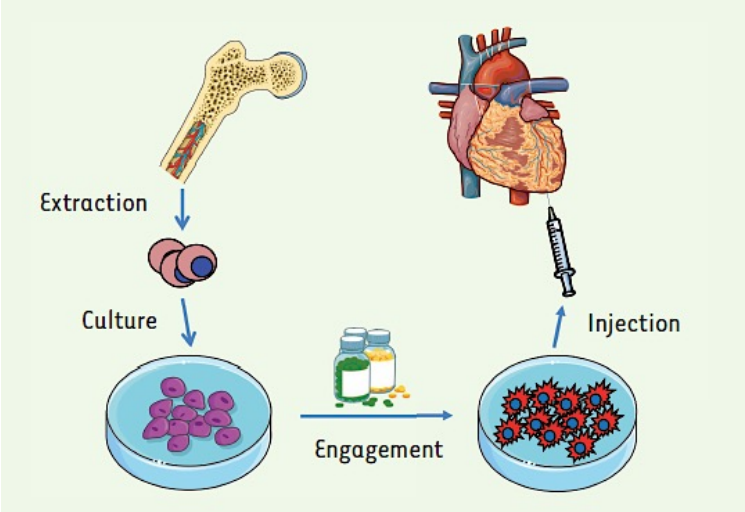

Figure 13 : Processus de prélèvement et d'utilisation des MSC (97)

III-3.4 Cellules souches cardiaques

Les SC cardiaques (CSC) sont mises en évidence par les études de Mr Beltrami en 2003, au cours desquelles il publie l'existence d'une sous-population myocardique ayant des propriétés d'auto-renouvellement, de clonogénicité, de multipotence et de différenciation en cellules myocardiaques, musculaires lisses et endothéliales. Ces recherchent conduisent à un changement de dogme sur le cœur. En effet, on ne peut plus définir le cœur tout entier comme un organe à différenciation terminale car il est constitué de cellules en différenciation terminale majoritairement, mais également par des SC, démontrant alors le possible renouvellement des cellules cardiaques (102). Toutefois, cette capacité de renouvellement est très faible (1% par an à 25 ans et environ 0,45% à 75 ans) (103).

Plusieurs types de cellules sont mis en évidence :

- Des cellules exprimant le gène *ISLET-1*, responsables de la cardiomyogenèse, ont été retrouvées chez l'embryon et le jeune animal. Leur localisation et leur hétérogénéité phénotypique et fonctionnelle rendent ces cellules inutilisables en thérapie cellulaire (97).
- Dans le cœur adulte, des CSC exprimant c-kit ont été identifiées et utilisées pour des essais (89). Au sein de cette population, deux groupes sont distinguées en fonction du marqueur KDR : les cellules KDR^- correspondant aux cellules progénitrices de myocytes, et les cellules KDR^+ correspondant aux cellules progénitrices vasculaires. L'utilisation des cellules progénitrices de myocytes est supérieure dans la genèse de cardiomyocytes par rapport aux cellules progénitrices vasculaires (88). L'étude SCIPIO a utilisé des CSC c-kit+ autologues, isolées à partir de l'oreillette droite, qui ont été greffées chez des patients souffrant de cardiomyopathie ischémique (96). Même si les résultats cliniques ont été déclarés positifs par les chercheurs (amélioration globale de la fonction cardiaque et de la fonction ventriculaire gauche avec une diminution de la taille de la cicatrice (96,104)), cette conclusion est largement remise en cause dans le milieu scientifique car le doute sur la capacité de ces CSC de donner naissance à des cardiomyocytes est grandissant (89). De plus, les caractéristiques phénotypiques de ces CSC ne sont pas conservées en culture (97).
- Les SC antigen-1 (Sca-1) possèdent la capacité de se différencier en cardiomyocytes et en cellules endothéliales. Elles correspondraient à environ 20% des cellules non contractiles du cœur (97). Dans des modèles murins d'IDM, elles permettraient de diminuer le remodelage du ventricule gauche (88). Cependant, il n'existe pas d'homologue humain de ces cellules (88,97).

De façon synthétique, les CSC présentent les avantages suivants (88) :

- Capacité de multipotence,
- Sécurité d'utilisation confirmée par les essais cliniques,
- Réalisation de transplantation autologue,
- Faible risque tumoral.

Néanmoins, elles ne sont pas dépourvues d'inconvénients, comme (88) :

- Un faible nombre de cellules disponibles,
- Un accès compliqué,
- Et une sénescence du pool de SC.

III-3.5 Cardiosphères

D'autres équipes ont produit des structures cellulaires appelées cardiosphères à partir de tissu cardiaque, prélevé lors d'une biopsie endoventriculaire droite. Ce tissu est cultivé et il se forme des amas cellulaires (cardiosphères), dont l'origine est cardiaque et qui possèdent des propriétés proto-cardiogéniques (89,97) et d'auto-renouvellement (105) mais qui sont de véritable CSC (89,97).

L'ensemble cellulaire cardiosphères et cellules dérivées des cardiosphères est constitué de cellules endothéliales (marqueur CD31), de cellules mésenchymateuses exprimant $CD90^+$ et $CD105^+$ en grande quantité, et l'on retrouve dans une faible proportion des SC exprimant c-kit, Sca-1 et CD34 (96). Par conséquent, les cardiosphères sont un mélange cellulaire hétérogène de CSC, de progéniteurs et de cardiomyocytes différenciés (105). Les cellules $c\text{-}kit^+$ sont localisées au centre des sphéroides (105). Les cellules dérivées des cardiosphères peuvent se différencier en cardiomyocytes et en cellules vasculaires alors que les cellules du centre restent dans un état indifférencié (105).

L'efficacité de ces cellules a été confirmée dans des modèles animaux de cardiomyopathies dans lesquelles la greffe de cellules dérivées de cardiosphères a provoqué une amélioration de la FEVG (96).

Les cellules dérivées des cardiosphères provoqueraient une angiogenèse, accompagnée d'une sécrétion de facteurs paracrines et une capacité de différenciation cardiomyogénique plus élevée que les cellules souches mononucléées de la moelle osseuse, que les MSC de la moelle osseuse ou du tissu adipeux (105).

Malgré les données positives sur les cellules dérivées des cardiosphères, les résultats de l'essai CADUCEUS ont assombri le tableau (96). En effet, d'une part, ils rapportent une absence d'amélioration de la FEVG et de la qualité de vie des patients, malgré une diminution de la taille de la cicatrice (12,3% en 12 mois (105)) (96). D'autre part, la sécurité d'utilisation de ces cellules n'est pas clarifiée car elles pourraient être à l'origine de colmatages capillaires lors de l'injection (105).

III-3.6 Cellules souches embryonnaires

Ces cellules souches embryonnaires ont été utilisées dans l'essai ESCORT (106). Elles sont intéressantes grâce à leur capacité de pluripotence et d'auto-renouvellement (88). Or les cardiomyocytes sont originaires du feuillet mésodermique (88), par conséquent les cellules souches embryonnaires sont capables de donner naissance à des cellules cardiaques.

En revanche, elles possèdent les inconvénients suivants (88) :

- Problème éthique,
- Risque de formation de tératome,
- Instabilité génétique,
- Risque de rejet immunologique.

Les marqueurs exprimés par les cellules souches embryonnaires sont principalement SEEA-1, SSEA-4, TRA-1-60, TRA-1-81 et TDGF-1. Pour transformer les cellules souches embryonnaires en progéniteurs cardiaques, les chercheurs utilisent le morphogène Bone morphogenetic Protein 2 (BMP2) et un inhibiteur du RC du FGF2 (FGFRI) (84,88), permettant ainsi d'obtenir des cellules exprimant les facteurs de transcription cardiaque : Islet-1 et SSEA-1 (88).

L'efficacité de ces SC a été illustrée dans l'étude de Mr Menard (107), dans laquelle il a transféré des cellules souches embryonnaires de souris au niveau d'une zone infarcie myocardique de mouton. Elles se sont alors différenciées en cardiomyocytes, ce qui a permis d'améliorer la fonction ventriculaire gauche (88).

Quelques années plus tard, le Pr Ménasché a greffé des cellules cardiaques Islet-1^+ et SSEA-1^+, après utilisation des facteurs BMP2 et FGFRI sur des cellules souches embryonnaires, dans la zone infarcie myocardique d'une personne (106). Ce patient était au stade III de la classification NYHA. Le suivi, 3 mois après, a confirmé une augmentation de la FEVG (de 26% à 36%) et l'absence d'arythmies et de tumeurs (88).

III-4 Modes de délivrance des cellules

De nombreuses voies d'administration des cellules sont possibles : injection directe dans le myocarde, ou à l'aide de cathéters empruntant la voie intraveineuse, intracoronaire, endoventriculaire gauche, ou endocardique (Figure 14) (89,97). On peut également transférer les cellules lors d'une intervention chirurgicale par injection trans-épicardique (89).

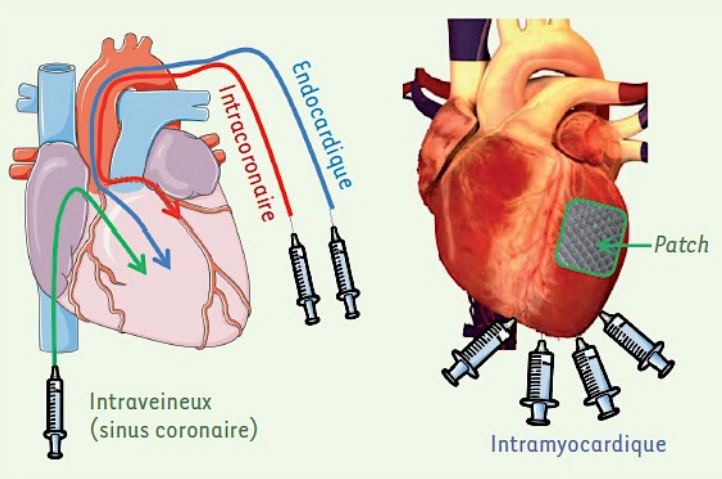

Figure 14 : Mode d'administration des cellules dans la thérapie cellulaire cardiaque (97)

Les voies intracoronaire et intraveineuse ne représentent pas des voies satisfaisantes car elles sont peu précises, peu reproductibles et conduisent à une dissémination des cellules dans un environnement peu favorable à leur intégration, ce qui va entrainer une dissémination de foyers intramyocardiques pouvant être à l'origine d'arythmie (97).

L'injection trans-épicardique et endoventriculaire sont les techniques les plus efficaces car elles offrent un accès direct au tissu myocardique, malgré une rétention immédiate des cellules ne dépassant pas 15-20% (89). Par ailleurs, la quasi-totalité des cellules administrées vont constamment mourir rapidement dans les jours qui suivent, à la suite de diverses causes (hypoxie, inflammation, apoptose résultant du détachement des cellules et à la perte des connexions avec la matrice extracellulaire, ou rejet en cas de cellules allogéniques) (108).

Une nouvelle approche consiste à utiliser des biomatériaux dans lesquels seront intégrées les cellules à greffer. Ils permettent de protéger les cellules (de l'agression physique lors de l'injection, par un effet lubrifiant), d'augmenter la survie, la rétention précoce et de

renforcer la structure des parois ventriculaires (89,97). De plus, grâce à cette structure on peut incorporer, en même temps que les cellules, des éléments fonctionnels stratégiques pour la survie, la prolifération et la différenciation de ces cellules (89). La nature des biomatériaux peut être un hydrogel naturel, ou un hydrogel synthétique ou une matrice extracellulaire décellularisés (dans laquelle les cellules se soutiennent mutuellement) (89).

Lors de l'administration des cellules, il se produit inévitablement une perte importante de celles-ci, soit par expulsion à cause du battement du cœur, soit par fuite des cellules vers le système veineux ou lymphatique (109). Si l'on compare maintenant le transfert de MSC en suspension, *versus* des MSC incorporées dans un gel, on observe une rétention plus importante associée au transfert des cellules dans un gel (3 jours après la transplantation dans l'exemple), ce qui démontre bien l'importance du choix du « véhicule » et confirme la supériorité des biomatériaux. De plus, la quasi-totalité des cellules vont mourir (observé à 1 semaine dans l'exemple). Malgré cette disparition, on observe, 28 jours après la greffe, une meilleure récupération fonctionnelle lorsque les cellules ont été transférées par le gel (cet effet persiste donc dans le temps) (89). Par conséquent, l'hypothèse avancée est qu'il faudrait d'une part, une quantité importante de cellules initialement présentes (ce qui signifie améliorer la rétention initiale), et d'autre part, la réparation tissulaire cardiaque serait, sans que l'on sache dans quelle proportion, liée à l'activation de voie endogène sous l'influence de molécules libérées par les cellules transplantées (89).

III-5 Environnement cellulaire et moléculaire impliqués dans l'efficacité clinique des greffes

On sait à ce jour que le bénéfice fonctionnel des greffes de cellules ne peut plus être attribué à la vision trop simpliste, mise en avant au début de la thérapie cellulaire cardiaque (c'est-à-dire le remplacement des cellules défaillantes ou lésées par des cellules vivantes et saines) mais plutôt sur un mécanisme basé sur la sécrétion de facteurs, par les cellules greffées, capable d'activer les voies de réparations endogènes (mécanisme d'action de type paracrine) (110).

Ces facteurs sont contenus dans des vésicules extracellulaires (VEC) que toutes les cellules de l'organisme sécrètent. La *Société Internationale des Vésicules Extra-Cellulaire* a établi des critères pour identifier ces vésicules (110,111) :

- en se basant sur leur taille, leur morphologie et sur les marqueurs protéiques transmembranaires (CD9, CD63, CD81) et cytosoliques (TSG101 et annexines),
- complétés par l'absence de contaminants liés à des résidus intracellulaires (Golgi, mitochondries) ou à des protéines extracellulaires,
- et liés à leur fonction : la survie des cellules en culture lors d'un stress et migration endothéliale.

Il existe 3 types de vésicules extracellulaires, hiérarchisées du plus petits aux plus gros : exosomes, microparticules et corps apoptotiques. Leur contenu dépend du type cellulaire originel et comprend des protéines, des lipides et des acides nucléiques non codants (microARN exerçant un rôle fondamental dans la régulation des processus cellulaires) (110). Dans l'exemple du cœur, ces microARN vont agir à toutes les étapes : sur la prolifération, la différenciation, la survie et la reprogrammation des cellules (112). La fonction principale des VEC est de transférer du matériel génétique, et donc leur contenu, dans des cellules cibles par un mécanisme d'endocytose et ainsi activer des voies de signalisation intracellulaire, aboutissant à des changements phénotypiques et fonctionnels des cellules (110). Par exemple, si l'on met en culture des fibroblastes avec des VEC issues de cellules cardiaques, les fibroblastes vont sécréter un facteur de croissance endothélial vasculaire (traduisant un effet pro-angiogénique) alors que les marqueurs pro-fibrotiques tendent à disparaitre (110,113).

Dans le cadre de la réparation tissulaire du cœur, les facteurs biologiques libérés par les VEC ont de multiples effets : baisse de l'expression des protéines profibrotiques et proapoptotiques provoquant ainsi une diminution de la fibrose et de l'apoptose, diminution de l'inflammation, stimulation de l'angiogenèse, polarisation des macrophages vers un phénotype réparateur, prolifération des cellules, stimulation du recrutement de SC endogènes et augmentation du métabolisme énergétique des cellules (89,97,110).

Il a ainsi été répertorié de nombreux facteurs, à activité paracrine, libérés par les SC, présumés être impliqués dans les mécanismes de réparation tissulaire cardiaque, et présentés dans le tableau 14 (liste non exhaustive) (105,114).

Tableau 14 : Liste non exhaustive des facteurs présumés être impliqués dans les activités paracrines des thérapies cellulaires cardiaques (105,114)

Facteurs	Rôles physiologiques
Angiopoiétine 1 et 2 (AGPT1, AGPT2)	Angiogenèse
Angiogénine (ANG)	Angiogenèse et prolifération
Protéine morphogénétique osseuse 4 (BMP4)	Développement cellulaire et différenciation
MicroARN 132 (miR-132)	Inflammation, angiogenèse, développement cellulaire
MicroARN 146a (miR-146a)	Croissance cellulaire, prolifération
MicroARN 210 (miR-210)	Angiogenèse et cytoprotection
MicroARN 302 (miR-302)	Prolifération des cardiomyocytes
Facteur de croissance des fibroblastes 1 et 2	Prolifération cellulaire et migration
Facteur de croissance des fibroblastes 6	Prolifération cellulaire, angiogenèse, différenciation
Facteur de croissance des hépatocytes (HGF)	Migration cellulaire, angiogenèse, cytoprotection
Facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF 1)	Croissance cellulaire, prolifération et cytoprotection
Interleukine 2 (IL2) et interleukine 5 (IL5)	Inflammation, cytoprotection, prolifération et différenciation
Interleukine 6 (IL6) et interleukine 10 (IL10)	Inflammation et signal cellulaire
Interleukine 13 (IL13)	Différenciation et prolifération cellulaire
Intégrine β 1 (ITG β 1)	Signal cellulaire, attachement cellulaire
Métalloprotéinase matricelle 2 (MMP2)	Dégradation de la matrice extracellulaire
Facteur de croissance nerveuse (NGF)	Cytoprotection
Neuréguline (NRG)	Angiogénèse et prolifération cellulaire
Nétrine G1 (NTNG1)	Développement cellulaire
Prostaglandine E2 (PGE2)	Développement cellulaire et prolifération cellulaire
Stromal derived factor (SDF)	Développement cellulaire et angiogenèse
Facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF)	Angiogenèse, cytoprotection, prolifération

III-6 Résultats de la greffe du patch cardiaque

Nous parlerons dans cette partie de l'essai clinique français, dirigé par les Prs Philippe Menasché et Jérôme Larghero, intitulé ESCORT *(Embryonic Stem Cell-derived Progenitors in Severe Heart Failure)* (126). Cet essai clinique de phase I s'est déroulé de mai 2013 à mars 2018 (numéro d'enregistrement : [ESCORT] NCT02057900) (127).

III-6.1 Critères d'inclusion, d'exclusion et données sur les patients

Pour cet essai les chercheurs ont défini plusieurs critères d'inclusion parmi lesquels on peut citer (106,115) :

- Âge compris entre 18 et 81 ans,
- Présenter un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche, confirmé par une FEVG ≤ 35 % et ≥ 15 %,
- Avoir un antécédent d'infarctus du myocarde (datant de plus de 6 mois) avec une akinésie [23] résiduelle impliquant plus de 2 segments contigus (évaluée par échocardiographie),
- Se situer en classe III ou IV de la NYHA malgré un traitement optimal,
- Être non éligible à une transplantation cardiaque,
- Avoir une indication pour la chirurgie de revascularisation coronaire.

Le recrutement des patients s'effectue également en fonction de critères d'exclusion (115) :

- Grossesse ou femme potentiellement enceinte
- Patient avec une faible échogénicité[24],
- Anévrisme du ventricule gauche,
- Contre-indication aux médicaments immunosuppresseurs, telles que le SIDA, l'hépatite B, l'hépatite C, une infection par HTLV1, un antécédent de cancer,
- Contre-indication à la sternotomie [25].

[23] L'akinésie est une réduction de l'initiation et de l'exécution d'un mouvement (119).
[24] L'échogénicité est la capacité échogène d'un milieu c'est-à-dire sa capacité de réfléchir les ultrason (119).
[25] La sternotomie est la section du sternum au cours d'une intervention chirurgicale (119).

Six patients furent ainsi recrutés, une femme et cinq hommes, dont l'âge médian était 66,5 ans et présentant une FEVG médiane de 26 % (106). Ces patients ont été informés par écrit du protocole de l'essai, qui fut au préalable, approuvé par le Comité éthique de l'Université de Paris Descartes et par l'Agence de biomédecine, à la suite de laquelle les patients ont donné leur consentement écrit (106).

III-6.2 Cellules souches utilisées et déroulement de la greffe

Philippe Ménasché et Jérôme Larghero ont choisi d'utiliser des cellules progénitrices cardiaques issues de cellules souches embryonnaires humaines. Rappelons que les cellules souches embryonnaires sont pluripotentes et peuvent donc donner tous les types de cellules de l'organisme. Parallèlement, elles sont aussi allogéniques, et par conséquent reconnues comme étrangères par le système immunitaire du patient, ce qui entraine donc un problème de tolérance immunitaire. Les patients recevront alors un traitement immunosuppresseur.

Les cellules transplantées ont été préparées par le Département de Biothérapie Cellulaire et Tissulaire de l'hôpital Saint-Louis, dirigé par le Pr Larghero Jérôme. Les cellules souches embryonnaires humaines sont engagées dans la différenciation cardiogénique par l'exposition, durant 4 jours, à deux cytokines (Figure 15). Puis on les sélectionne grâce à l'antigène embryonnaire spécifique SSEA-1 et au marqueur de transcription cardiaque Islet-1. Ensuite, l'étape de purification des cellules permet de vérifier que le produit final est exempt de cellules pluripotentes (caractéristique pouvant conduire à la formation de tumeur). La dose médiane de cellules greffées est de 8,2 millions de cellules. L'approche retenue pour les véhiculer est l'utilisation d'un biomatériau : un patch de fibrine, composé de fibrinogène et de thrombine, dans lequel les cellules progénitrices cardiaques seront incorporées (106,126). Cette technique permet d'obtenir une matière facilement manipulable.

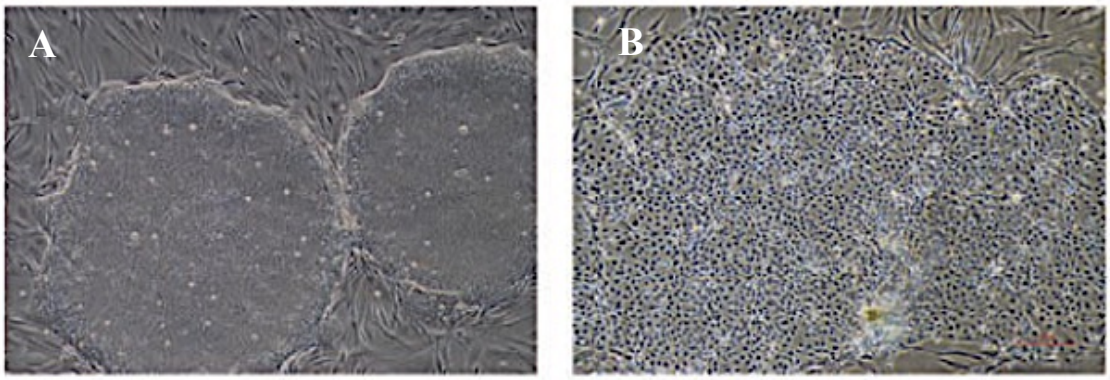

Figure 15 : Prolifération des cellules souches embryonnaires humaines (89)

Image A : Cellules souches embryonnaires humaines pendant la phase d'amplification.
Image B : Progéniteurs cardiaques après 4 jours de différenciation et de prolifération.

Ce patch de 20 cm^2 est implanté lors d'une opération chirurgicale, plus précisément lors d'un pontage coronarien[26], par la technique surnommée *« l'opération du kangourou »*. Il est déposé en regard de la zone infarcie du myocarde, recouvert et maintenu par un lambeau de péricarde ; ce qui permet de l'insérer au sein de tissus vascularisés (Figure 16) (106,126). Sur les six patient, deux ont subi un pontage coronarien simple alors que les quatre autres ont eu un double pontage (106).

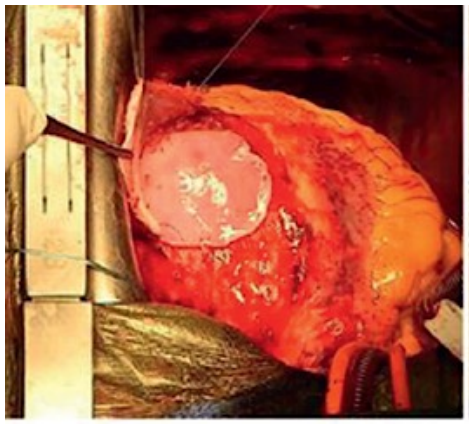

Figure 16 : Implantation du patch lors de l'essai ESCORT (106)

Les patients reçoivent des corticoïdes en per-opératoire (240 mg répartis en 2 injections) et une dose supplémentaire 24 heures après l'opération (240 mg fractionnés en 60 mg toutes les 4 heures) (106). De plus, un traitement immunosuppresseur associant cyclosporine et

[26] Le pontage coronarien est une opération chirurgicale du cœur dont le but est de revasculariser le muscle cardiaque.

mycophénolate est débuté. La dose de cyclosporine est modulée en fonction de sa concentration plasmatique dont la valeur cible se situe entre 100 et 150 ng/mL, et est en moyenne de 163 mg par jour tandis que le mycophénolate est administré à raison de 2 g par jour. Cette thérapie est arrêtée au bout d'un mois (106).

III-6.3 Résultats de l'essai

III-6.3.1 Sur quels critères se basent l'évaluation de l'essai clinique ?

Trois critères (sécurité, faisabilité et efficacité) ponctuent les résultats de l'étude.

Premièrement, la sécurité de l'essai est évaluée par (106) :

- les événements pendant les opérations,
- l'apparition d'arythmies (mesurée par l'analyse des défibrillateurs automatiques implantables, insérés chez les patients en pré-opératoire, et en se concentrant sur les événements les plus pertinents comme la fibrillation ventriculaire ou une tachycardie ventriculaire prolongée),
- l'apparition de tératome (recherchée par imageries médicales),
- l'allo-immunisation : mise en évidence par la recherche d'anticorps spécifiques du patient dans la circulation sanguine, 4 et 10 jours après l'opération.

Ensuite, la faisabilité de l'essai est évaluée par la capacité de la technique à produire des progéniteurs cardiaques dérivés des cellules souches embryonnaires humaines avec des critères de (106) :

- stérilité,
- viabilité (supérieur à 90%),
- pureté (mesurée par le pourcentage de cellules répondant positivement au marqueur SSEA-1. Ce pourcentage doit être supérieur à 95%),
- identification (basée sur une diminution de l'expression du facteur de transcription NANOG, témoignant du caractère pluripotent des cellules ; et d'une hausse du facteur de transcription cardiaque Islet-1),
- et sur la morphologie du patch après l'étape de polymérisation.

Par ailleurs, l'efficacité de l'étude est objectivée par une échocardiographie transthoracique (réalisée 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois après l'opération), par la FEVG, le volume du ventricule gauche, le mouvement de la paroi des segments traités par les cellules, par le test de marche de 6 minutes et par un questionnaire mesurant la qualité de vie des patients (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*) (106).

III-6.3.2 Résultats cliniques

Tout d'abord, aucun tératome, ni arythmie ne sont apparus chez les patients (106). Un mort a été enregistré durant l'essai, dont l'origine n'est pas liée au patch (aucune inflammation n'a été retrouvée lors de la biopsie), mais à cause de ses nombreuses comorbidités (IC de classe III, FEVG < 20%, BPCO, fibrillation atriale, diabète de type 2, obésité, maladie artérielle périphérique) (106). Un autre patient (âgé de 81 ans et avec une FEVG à 22%) a eu de fort événements cardiaques défavorables, se manifestant par des épisodes récurrents d'IC. Ces phénomènes ont conduit à son décès, 22 mois après l'opération et accéléré par une chute mécanique (106). Par ailleurs, une allo-immunisation silencieuse, c'est-à-dire une réaction immunitaire de faible intensité à l'encontre des cellules greffées, a été observée chez trois patients (126). Pas de complication n'a été mise en évidence à ce jour. Parallèlement, les 4 patients évalués à 1 an montrent une amélioration symptomatique de leur IC avec une diminution du stade de gravité (passage de la classe III de la NYHA à la classe I ou II), une augmentation du test de marche, une baisse modérée du volume du ventricule gauche accompagnée d'une augmentation de la FEVG, qui est passée de 26 % à 38,5 % (106).

III-6.4 Limites et biais de l'étude ESCORT

En dépit des résultats très encourageants et prometteurs, nous devons nous interroger sur les limites de cette étude, tels que le faible nombre de patient inclus, l'absence de groupe contrôle, la part du pontage coronarien dans le résultat bénéfique, l'apparition ultérieure potentielle de tumeur, l'obligation de recourir à une opération chirurgicale pour administrer la thérapie et le rôle de l'activité paracrine dans la régénération cardiaque (106).

III-7 Perspective thérapeutique

L'observation d'effets cardioprotecteurs obtenus par l'administration seule du contenu des VEC ouvre la voie à de nouvelles techniques thérapeutiques (110), tout en respectant la cohérence de l'origine cellulaire des VEC (116). Si l'on utilise des exosomes provenant de fibroblastes dermiques, le résultat sera négatif, comparativement à l'utilisation de VEC issues cellules progénitrices cardiaques (117). Cependant, décomposer et n'utiliser que certains composants des VEC pour la réparation tissulaire serait une erreur stratégique tant le mécanisme exact et les composés impliqués restent flous et sachant, aussi, le nombre très élevé de molécules présentes dans ces VEC (plus de 4400 protéines exosomales et plus de 150 microARN avec d'innombrables interactions) (110).

Ces découvertes, bouleversant la stratégie de la médecine régénérative, nous fait évoluer vers la fabrication et l'utilisation d'un médicament biologique[27], entrainant avec lui de nombreux avantages (réduction du coût de production et élargissement du nombre de patients cibles) (110).

[27] L'article L5121-1 du Code de la Santé Publique, modifié par l'ordonnance n°2016-1729 du 15 décembre 2016 –art. 2, dispose qu'un médicament biologique est « tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle »

CONCLUSION

La stratégie thérapeutique pour l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite est bien organisée par les sociétés savantes et regroupe sept classes pharmacologiques : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ou un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II en cas d'effets indésirables), les bêtabloquants, les diurétiques, l'ivabradine, la digoxine et les dérivés nitrés. Les ARNI, associant un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II et un inhibiteur de la néprilysine, représentent une nouvelle classe pharmacologique indiquée dans l'insuffisance cardiaque chronique. Elle est actuellement et exclusivement représentée par l'ENTRESTO® et permet ainsi d'accroitre les possibilités thérapeutiques.

La stratégie pharmacologique de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée consiste à prendre en charge les étiologies et les facteurs de décompensation.

En parallèle, cet axe de prise en charge doit impérativement s'accompagner de mesures hygiéno-diététiques, afin d'améliorer la prise en charge en luttant notamment contre les co-morbidités associées.

Une nouvelle voie dans l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance cardiaque est arrivée avec la thérapie cellulaire. Réservée aux patients ayant une forme sévère, ne répondant pas aux traitements médicamenteux et ne relevant pas d'une transplantation cardiaque, cette utilisation des cellules souches représente un espoir. Elle interviendra en complément des autres traitements, avant le stade ultime de la transplantation cardiaque. Cette approche ne se résume plus à un strict remplacement des cellules cardiaques lésées par d'autres cellules car on sait actuellement que les cellules greffées vont sécréter des facteurs qui activeront des voies de réparation endogène du cœur. Ainsi, l'évolution du mécanisme d'action amène les chercheurs à préciser ces facteurs et à les administrer seul ; ce qui constitue le point de départ d'une thérapie cellulaire « sans cellules » et une vision se rapprochant d'un biomédicament.

BIBLIOGRAPHIE

1. Teknetzian M. L'insuffisance cardiaque chronique. Porphyre. 2015;(509):28‑37.
2. Isnard R. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque à l'usage du clinicien. La Revue du praticien. 2010;60(7):916‑20.
3. Canu M-H, Bérézowski V, Duriez P, Langlet C, Mariot P, Pétrault O, et al. Chapitre 10 : Le système circulatoire. Dans: Mémo visuel de physiologie humaine. Dunod; 2018. p. 90‑108.
4. El Batti S, Latrémouille C, Le Houerou T. Anatomie du coeur. EMC - Cardiologie. 2017;12(3):1‑15.
5. Marieb EN. Chapitre 18 : Le système cardiovasculaire : le cœur. Dans: Anatomie et Physiologies humaines . Adaptation de la 6ème édition américaine. Pearson Education; 2015. p. 697.
6. Talley NJ, O'Connor S, Allain O. Chapitre 4 : Le coeur et le système cardiovasculaire. Dans: Examen clinique et sémiologie: l'essentiel. Elsevier Masson; 2017. p. 62‑108.
7. Isnard R, Lacroix D, Collège national des enseignants de cardiologie (France), Société française de cardiologie. Chapitre 18 Item 232 – UE 8 – Insuffisance cardiaque de l'adulte. Dans: Cardiologie . 2ème édition. Elsevier Masson; 2015. p. 257‑80.
8. Vieillardbaron A, Michard F, Chemla D. Définitions et rappels physiologiques concernant les déterminants du statut volémique [champ 1]. Réanimation. 2004;13(4):264‑7.
9. Crozatier B. Physiologie de la contraction cardiaque. EMC - Cardiologie. 2008;1‑15.
10. Magne J, Piérard L-A. Qu'est-ce qu'une fraction d'éjection normale ? Évaluation de la fonction systolique ventriculaire gauche. La Lettre du Cardiologue. 2010;(436):20‑6.
11. Timour Q. Chapitre 11 : Inhibiteurs du courant If. Dans: Société française de pharmacologie clinique et de thérapeutique, Bellien J, Cracowski J-L, Collège national de pharmacologie médicale (France). Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire. Elsevier Masson; 2016. p. 83‑6.
12. Mesirca P, Torrente A-G, Bidaud I, Baudot M, Nargeot J, Mangoni M-E. Génération de la fonction sinusale et perspectives thérapeutiques. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique. 2018;2018(267):35‑9.
13. Gibelin P. Insuffisance cardiaque : aspects épidémiologiques, cliniques et pronostiques. EMC - Cardiologie. 2018;13(2):1‑12.
14. Michiels Y. Insuffisance cardiaque, rôle du pharmacien. Actualités Pharmaceutiques. 2016;55(559):44‑7.
15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the

European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016;37(27):2129‑200.

16. Andres E, Talha S. Insuffisance cardiaque chronique en pratique : les clés pour le praticien. Médecine thérapeutique. 2018;24(4):254‑62.

17. Naudin-Rousselle P, Logeart D. Pathologie : L'insuffisance cardiaque en 5 questions. Le Moniteur des Pharmacies. 2014;Cahier 2 du n°3046:6‑7.

18. Sierro C. Quelques nouveautés dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique. À la lumière des recommandations 2016 de la Société européenne de cardiologie. Revue Médicale Suisse. 2017;13(547):198‑9.

19. Berthelot E. Comprendre l'insuffisance cardiaque droite ? Cardiologie Pratique. 2018;(1143):7‑8.

20. Jondeau G. Insuffisance cardiaque et cardiomyopathies. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux. 2006;99(2 (suppl)):3‑79.

21. Oghina S. EDIFY. Recommandations Coeur, Diabète, Métabolisme, CORDIAM. 2017;(17):36‑8.

22. Amadieu R. Shunts gauche-droite. EMC - Pédiatrie. 2016;11(3):1‑9.

23. Mercadier J-J. Approches physiopathologiques actuelles de l'insuffisance cardiaque. La Presse Médicale. 2007;36(6):979‑84.

24. Cracowski J-L. Chapitre 1 : Inhibiteurs du système rénine-angiotensine. Dans: Société française de pharmacologie clinique et de thérapeutique, Bellien J, Cracowski J-L, Collège national de pharmacologie médicale (France). Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire. Elsevier Masson; 2016. p. 3‑10.

25. Gibelin P. Insuffisance cardiaque : traitement médical. EMC - Cardiologie. 2018;13(3):1‑16.

26. Ambrosi P, Habib G. L'insuffisance cardiaque de l'adulte. La revue du praticien. 2014;64(3):399‑406.

27. De Pamphilis O. Qu'est ce que l'insuffisance cardiaque ? Le Moniteur des Pharmacies. 2004;Cahier 2 du n°2536:6‑9.

28. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide du parcours de soins : Insuffisance cardiaque. 2014 p. 1‑82.

29. Baudet M. Comment utiliser le BNP à bon escient en pratique clinique ? Recommandations Coeur, Diabète, Métabolisme, CORDIAM. 2017;(17):20‑3.

30. Isnard R. Que retenir des dernières recommandations européennes sur l'insuffisance cardiaque ? Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique. 2017;2017(259):1‑2.

31. Galinier M, Cariou E, Lairez O, Fournier P, Delmas C, Biendel-Picquet C, et al. Place des peptides natriurétiques de type B dans le diagnostic précoce de l'insuffisance

cardiaque en médecine de ville. La Presse Médicale. 2018;47(9):804‑10.

32. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017;135(22).

33. Benomar K, Espiard S, Loyer C, Jannin A, Vantyghem M-C. Hormones natriurétiques et syndrome métabolique : mise au point. La Presse Médicale. 2018;47(2):116‑24.

34. Klimczak C, Fumat C. Chapitre 9 : Insuffisance cardiaque. Dans: Echocardiographie clinique . 7ème édition. Elsevier Masson; 2016. p. 131‑56.

35. Reant P. Mesure pratique du rapport E/Ea dans le diagnostic d'IC à FEVG préservée. Réalités Cardiologiques. 2008;(240):37‑8.

36. Hampton JR, Jan F. Chapitre 1 : L'ECG de quoi s'agit-il ? Dans: L'ECG facile . 2ème édition. Elsevier Masson; 2015. p. 3‑35.

37. Dictionnaire VIDAL. 2018.

38. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Dans: Médicaments . 1ère édition. De Boeck; 2012. p. 49. (Prépa-Pharma).

39. Piussan F, Blanc A, Bontemps F. Antihypertenseurs et maternité. Le Moniteur des Pharmacies. 2017;Cahier 2 du n°3193:15.

40. Berthat V. Chapitre 6 : B-bloquants. Dans: Société française de pharmacologie clinique et de thérapeutique, Bellien J, Cracowski J-L, Collège national de pharmacologie médicale (France). Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire. Elsevier Masson; 2016. p. 51‑5.

41. Bianchi V, El Anbassi S. B-bloquants. Dans: Médicaments . 1ère édition. De Boeck; 2012. p. 45‑6. (Prépa-Pharma).

42. Ragot S, Binson G, Dupuis A. Chapitre 6 : Traitement de l'hypertension artérielle. Dans: Limat S, Dupuis A, Fagnoni P, Demoré B, Fernandez C, Aulagner G, et al. Pharmacie clinique et thérapeutique . 5ème édition. Elsevier Masson; 2018. p. 57‑74.

43. Andréjak M. Chapitre 4 : Diurétiques. Dans: Société française de pharmacologie clinique et de thérapeutique, Bellien J, Cracowski J-L, Collège national de pharmacologie médicale (France). Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire. Elsevier Masson; 2016. p. 31‑41.

44. Bianchi V, El Anbassi S. Diurétiques. Dans: Médicaments . 1ère édition. De Boeck; 2012. p. 48. (Prépa-Pharma).

45. Karimzadeh S, Mustafić H, Stampfli Andres T. ARNI, new abbreviation for a new class of treatment of heart failure. Revue Médicale Suisse. 2017;13(552):496‑9.

46. Buxeraud J, Faure S. Les nouveaux médicaments en cardiologie, gastro-entérologie, psychiatrie et urologie. Actualités Pharmaceutiques. 2017;56(567):37‑45.

47. Menu E, Mehring M. Digoxine. Dans: Toxicologie . 1ère édition. De Boeck; 2015. p.

58‑9. (Prépa-Pharma).

48. Cracowski J-L. Chapitre 10 : Autres antiarythmiques : digitaliques et ATP. Dans: Société française de pharmacologie clinique et de thérapeutique, Bellien J, Cracowski J-L, Collège national de pharmacologie médicale (France). Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire. Elsevier Masson; 2016. p. 75‑81.

49. Bianchi V, El Anbassi S. Anti-arythmiques. Dans: Médicaments . 1ère édition. De Boeck; 2012. p. 59‑67. (Prépa-Pharma).

50. Cracowski J-L. Chapitre 3 : Dérivés nitrés et apparentés. Dans: Société française de pharmacologie clinique et de thérapeutique, Bellien J, Cracowski J-L, Collège national de pharmacologie médicale (France). Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire. Elsevier Masson; 2016. p. 21‑7.

51. Coudert P, Rubat Coudert C. Traitements de l'insuffisance cardiaque. Actualités Pharmaceutiques. 2018;57(572):51‑4.

52. Lecerf J-M, Schlienger J-L. Chapitre 1 : Constituants des aliments. Dans: Nutrition préventive et thérapeutique. Elsevier Masson; 2016. p. 3‑36.

53. Lecerf J-M, Schlienger J-L. Chapitre 11 : Régimes restrictifs. Dans: Nutrition préventive et thérapeutique. 2016. p. 187‑233.

54. Gache P. Chapitre 19 : Alcool, alcoolisation excessive et alcoolisme. Dans: Schlienger J-L. Nutrition clinique pratique chez l'adulte et l'enfant . 2ème édition. Elsevier Masson; 2014. p. 211‑8.

55. Schlienger J-L. Chapitre 1 : Les fondamentaux de la nutrition : nutriments, énergétique, comportement alimentaire. Dans: Nutrition clinique pratique chez l'adulte et l'enfant . 2ème édition. Elsevier Masson; 2014. p. 3‑18.

56. Bangdiwala SI, Weiner DH, Bourassa MG, Friesinger GC, Ghali JK, Yusuf S. Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Registry: rationale, design, methods and description of baseline characteristics. The American Journal of Cardiology. 1992;70(3):347‑53.

57. Biniguer E. Le sevrage tabagique. Moniteur des pharmacies. 2017;Cahier 2 du n°3159:8‑11.

58. Chevalier C, Nguyen A. Composition et nocivité du tabac. Actualités Pharmaceutiques. 2016;55(560):22‑5.

59. Couet C, Jacobi D, Maillot F. Chapitre 15 : Obésité de l'adulte. Dans: Schlienger J-L. Nutrition Clinique Pratique chez l'adulte et l'enfant . 2ème édition. Elsevier Masson; 2014. p. 165‑78.

60. Lecerf J-M, Schlienger J-L. Chapitre 14 : Approche nutritionnelle en pathologie générale : les régimes de support. Dans: Nutrition préventive et thérapeutique. Elsevier Masson; 2016. p. 273‑313.

61. Fredenrich A. Chapitre 21 : Maladies cardiovasculaires, hypertension artérielle, dyslipidémie. Dans: Schlienger J-L. Nutrition clinique pratique chez l'adulte et

l'enfant . 2ème édition. Elsevier Masson; 2014. p. 231‑9.

62. Schlienger J-L. Chapitre 3 : Besoins nutritionnels et apports conseillés : adultes, femmes enceintes, personnes âgées, sportifs. Dans: Nutrition clinique pratique chez l'adulte et l'enfant . 2ème édition. Elsevier Masson; 2014.

63. Wémeau J-LS Jean-Louis; Vialettes, Bernard. Chapitre 19 : Les complications chroniques du diabète. Dans: Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien. Elsevier Masson; 2014. p. 245‑62.

64. Ministère des Solidarités et de la Santé. Calendrier des vaccinations et des recommandations vaccinales 2018. 2018.

65. Nosbaum A, Bouillet L, Floccard B, Javaud N, Launay D, Boccon-Gibod I, et al. Prise en charge des angiœdèmes induits par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : recommandations du Centre de référence national des angiœdèmes. La Revue de Médecine Interne. 2013;34(4):209‑13.

66. Report of a WHO Working Group. Therapeutic Patient Education : Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the Field of Prevention of Chronic Diseases. 1998.

67. Galinier M, Labrunée M, Ayot-Mazon S, Fournier P, Cariou E, Lairez O, et al. Éducation thérapeutique de l'insuffisant cardiaque : modalités et résultats. Revues générales dans Réalités Cardiologiques. 2018;336:30‑6.

68. Juillière Y, Jourdain P. Éducation thérapeutique du patient dans l'insuffisance cardiaque. La Lettre du Cardiologue. 2011;(449):13‑6.

69. Teknetzian M. Les conseils hygiéno-diététiques. Le Moniteur des Pharmacies. 2017;Cahier 2 du n°3159:6‑7.

70. Collin A-H, Blanc A, Bontemps F. L'automesure tensionnelle. Le Moniteur des Pharmacies. 2017;Cahier 2 du n°3159:2‑5.

71. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(33):3021‑104.

72. Paitraud D. Mesurer la tension artérielle. Le quotidien du pharmacien. 2018;(3468):12‑3.

73. Drouadaine A. L'automédication. Le Moniteur des Pharmacies. 2017;Cahier 2 du n°3159:12‑3.

74. Teknetzian M, Blanc A. Mme M. a mal au coude. Le Moniteur des Pharmacies. 2017;Cahier 2 du n°3173:13.

75. Teknetzian M, Blanc A. Un coup de fil avisé ! Le Moniteur des Pharmacies. 2017;Cahier 2 du n°3173:4.

76. Piussan F, Blanc A, Bontemps F. Pas d'AINS pour Germaine. Le Moniteur des Pharmacies. 2017;Cahier 2 du n°3193:13.

77. Piussan F, Blanc A, Bontemps F. Un rhume sous tension... Le Moniteur des

Pharmacies. 2017;Cahier 2 du n°3193:11.

78. Institut Européen des Substances Végétales. Formulaire de phytothérapie pour les professionnels de santé. 2017 2016 p. 7.

79. Blanc A. Les laxatifs. Le Moniteur des Pharmacies. 2018;(Cahier 2 du n°3209):15‑6.

80. Piussan F, Blanc A, Bontemps F. Pas de vacances sans traitement ! Le Moniteur des Pharmacies. 2017;Cahier 2 du n°3193:6.

81. Bontemps F, Collin A-H, Blanc A. Étape 2 : L'analyse des traitements. Le Moniteur des Pharmacies. 2018;Cahier 2 du n°3211:10‑4.

82. Mazière M. Quand la cellule devient médicament. Le quotidien du pharmacien. 2018;(3418):2.

83. Magalon J, François P, Velier M, Grimaud F, Veran J, Calmels B, et al. Thérapie cellulaire et cellules souches en 2018. Revue Francophone des Laboratoires. 2018;2018(507):34‑43.

84. Le Gall J-Y, Ardaillou R. Cellules souches et perspectives thérapeutiques. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 30 nov 2010;194(8):1601‑20.

85. RÈGLEMENT (CE) No 1394/2007 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que que le règlement (CE) no 726/2004. JO Union Européenne L324. :121‑37.

86. Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, et al. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy. 2005;7(5):393‑5.

87. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. Cell. 2007;131(5):861‑72.

88. Rikhtegar R, Pezeshkian M, Dolati S, Safaie N, Afrasiabi Rad A, Mahdipour M, et al. Stem cells as therapy for heart disease: iPSCs, ESCs, CSCs, and skeletal myoblasts. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2019;109:304‑13.

89. Ménasché P. Thérapie cellulaire dans l'insuffisance cardiaque : où en est-on ? La revue du praticien. 2017;67(10):1123‑8.

90. Desnos M. Stem cell therapy and heart failure: hopes and disappointments. Bulletin De l'Academie Nationale De Medecine. 2014;198(1):71‑82; discussion 82-83.

91. Vilquin J-T, Marolleau J-P. Thérapie cellulaire de l'insuffisance cardiaque. médecine/sciences. 2004;20(6‑7):651‑62.

92. Menasché P, Alfieri O, Janssens S, McKenna W, Reichenspurner H, Trinquart L, et al. The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) Trial: First Randomized Placebo-Controlled Study of Myoblast Transplantation. Circulation. 2008;117(9):1189‑200.

93. Dib N, Michler RE, Pagani FD, Wright S, Kereiakes DJ, Lengerich R, et al. Safety and Feasibility of Autologous Myoblast Transplantation in Patients With Ischemic Cardiomyopathy: Four-Year Follow-Up. Circulation. 2005;112(12):1748‑55.

94. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. Nature. 2004;428(6983):664‑8.

95. Wen Y, Ding J, Zhang B, Gao Q. Bone marrow-derived mononuclear cell therapy for nonischaemic dilated cardiomyopathy-A meta-analysis. European Journal of Clinical Investigation. 2018;48(4):e12894.

96. Gurusamy N, Alsayari A, Rajasingh S, Rajasingh J. Adult Stem Cells for Regenerative Therapy. Dans: Progress in Molecular Biology and Translational Science. Elsevier; 2018. p. 1‑22.

97. Vilquin J-T, Etienne J. Thérapies cellulaires des cardiopathies: Évolution du paradigme. médecine/sciences. 2016;32:30‑9.

98. J. Psaltis P, Schwarz N, Toledo-Flores D, J. Nicholls S. Cellular Therapy for Heart Failure. Current Cardiology Reviews. 2016;12(3):195‑215.

99. Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, Yanagawa B, Tanaka K, Hao H, et al. Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. Nature Medicine. 2006;12(4):459‑65.

100. Bartunek J, Behfar A, Dolatabadi D, Vanderheyden M, Ostojic M, Dens J, et al. Cardiopoietic Stem Cell Therapy in Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2013;61(23):2329‑38.

101. Bartunek J, Terzic A, Davison BA, Filippatos GS, Radovanovic S, Beleslin B, et al. Cardiopoietic cell therapy for advanced ischemic heart failure: results at 39 weeks of the prospective, randomized, double blind, sham-controlled CHART-1 clinical trial. European Heart Journal. 2017;38(9):648‑60.

102. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. Cell. 2003;114(6):763‑76.

103. Bergmann O, Zdunek S, Felker A, Salehpour M, Alkass K, Bernard S, et al. Dynamics of Cell Generation and Turnover in the Human Heart. Cell. 2015;161(7):1566‑75.

104. Chugh AR, Beache GM, Loughran JH, Mewton N, Elmore JB, Kajstura J, et al. Administration of Cardiac Stem Cells in Patients With Ischemic Cardiomyopathy: The SCIPIO Trial: Surgical Aspects and Interim Analysis of Myocardial Function and Viability by Magnetic Resonance. Circulation. 2012;126(11 suppl 1):S54‑64.

105. Hao M, Wang R, Wang W. Cell Therapies in Cardiomyopathy: Current Status of Clinical Trials. Analytical Cellular Pathology. 2017;2017:1‑20.

106. Menasché P, Vanneaux V, Hagège A, Bel A, Cholley B, Parouchev A, et al. Transplantation of Human Embryonic Stem Cell–Derived Cardiovascular Progenitors for Severe Ischemic Left Ventricular Dysfunction. Journal of the American College of

Cardiology. 2018;71(4):429‑38.

107. Ménard C, Hagège AA, Agbulut O, Barro M, Morichetti MC, Brasselet C, et al. Transplantation of cardiac-committed mouse embryonic stem cells to infarcted sheep myocardium: a preclinical study. The Lancet. 2005;366(9490):1005‑12.

108. Nguyen PK, Lan F, Wang Y, Wu JC. Imaging: Guiding the Clinical Translation of Cardiac Stem Cell Therapy. Dimmeler S, Losordo D, rédacteurs. Circulation Research. 2011;109(8):962‑79.

109. Ménasché P. Thérapie cellulaire de l'insuffisance cardiaque. Le Courrier de la Transplantation. 2015;XV(4):152‑5.

110. Ménasché P. Vésicules extra cellulaires : nouveaux agents thérapeutiques pour la réparation cardiaque ? Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 24 avr 2018;1‑12.

111. Lötvall J, Hill AF, Hochberg F, Buzás EI, Di Vizio D, Gardiner C, et al. Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions: a position statement from the International Society for Extracellular Vesicles. Journal of Extracellular Vesicles. 2014;3(1):26913.

112. Tao L, Bei Y, Zhou Y, Xiao J, Li X. Non-coding RNAs in cardiac regeneration. Oncotarget. 2015;6(40).

113. Tseliou E, Fouad J, Reich H, Slipczuk L, de Couto G, Aminzadeh M, et al. Fibroblasts Rendered Antifibrotic, Antiapoptotic, and Angiogenic by Priming With Cardiosphere-Derived Extracellular Membrane Vesicles. Journal of the American College of Cardiology. 2015;66(6):599‑611.

114. Tompkins BA, Balkan W, Winkler J, Gyöngyösi M, Goliasch G, Fernández-Avilés F, et al. Preclinical Studies of Stem Cell Therapy for Heart Disease. Circulation Research. 2018;122(7):1006‑20.

115. Menasché P, Vanneaux V, Hagège A, Bel A, Cholley B, Parouchev A, et al. Supplemental Material : Transplantation of Human Embryonic Stem Cell–Derived Cardiovascular Progenitors for Severe Ischemic Left Ventricular Dysfunction. 2018.

116. Kervadec A, Bellamy V, El Harane N, Arakélian L, Vanneaux V, Cacciapuoti I, et al. Cardiovascular progenitor–derived extracellular vesicles recapitulate the beneficial effects of their parent cells in the treatment of chronic heart failure. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2016;35(6):795‑807.

117. Barile L, Lionetti V, Cervio E, Matteucci M, Gherghiceanu M, Popescu LM, et al. Extracellular vesicles from human cardiac progenitor cells inhibit cardiomyocyte apoptosis and improve cardiac function after myocardial infarction. Cardiovascular Research. 2014;103(4):530‑41.

WEBOGRAPHIE

(118) *https://bfmbusiness.bfmtv.com/mediaplayer/video/le-dossier-de-la-semaine-sensibiliser-aux-symptomes-de-l-insuffisance-cardiaque-0809-1100078.html* Ariel COHEN, vice-président de la Société Française de Cardiologie et Thibaud DAMY, président du Groupe Insuffisance Cardiaque et Cardiomyopathie de la Société Française de Cardiologie, pour BFM BUSINESS, dans l'émission CHECK-UP SANTÉ, le dossier de la semaine : Sensibiliser aux symptômes de l'insuffisance cardiaque, diffusé le 08/09/2018

(119) *http://dictionnaire.academie-medecine.fr/* Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2018, consulté le 30/09/2018

(120) *https://www.youtube.com/watch?v=AWlQqFm5LZo* Insuffisance cardiaque BNP ou NT-proBNP : l'heure des choix ? Interview de JOURDAIN Patrick par BERTHELOT Emmanuelle lors des Journées Européenne de la Société Française de Cardiologie 2017, consulté le 05/10/2018

(121) *http://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure* American Association Heart, consulté le 30/09/2018

(122) *https://lecrat.fr* Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, consulté le 20/11/2018

(123) *http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Le-guide-des-bons-aliments-pour-lutter-contre-le-cholesterol-brochure5* CESPHARM, brochure « Le guide des bons aliments pour lutter contre le cholestérol », éditée par la Fédération française de Cardiologie, consulté le 31/01/2019

(124) *https://www.afld.fr* Agence Française de Lutte contre le Dopage, consulté le 20/11/2018

(125) *http://sitegpr.com/fr* GPR pour le bon usage clinique du médicament, consulté le 21/11/2018

(126) *https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2018/01/24/lutilisation-des-cellules-souches-dans-linsuffisance-cardiaque-prete-pour-levaluation-clinique_854460* Damien COULOMB, L'utilisation des cellules souches dans l'insuffisance cardiaque prête pour l'évaluation clinique, dans Le Quotidien du Médecin, publié le 24/01/2018

(127) *https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02057900* Clinical Trials, consulté le 07/01/2019

RÉSUMÉ ET MOTS-CLÉS

L'insuffisance cardiaque chronique est un syndrome réunissant des symptômes (dyspnée au repos ou à l'effort, fatigue, prise de poids, œdème des chevilles) et des signes caractéristiques (tachycardie, hépatomégalie, râles crépitants, œdèmes périphériques), consécutif à des pathologies cardiaques chroniques (hypertension artérielle ou infarctus du myocarde par exemple) qui altèrent le fonctionnement du cœur. Il est alors incapable d'assurer un débit sanguin suffisant pour répondre aux besoins métaboliques et fonctionnels de l'organisme, d'abord à l'effort puis au repos. La complexité de ce syndrome est illustrée par les différentes formes cliniques qu'il présente, en fonction du lieu et du type de dysfonctionnement (droite, gauche, globale, systolique, diastolique). Trois entités catégorisent l'insuffisance cardiaque chronique : à fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite, préservée ou modérément réduite.

Le diagnostic reste trop souvent tardif à cause des symptômes peu spécifiques et non alarmants pour les patients, qui présentent généralement plusieurs co-morbidités associées. L'examen indispensable est l'échographie cardiaque permettant de visualiser les structures du cœur et ainsi confirmer le diagnostic, déterminer le type d'insuffisance cardiaque et suivre son évolution. Le dosage des peptides natriurétiques, facilement réalisable en ambulatoire, peut compléter le chemin diagnostic, tout en restant vigilant sur les facteurs influençant ce biomarqueur.

La stratégie thérapeutique, définie et hiérarchisée par la Société Européenne de Cardiologie en 2016, est principalement basée sur les médicaments, en associant différentes classes pharmacologiques. Ainsi, le patient commencera par un IEC, (ou un ARAII en cas d'effets indésirables), et un bétabloquant, auxquels on peut ajouter un diurétique en cas de signes de congestion. Pour compléter ce premier volet, un antialdostérone est rajouté si le patient est toujours symptomatique et présente une FEVG $\leq 35\%$. En cas de non soulagement des symptômes, on remplacera l'IEC (ou le ARAII) par un ARNI. Par la suite, d'autres molécules peuvent être associées aux précédentes : la digoxine ou les dérivés nitrés.

Le 2ème axe de prise en charge est un traitement non pharmacologique, reposant sur des mesures hygiéno-diététiques : régime peu ou sans sel, arrêt de l'alcool et du tabac, régime faible en cholestérol, LDL-cholestérol et acide gras saturé, tout en privilégiant les éléments nutritionnels bénéfiques pour le cœur (oméga 3, oméga 6, antioxydants par exemple) et une activité physique adaptée.

En parallèle, l'éducation thérapeutique du patient et le rôle du pharmacien d'officine sont autant d'éléments indispensables dans la prise en charge du patient insuffisant cardiaque, grâce à l'action synergique et aux effets bénéfiques qui en résultent.

Afin de compléter l'arsenal thérapeutique, des chercheurs ont innové en créant la médecine régénérative cardiaque, dans laquelle on utilise les cellules souches pour réparer le cœur. Au décours des nombreux essais en utilisant différents types de cellules souches, leurs résultats nous amène aujourd'hui à un changement de stratégie. En effet, le mécanisme d'action semble être lié à la sécrétion de facteurs, qui activent des voies de réparation endogène (effet paracrine). Ainsi, une nouvelle voie de recherche s'ouvre : produire et administrer uniquement ces facteurs, ce qui nous fait évoluer vers la production d'un biomédicament.

Mots-clés : insuffisance cardiaque, thérapie cellulaire, cellule souche.

SERMENT DE GALIEN

~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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 l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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 d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.
~~~~

RÉSUMÉ ET MOTS-CLÉS

L'insuffisance cardiaque chronique est un syndrome réunissant des symptômes (dyspnée au repos ou à l'effort, fatigue, prise de poids, œdème des chevilles) et des signes caractéristiques (tachycardie, hépatomégalie, râles crépitants, œdèmes périphériques), consécutif à des pathologies cardiaques chroniques (hypertension artérielle ou infarctus du myocarde par exemple) qui altèrent le fonctionnement du cœur. Il est alors incapable d'assurer un débit sanguin suffisant pour répondre aux besoins métaboliques et fonctionnels de l'organisme, d'abord à l'effort puis au repos. La complexité de ce syndrome est illustrée par les différentes formes cliniques qu'il présente, en fonction du lieu et du type de dysfonctionnement (droite, gauche, globale, systolique, diastolique). Trois entités catégorisent l'insuffisance cardiaque chronique : à fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite, préservée ou modérément réduite.

Le diagnostic reste trop souvent tardif à cause des symptômes peu spécifiques et non alarmants pour les patients, qui présentent généralement plusieurs co-morbidités associées. L'examen indispensable est l'échographie cardiaque permettant de visualiser les structures du cœur et ainsi confirmer le diagnostic, déterminer le type d'insuffisance cardiaque et suivre son évolution. Le dosage des peptides natriurétiques, facilement réalisable en ambulatoire, peut compléter le chemin diagnostic, tout en restant vigilant sur les facteurs influençant ce biomarqueur.

La stratégie thérapeutique, définie et hiérarchisée par la Société Européenne de Cardiologie en 2016, est principalement basée sur les médicaments, en associant différentes classes pharmacologiques. Ainsi, le patient commencera par un IEC, (ou un ARAII en cas d'effets indésirables), et un bétabloquant, auxquels on peut ajouter un diurétique en cas de signes de congestion. Pour compléter ce premier volet, un antialdostérone est rajouté si le patient est toujours symptomatique et présente une FEVG $\leq 35\%$. En cas de non soulagement des symptômes, on remplacera l'IEC (ou le ARAII) par un ARNI. Par la suite, d'autres molécules peuvent être associées aux précédentes : la digoxine ou les dérivés nitrés.

Le 2ème axe de prise en charge est un traitement non pharmacologique, reposant sur des mesures hygiéno-diététiques : régime peu ou sans sel, arrêt de l'alcool et du tabac, régime faible en cholestérol, LDL-cholestérol et acide gras saturé, tout en privilégiant les éléments nutritionnels bénéfiques pour le cœur (oméga 3, oméga 6, antioxydants par exemple) et une activité physique adaptée.

En parallèle, l'éducation thérapeutique du patient et le rôle du pharmacien d'officine sont autant d'éléments indispensables dans la prise en charge du patient insuffisant cardiaque, grâce à l'action synergique et aux effets bénéfiques qui en résultent.

Afin de compléter l'arsenal thérapeutique, des chercheurs ont innové en créant la médecine régénérative cardiaque, dans laquelle on utilise les cellules souches pour réparer le cœur. Au décours des nombreux essais en utilisant différents types de cellules souches, leurs résultats nous amène aujourd'hui à un changement de stratégie. En effet, le mécanisme d'action semble être lié à la sécrétion de facteurs, qui activent des voies de réparation endogène (effet paracrine). Ainsi, une nouvelle voie de recherche s'ouvre : produire et administrer uniquement ces facteurs, ce qui nous fait évoluer vers la production d'un biomédicament.

Mots-clés : insuffisance cardiaque, thérapie cellulaire, cellule souche.