NANTES UNIVERSITE

UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNEE 2023 N°

(complété par la scolarité)

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Louise Boudeau

Présentée et soutenue publiquement le 27 Février 2023

OPTIMISATION DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS INSUFFISANTS CARDIAQUES DANS LE MILIEU HOSPITALIER : ETUDE ET ANALYSE DE L'ACTIVITE DE RECHERCHE CLINIQUE AU SEIN DU CHU DE MONTPELLIER

Président : M Jean-Marie Bard, Professeur de biochimie fondamentale et clinique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directeur : Mme Christine Bobin-Dubigeon, Maître de Conférences de Pharmacologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Membres du jury : Mme Muriel Duflos, Maitre de Conférences en chimie organique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Madame Bobin-Dubigeon, Maitre de conférences à l'UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques de Nantes, pour m'avoir encadrée tout au long de cette thèse. Qu'elle soit aussi remerciée pour sa disponibilité et son support.

J'exprime ma gratitude à Madame Muriel Duflos, Maitre de conférences en chimie organique ainsi qu'à Monsieur Jean-Marie Bard, Professeur de biochimie fondamentale et clinique au regard de l'honneur qu'ils me font à faire partie de mon jury.

Je souhaiterai également remercier Madame Sonia Soltani, cheffe de projet de la cellule de recherche clinique et le Professeur François Roubille, cardiologue interventionnel, exerçant tous deux au CHU de Montpellier. Cette thèse est le fruit d'une collaboration réalisée au cours de mon apprentissage au sein de vos équipes. Merci pour vos conseils, votre accompagnement et votre disponibilité indéfectible, même plusieurs mois après le terme de mon alternance.
Je tiens à remercier individuellement Sonia pour sa patience et les conseils prodigués au cours de cette expérience professionnelle au CHU. Merci d'avoir contacté les bonnes personnes et permis à mon projet de se réaliser. C'est un plaisir de pouvoir continuer à collaborer avec toi.

Merci à Marie-Sara, Camille et Louise pour ces années d'études passées ensemble. Merci pour votre bonne humeur et votre continuel soutien durant toutes ces années. Je remercie aussi Arthur, Julia, Maïté, Maryam et toutes les personnes avec qui j'ai pu partager mes études.

Merci à ma famille, de m'avoir toujours confortée dans mes choix et de m'avoir soutenue au cours de ces années d'étude. Les premières années n'ont pas été les plus faciles mais les encouragements ont toujours été de mise.

Ces remerciements ne peuvent s'achever sans une pensée pour ma première fan (et correctrice des fautes d'orthographe) : ma mère. Sa présence et ses encouragements sont pour moi les piliers fondateurs de ce que je suis et de ce que je fais.

Mes derniers remerciements vont à Cyprien, présent au quotidien, qui a tout fait pour m’aider, qui m’a encouragée et accompagnée tout au long de la rédaction de cette thèse.

Table des matières

REMERCIEMENTS *2*

LISTE DES ABBREVIATIONS *7*

INTRODUCTION *8*

1) LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS INSUFFISANTS CARDIAQUES A L'HÔPITAL *14*

1.1) Le diagnostic : à l'arrivée du patient **14**

1.2) Prise en charge médicamenteuse du patient insuffisant cardiaque **23**

a) Classes pharmacologiques prescrites dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque 24

b) Prise en charge médicamenteuse de l'IC avec FE réduite (< 40%) 35

c) Prise en charge médicamenteuse de l'IC avec FE légèrement réduite (41% < FEVG < 49%) 46

d) Prise en charge médicamenteuse de l'IC avec FE préservée (FEVG > 50%) 52

1.3) Suivi des patients à leur sortie de l'hôpital **52**

a) Épidémiologie 52

b) L'éducation thérapeutique (ETP) 54

c) La réadaptation cardio-vasculaire 55

1.4) Les coûts de la prise en charge **56**

2) ANALYSE DE L'ACTIVITE DE RECHERCHE CLINIQUE AU SEIN DU SERVICE DE CARDIOLOGIE DU CHU DE MONTPELLIER DANS LE BUT D'OPTIMISER LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS INSUFFISANTS CARDIAQUES *60*

2.1) Introduction **60**

2.2) Prise en charge médicamenteuse **62**

2.3) Optimisation des traitements médicamenteux **68**

2.4) Dispositifs de suivi à distance **75**

3) DISCUSSION *80*

CONCLUSION *89*

ANNEXES *91*

Annexe 1 : Classes de recommandations **91**

Annexe 2 : Niveaux de preuves **91**

Annexe 3 : Questionnaire de qualité de vie (EQ5D-5L) – étude PRADO-IC **92**

BIBLIOGRAPHIE *94*

Liste des figures

Figure 1 - Representation schematique de la Fraction d'Éjection Ventriculaire gauche, extrait de la revue Realites Cardiologiques, dossier : IC a fraction d'ejection preservee (8) 10
Figure 2 - Classification NYHA de l'insuffisance cardiaque, extrait de Novartis (11)..... 11
Figure 3 - Biosynthese du BNP et du NT pro-BNP, extrait de « BNP, NT-proBNP : lequel choisir en pratique ? » (14) 16
Figure 4 - Diagnostic etiologique d'une insuffisance cardiaque selon les concentrations de peptides natriuretiques, extrait du Guide Parcours de soin de l'insuffisance cardiaque etablit par la HAS (10)..... 17
Figure 5 - ECG d'un patient en rythme sinusal, extrait de la revue medicale suisse (16) 19
Figure 6 - ECG d'un patient en flutter/fibrillation auriculaire, extrait de la revue medicale suisse (17) 19
Figure 7 - ECG d'un patient presentant un infarctus du myocarde avec decalage du segment ST (STEMI), extrait de la revue medicale suisse (18)..... 20
Figure 8 - ECG d'un patient atteint d'hypertrophie ventriculaire gauche, extrait de la revue medicale suisse (19)..... 20
Figure 9 – Images echographiques d'un cœur humain obtenues par echographie transthoracique. (a) Vue apicale, (b) grand axe, (c), petit axe, extrait de la HAL (20)..... 21
Figure 10 – Schema recapitulatif de la pose du diagnostic d'insuffisance, extrait des recommandations de l'ESC de 2021 (9)..... 22
Figure 11 - Representation schematique du systeme Renine-Angiotensine-Aldosterone (SRAA) et de l'action des medicaments inhibiteurs du SRAA, extrait du college national de pharmacologie medicale (23)..... 25
Figure 12 - Mecanisme d'action des anti-aldosterone (tube contourne distal), extrait du College National de pharmacologie medicale (27) 27
Figure 13 - Mecanisme d'action des gliflozines au niveau renal, extrait d'Europe PMC (28,29).. 29
Figure 14 - Mecanisme d'action des diuretiques de l'anse (anse de Henle), extrait du College National de Pharmacologie Medicale (30) 30
Figure 15 - Mecanisme d'action des diuretiques thiazidiques (tube contourne distal), extrait du College National de Pharmacologie Medicale (31) 31
Figure 16 - Mecanisme d'action cellulaire de la digoxine, interpretation du schema extrait de la revue Actualites Pharmaceutiques (21) 32
Figure 17 - Mecanisme d'action de l'ivabradine, extrait de la revue Realites Cardiologiques (34) 33
Figure 18 - Effets de la readaptation cardiaque chez les patients IC, extrait de l'article Readaptation cardiovasculaire et insuffisance cardiaque (76) 55
Figure 19 - Repartition des depenses affectees aux maladies cardio-neurovasculaires en 2017, extrait du rapport de l'Assurance Maladie sur la maitrise des depenses de sante (77) 57
Figure 20 - Repartition en 2019 des depenses de l'AM remboursees : 140 milliards pour le regime general (164 milliards pour l'ensemble des regimes), extrait du rapport de l'Assurance Maladie sur la maitrise des depenses de sante) (78) 58
Figure 21 - Points critiques dans le parcours du patient insuffisant cardiaque extrait du rapport de propositions de l'AM pour ameliorer la qualite du systeme de sante et maitriser les depenses (72) 59
Figure 22 - Representation graphique des effets de l'omecamtiv mecarbil sur les hospitalisations pour IC en fonction de la fraction d'ejection (%), extrait du journal Americain du college de cardiologie (82) 63
Figure 23 - Representation graphique des effets de l'omecamtiv mecarbil sur les deces de cause cardiovasculaire en fonction de la fraction d'ejection (%), extrait du journal Americain du college de cardiologie (82) 64
Figure 24 - Analyse du temps ecoule jusqu'au premier evenement concernant la mortalite toutes causes confondues, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou la consultation en urgence pour aggravation de l'insuffisance cardiaque dans les groupes placebo et empagliflozine, extrait du Journal de l'Association Americaine du cœur (55).. 66
Figure 25 - Representation graphique des resultats de l'etude OSICAT - Delai avant la premiere hospitalisation non planifiee, quelle qu'en soit la cause, ou le deces, quelle qu'en soit la cause, au cours de la periode d'etude de 18 mois. A. Tous les patients confondus ; B. Patients socialement isoles ; C. Classes III ou IV de la NYHA (100) 76

FIGURE 26 - REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU SYSTEME CARDIOMEMS™ HF IMPLANTE DANS UNE ARTERE PULMONAIRE, EXTRAIT DE ABBOTT (101) 77
FIGURE 27 - REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU POSITIONNEMENT DU SYSTEME μCOR™ (PATCH ET CAPTEUR) ET DE SON CHARGEUR, EXTRAIT DE ZOLL® (105) 79
FIGURE 28 - REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'INTERPRETATION DU DOSAGE SU SST2 DANS L'ETUDE ICAME 85

Liste des tableaux

TABLEAU I - SYMPTOMES ET SIGNES DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE, EXTRAIT DES RECOMMANDATIONS DE L'ESC DE 2016 (7) 15
TABLEAU II - TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES INDIQUES CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT D'INSUFFISANCE CARDIAQUE (CLASSE II-IV DE LA NYHA) AVEC FRACTION D'EJECTION REDUITE (FEVG ≤ 40%) (RECOMMANDATIONS ESC 2021) [8] 35
TABLEAU III - TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES A ENVISAGER CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT D'INSUFFISANCE CARDIAQUE (CLASSES II-IV DE LA NYHA) AVEC FRACTION D'EJECTION LEGEREMENT REDUITE (62) 47
TABLEAU IV - TABLEAU RECAPITULATIF DES ETUDES PORTANT SUR L'INSUFFISANCE CARDIAQUE MISES EN PLACE DANS LE SERVICE DE CARDIOLOGIE DU CHU DE MONTPELLIER 61
TABLEAU V - COMPARAISON DES COEFFICIENTS ESTIMES EN FRANCE ET PAR LE MVH (MEASUREMENT AND VALUATION OF HEALTH) (CHEVALIER AND AL, 2011) (93) 72
TABLEAU VI - REPARTITION DES EFFECTIFS EN FONCTION DES GROUPES ET DU NOMBRE D'EI/EIG 12 MOIS APRES LA PRISE EN CHARGE 73
TABLEAU VII - REPARTITION DES EFFECTIFS EN FONCTION DES GROUPES ET DU NOMBRE DE DECES/SURVIE 6 MOIS APRES LA PRISE EN CHARGE 73
TABLEAU VIII - REPARTITION DES EFFECTIFS EN FONCTION DES GROUPES ET DU NOMBRE DE DECES/SURVIE 12 MOIS APRES LA PRISE EN CHARGE 74

LISTE DES ABBREVIATIONS

AM : Assurance Maladie
BNP : Peptide Natriurétique de type B
CEC : Coordinatrice d'Études Cliniques
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CV : Cardiovasculaire
ECG : Électrocardiogramme
EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
EI : Effet(s) Indésirable(s)
EIG : Effet(s) Indésirable(s) Grave(s)
ESC : European Society of Cardiology
ETP : Éducation Thérapeutique
ETT : Échographie Transthoracique
FA : Fibrillation Auriculaire/Atriale
FE : Fraction d'Éjection
FEVG : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche
HTA : Hypertension Artérielle
IC : Insuffisance Cardiaque
ICA : Insuffisance Cardiaque Aiguë
ICC : Insuffisance Cardiaque Chronique
IDM : Infarctus du Myocarde
IEC : Inihibiteur(s) de l'Enzyme de Conversion
LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale
NFS : Numération Formule Sanguine
NT-pro BNP : pro-BNP N-terminal
NYHA : New York Heart Association
PEC : Prise En Charge
PN : Peptide(s) Natriurétique(s)
PRADO : Programme de Retour A DOmicile
RS : Rythme sinusal
SC : Soin Courant
SFC : Société Française de Cardiologie
SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone
SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

INTRODUCTION

La cardiologie est une spécialité médicale qui traite du cœur et des vaisseaux sanguins, en particulier leurs maladies (1). Il s'agit donc d'une spécialité s'intéressant à l'appareil cardiovasculaire, à la prévention ainsi qu'au traitement des anomalies et des maladies qui l'affectent, telles que l'hypertension artérielle (HTA), l'insuffisance cardiaque (IC), les troubles du rythme, l'angine de poitrine, l'athérosclérose (2).

Lors de son fonctionnement normal, le cœur assure l'expulsion du sang dans l'ensemble du corps. Il garantit ainsi l'approvisionnement en oxygène en direction des muscles et des organes. Le cœur est aussi capable de réguler sa fréquence pour moduler le débit sanguin, et gérer les apports de manière optimale. Ainsi, en réponse aux stimuli environnementaux, lors d'un effort par exemple, il peut compenser et ajuster son fonctionnement à la demande. Il est alors fréquent d'observer une augmentation de la fréquence cardiaque et du débit sanguin. *A contrario*, lorsque le cœur est au repos, la fréquence et le débit cardiaque ont tendance à diminuer.

Mais qu'en est-il lorsque le cœur n'est plus en mesure d'agir efficacement ? En cas d'atteinte des vaisseaux ou du muscle cardiaque, le cœur doit fournir davantage d'efforts pour réaliser sa mission. Sur le long terme, celui-ci se fatigue. Moins efficace, le cœur est contraint de s'adapter à ce nouveau mode de fonctionnement. Cela n'est pas sans conséquences et cause alors des modifications physiologiques. A leur tour, ces changements physiologiques, vont provoquer une diminution des capacités du cœur (3). Cet engrenage délétère est à l'origine des complications, et du déclin des patients atteints de pathologies cardiaques.

Parmi la diversité des pathologies cardiovasculaires, l'**insuffisance cardiaque** est un état pathologique au cours duquel le cœur n'est plus capable d'assurer un débit sanguin suffisant pour satisfaire les besoins de l'organisme. Elle s'avère être la conséquence d'un ou plusieurs troubles cardiaques, respiratoires ou vasculaires fréquemment retrouvés chez les personnes âgées (3). Présente chez 2,3% de la population adulte, elle toucherait près de 10% des personnes de plus de 70 ans, soit plus d'un million de personnes. Ainsi, tous les ans, en France, plus de 200 000

personnes sont hospitalisées pour IC et plus de 70 000 décès sont associés à cette pathologie (4,5). Il semble par ailleurs qu'avec l'avancée en âge, la fréquence d'apparition de l'IC augmente. En effet, du fait du vieillissement de la population, on estime que la fréquence de l'IC va augmenter de 25 % tous les quatre ans, dans les années à venir (4).

Dans la mesure où ce syndrome est accompagné de symptômes responsables de la réduction de l'espérance de vie, on peut comprendre l'intérêt des recherches actuelles sur cette pathologie.

L'insuffisance cardiaque est une pathologie cardiovasculaire fréquente, mais quelles sont ses caractéristiques ? Comment la repère-t-on ?

Dans un premier temps, l'IC se manifeste à l'effort. Une fois implantée, ses symptômes sont ressentis au repos (4). Elle peut être aiguë ou chronique, droite ou gauche, systolique ou diastolique.

On parle d'**insuffisance cardiaque aiguë** (ICA) lorsque le cœur devient brutalement incapable d'assurer sa fonction de pompe. En effet, on observe une aggravation rapide des symptômes et signes d'IC. L'ICA peut se manifester sous forme d'infarctus du myocarde (IDM). Dans ce cas-ci, le muscle cardiaque n'est plus assez oxygéné du fait de l'obstruction d'une artère coronaire. L'ICA peut aussi résulter de l'aggravation d'une **insuffisance cardiaque chronique** (ICC), sous forme de décompensation aiguë. Cette dernière apparait plus progressivement et est liée à une baisse d'efficacité des ventricules du cœur. Elle peut donc se manifester aussi bien à droite qu'à gauche. Toutefois, selon l'atteinte, les symptômes observés sont différents (5).

Lorsque le ventricule droit (ventricule chargé de faire circuler le sang veineux dans les poumons) est affecté, il est possible d'observer divers symptômes tels que des œdèmes périphériques, une hypotension artérielle, une augmentation du volume hépatique et une dilatation des veines jugulaires, pour ne citer que les principaux (6).

Le ventricule gauche est responsable de la circulation du sang oxygéné dans l'organisme (7). Il s'agit du ventricule le plus fréquemment affecté. Lorsqu'il dysfonctionne, les symptômes courants sont la dyspnée à l'effort, l'hypoxie, la prise de poids rapide, l'asthénie, les sueurs ou encore des angoisses (7).

On distingue différents types d'IC selon l'altération de la Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche (FEVG). La FEVG correspond au pourcentage d'éjection du sang contenu dans le ventricule gauche lors d'un battement cardiaque (Figure 1). Autrement dit, il s'agit du rapport entre le volume de sang éjecté par le ventricule pendant la systole (c'est-à-dire la contraction du cœur) et le volume de sang total contenu dans le ventricule, multiplié par 100 (8).

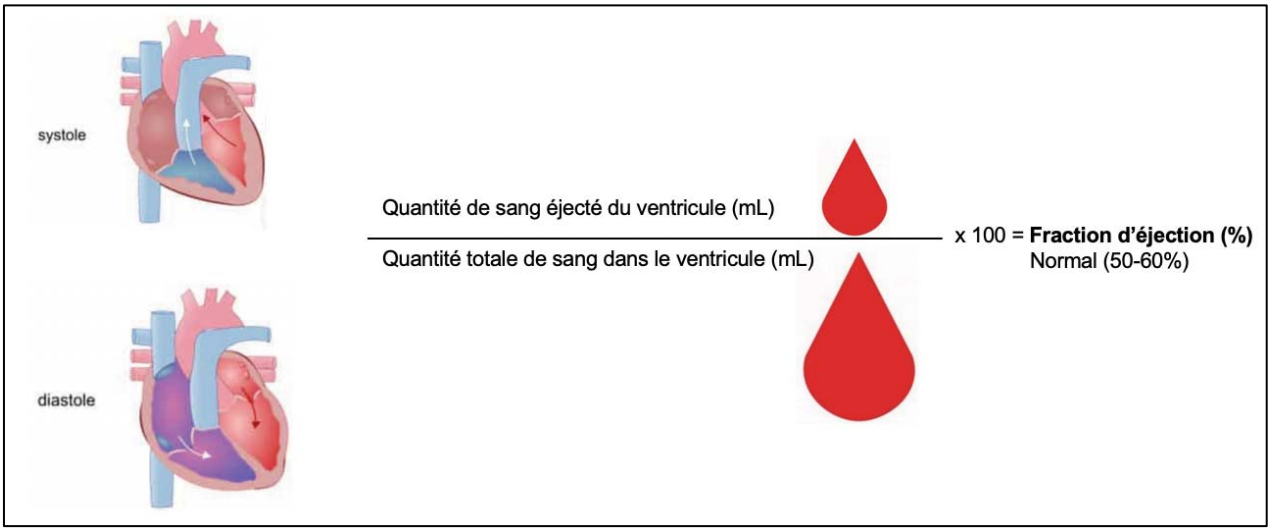


Figure 1 - Représentation schématique de la Fraction d'Éjection Ventriculaire gauche, extrait de la revue Réalités Cardiologiques, dossier : IC à fraction d'éjection préservée (8)

La FEVG est considérée comme normale lorsque sa valeur est de 55 % ou plus. Selon sa valeur, on différencie 3 types d'IC :

- L'IC à fraction d'éjection préservée si FEVG $\geq$ 50%,
- L'IC à fraction d'éjection modérément altérée si 40 < FEVG < 50%,
- L'IC à fraction d'éjection altérée si FEVG $\leq$ 40% (9).

On parle aussi d'**IC diastolique ou de remplissage** lorsque la fraction d'éjection est préservée (FEVG > 40-50%), et d'**IC systolique** lorsque la fraction d'éjection est diminuée voire altérée (FEVG < 40-50%), (3,10).

Dans l'IC diastolique, la rigidification et l'épaississement du muscle cardiaque favorisent la diminution du volume sanguin éjecté dans l'organisme. I*n fine*, cela entraine une diminution de l'oxygène envoyé dans le reste du corps (3). L'IC de remplissage résulte le plus souvent d'une HTA non connue ou non/mal traitée. Du fait de cette pathologie, les parois du cœur sont confrontées à une plus forte pression sanguine, notamment au niveau des artères. Cette augmentation de pression oblige le muscle cardiaque à évacuer de façon plus intensive le sang contenu dans les ventricules pour maintenir un débit cardiaque normal. *In fine*, cela favorise l'épaississement du muscle cardiaque (3).

L'IC systolique est, dans la majeure partie des cas, une insuffisance définie comme ischémique. C'est-à-dire qu'elle est associée à une atteinte des artères coronaires. Dans d'autres cas, si aucune atteinte coronaire n'est observée, elle est peut-être due à un affaiblissement du muscle cardiaque. Dans 90% des cas, la cause est inconnue. On parle alors de cardiomyopathie dilatée ischémique (3).

D'autres classifications plus précises, basées sur l'observation des symptômes existent. L'une d'entre elles, la ***New York Heart Association*** (NYHA) a été élaborée sur la base de l'intensité des symptômes de dyspnée (Figure 2).

Figure 2 - Classification NYHA de l'insuffisance cardiaque, extrait de Novartis (11)

Cette classification se distingue par 4 stades fonctionnels :

- Stade I : asymptomatique, sans limitation de l'activité physique ;
- Stade II : asymptomatique au repos mais dyspnée modérée pour les efforts importants ;
- Stade III : légèrement symptomatique au repos avec dyspnée pour les efforts de la vie quotidienne ;
- Stade IV : symptomatique avec dyspnée au repos s'aggravant au moindre effort (9–11).

Compte tenu de sa prévalence, des symptômes graves et handicapants qui peuvent survenir, l'IC est une pathologie dont la prise en charge évolue constamment.

C'est pourquoi mon intérêt s'est porté dans l'approfondissement de cette thématique. Ce travail s'inscrit dans le cadre de mon Master 2, et de mon parcours industrie-recherche de 6ème année de pharmacie, aux Facultés de Pharmacie de Montpellier et de Nantes. Celui-ci se poursuit au cours de mon alternance dans la cellule de recherche clinique du service de cardiologie, à l'hôpital Arnaud de Villeneuve, au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier, où j'assure le rôle de coordinatrice d'études cliniques (CEC). Le service de cardiologie du CHU de Montpellier est engagé dans la recherche clinique sur l'insuffisance cardiaque. De nombreuses études sont aujourd'hui en cours sur cette pathologie. Le but de celles-ci, est de pouvoir améliorer et optimiser la prise en charge des patients en y intégrant de nouvelles approches d'accompagnement et de nouveaux traitements (médicamenteux ou non).

Cette expérience est encadrée et accompagnée par l'équipe de recherche clinique dont la cheffe de projet est Madame Sonia SOLTANI, ainsi que par l'équipe de cardiologues exerçant au CHU de Montpellier.

Ainsi, cette expérience professionnelle m'a permis de travailler sur une grande partie des études traitant de l'IC. Un grand nombre d'essais cliniques ont été initiés et continuent d'être mis en place dans le but d'améliorer la prise en charge de ces patients. Dès lors, plusieurs questionnements sur les études, le service, mais également le fonctionnement de l'hôpital, ont vu le jour. Une interrogation primordiale

s’impose à mon sens : comment améliorer la prise en charge des patients insuffisants cardiaques dans le milieu hospitalier ?

Au travers de cette thèse, nous aborderons tout d’abord un premier aperçu de la prise en charge standard des patients insuffisants cardiaque à l’hôpital. Cette partie sera l’occasion de développer point par point cet accompagnement, en commençant par l’arrivée du patient à l’hôpital et la pose du diagnostic d’IC. Seront également détaillés les traitements médicamenteux mis en place selon le type d’IC diagnostiqué, et l’organisation de la sortie du patient. Cette sous-partie prendra appui sur des études statistiques relatives aux réhospitalisations et durées de séjours des patients insuffisants cardiaques. Nous conclurons cette première partie par les coûts engendrés par la prise en charge de cette catégorie de patients.

La seconde partie, quant à elle, traitera des moyens qui sont mis ou qui ont été mis en place dans le service de cardiologie afin de favoriser la prise en charge des patients et l’optimiser. Cette présentation se fera notamment au travers de l’analyse de l’activité de recherche clinique de l’hôpital Arnaud de Villeneuve. De nombreuses études cliniques aussi bien industrielles qu’institutionnelles seront étudiées afin de mettre en avant les nouveaux moyens d’accompagnement des patients mis en place dans le service de cardiologie. Dans un premier temps, seront examinées les études médicamenteuses, puis, dans un second temps, les études permettant d’optimiser les traitements par la mise en place de nouveaux moyens de prise en charge. Dans un troisième temps, les dispositifs de suivi à distance développés dans l’IC seront mis en avant. Pour chacune de ces sous-parties, une analyse statistique des résultats sera apportée. Enfin, nous discuterons ces résultats et les analyses qu’il serait intéressant de réaliser afin d’approfondir les recherches.

1) LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS INSUFFISANTS CARDIAQUES A L'HÔPITAL

La prise en charge des patients insuffisants cardiaques se base sur les recommandations fixées par l'***European Society of Cardiology*** (ESC) en 2021. Celle-ci diffère selon les patients, prenant en compte leur âge, leurs antécédents médicaux, leurs traitements concomitants, leurs comorbidités, et leurs facteurs de risques cardiovasculaires (9).

1.1) Le diagnostic : à l'arrivée du patient

A son arrivée aux urgences ou à l'hôpital, le patient présente dans la majeure partie des cas des signes ou symptômes d'IC, et des preuves évidentes d'une dysfonction cardiaque.

Pendant l'entretien avec le médecin, une anamnèse détaillée est réalisée afin de recueillir tous les antécédents du patient, aussi bien personnels que familiaux. Il est important de noter qu'une insuffisance cardiaque chez un patient ne présentant pas d'antécédents cardiaques est rare (9). En effet, le diagnostic d'ICC se pose le plus souvent chez des patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde (IDM), d'hypertension artérielle (HTA), de diabète, de maladies rénales chroniques…(9).

Dans le but d'harmoniser et faciliter le recensement des différents signes et symptômes observés lors d'une insuffisance cardiaque, une classification a été créée par l'ESC. Ceux-ci sont hiérarchisés, des plus typiques au moins typiques, des plus spécifiques au moins spécifiques (Tableau I). Parmi les symptômes les plus typiques nous retrouvons notamment la dyspnée, l'orthopnée (difficulté respiratoire en position allongée), la fatigue et les œdèmes (9).

Les symptômes typiques les plus fréquemment observés dans l'IC, sont un essoufflement, une fatigue constante et un gonflement anormal des chevilles (9).

Tableau I - Symptômes et signes de l'insuffisance cardiaque, extrait des recommandations de l'ESC de 2016 (7)

SYMPTOMES	SIGNES
Typiques	**Plus spécifiques**
Essoufflement Orthopnée Dyspnée nocturne paroxysmale Réduction de la tolérance à l'exercice Fatigue, augmentation du temps de récupération après un exercice physique Gonflement des chevilles	Pression veineuse jugulaire élevée Reflux hépato-jugulaire Troisième bruit cardiaque Impulsion apicale déplacée latéralement
Moins typiques	**Moins spécifiques**
Toux nocturne Sifflement Sensation de ballonnement Perte d'appétit Confusion (majoritairement chez les personnes âgées) Dépression Palpitations Vertige Syncope Bendopnée (essoufflement lorsque l'on se penche en avant)	Prise de poids (> 2 kg/semaine) Perte de poids (dans l'IC avancée) Perte de tissus (cachexie) Murmure cardiaque Œdème périphérique (chevilles, sacrum, scrotum) Crépitation pulmonaire Effusion pleurale Pouls irrégulier Tachycardie Tachypnée Hépatomégalie Ascites Extrémités froides Oligurie

Toutefois, les symptômes précédemment cités ne sont pas toujours rapportés et d'autres symptômes parfois non spécifiques peuvent apparaitre. Ces éléments rendent complexe la différenciation entre une insuffisance cardiaque et une autre pathologie cardiaque (7), d'autant plus lorsque l'on sait que les étiologies de l'IC sont diverses.

Chez certains patients (sujets obèses et patients âgés par exemple), ces signes et symptômes sont plus difficiles à identifier et à interpréter. Il en est de même pour les sujets jeunes, chez qui l'étiologie et les signes cliniques diffèrent des patients plus âgés (9).

Une fois l'anamnèse réalisée d'autres investigations sont à mener afin de poser le diagnostic d'insuffisance cardiaque (9).

Parmi les examens complémentaires figurent une vérification des analyses biologiques. Il est recommandé de doser les peptides natriurétiques (PN) (9). Ces peptides sont secrétés par le cœur lorsque que l'on observe une augmentation de pression ou de volume au niveau cardiaque. Ces peptides sont présents physiologiquement dans l'organisme, à des taux plus faibles que chez des patients insuffisants cardiaques (12).

Les BNP (peptide natriurétique de type B) et NT-pro BNP (pro-BNP N-terminal) sont des formes dégradées retrouvées au niveau circulant (Figure 3) (13). Le dosage de ces deux biomarqueurs participe au diagnostic de l'ICA ou de l'ICC. Il permet également le suivi des patients traités pour ICC (12).

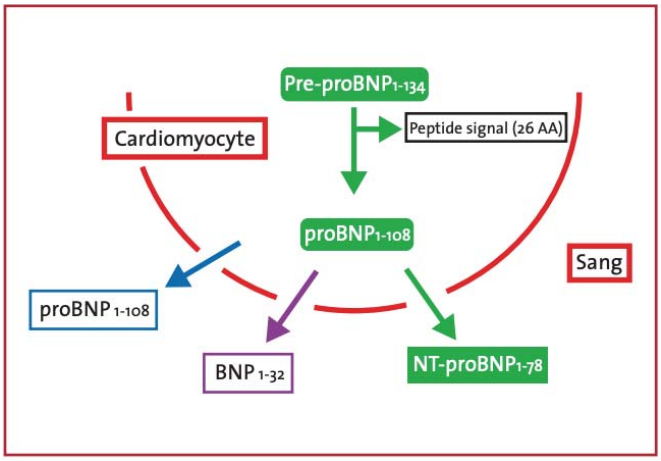


Figure 3 - Biosynthèse du BNP et du NT pro-BNP, extrait de « BNP, NT-pro-BNP : lequel choisir en pratique ? » (14)

Le dosage de ces PN permet d'établir un diagnostic initial et d'identifier les patients pour lesquels il sera nécessaire de réaliser plus d'investigations et/ou d'examens. En effet, lorsque les BNP et NT pro-BNP sont respectivement inférieurs à 100 ng/L et 300 ng/L, on considère que le diagnostic d'insuffisance cardiaque est peu probable (Figure 4). En revanche, on considère qu'à des concentrations supérieures ou égales à 400 ng/L, l'IC est certaine. Il convient de noter que les concentrations de NT-pro-BNP pour établir un diagnostic varient selon l'âge et les comorbidités des patients (Figure 4) (10,14). En effet, pour des patients âgés de moins de 50 ans, l'IC sera probable si le taux de NT-pro BNP mesuré est supérieur à 450 ng/L. Pour des patients âgés entre 50 et 75 ans, l'IC sera possible si l'on dose le NT-pro BNP à des valeurs supérieures à 900 ng/L. Enfin, pour les patients âgés de plus de 75 ans, les taux observés lors d'une IC seront de l'ordre de 1800 ng/L (10).

Toutefois, il existe une zone d'incertitude lorsque le BNP est compris entre 100 et 400 ng/L et le NT pro-BNP compris entre 300 et 1800 ng/L, même en tenant compte des variations liées à l'âge (Figure 4) (10,14).

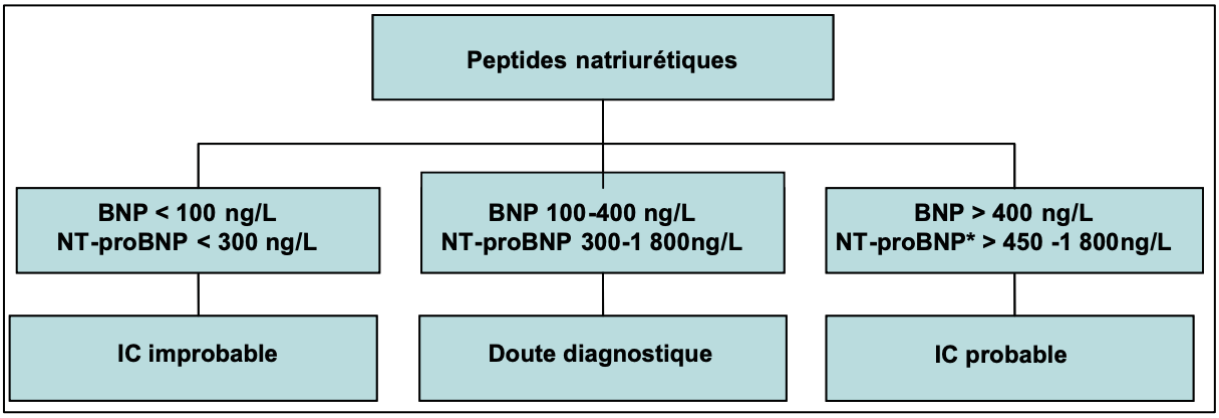


Figure 4 - Diagnostic étiologique d'une insuffisance cardiaque selon les concentrations de peptides natriurétiques, extrait du Guide Parcours de soin de l'insuffisance cardiaque établit par la HAS (10)

Outre l'insuffisance cardiaque, d'autres facteurs peuvent venir influencer les taux de PN circulants comme par exemple l'insuffisance rénale et la fibrillation atriale/auriculaire (FA). Il est à préciser que ces taux peuvent s'avérer très bas chez les patients obèses (7). Autrement dit, la valeur des PN est impactée à la baisse chez les patients en excès de poids et souffrant d'IC. Ces paramètres sont donc à prendre en compte lors de l'établissement du diagnostic initial.

Dans la même famille des peptides natriurétiques, nous retrouvons un nouveau type de biomarqueur (marqueur/indicateur biologique) le ST2. Son dosage tient compte de l'inflammation, la fibrose et du stress cardiaque. Le ST2 est un récepteur à l'interleukine, que l'on retrouve sous deux formes : une forme transmembranaire (ST2L) exprimée à la surface des cardiomyocytes et des fibroblastes, ainsi qu'une forme soluble sécrétée par les cellules endothéliales (sST2) (15).

Il a été démontré que la fixation de l'interleukine-33 (IL-33) sur son récepteur permettait de prévenir l'hypertrophie, la fibrose et l'apoptose, dans des conditions physiologiques, des cardiomyocytes et des fibroblastes (15).

A contrario dans un cas physiopathologique, le sST2 augmente et empêche l'action normale de l'IL-33 sur le ST2L (15). Autrement dit, plus les taux sST2 sont faibles plus les éléments mis en place pour lutter contre l'insuffisance cardiaque sont efficaces.

Ce biomarqueur est actuellement à l'essai, dans certains hôpitaux français, afin de démontrer ses bienfaits dans l'optimisation des traitements médicamenteux des patients insuffisants cardiaques (étude ICAME : Évaluation médico-économique de l'adaptation thérapeutique guidée par le biomarqueur Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 (sST-2)). Cette étude déployée par le CHU de Montpellier sera détaillée dans la seconde partie de cet écrit.

D'autres investigations biologiques peuvent également être réalisées : l'urée sérique et les électrolytes, la créatinine, une numération formule sanguine (NFS), les enzymes hépatiques et thyroïdiennes. Ces examens sont recommandés dans le but de différencier l'IC d'autres affections cardiaques, de fournir des informations pronostiques, et d'orienter un éventuel traitement médicamenteux (9).

En parallèle des examens biologiques, des examens cardiologiques sont également à effectuer. A ce propos, l'électrocardiogramme (ECG) est l'outil d'exploration standard. Bien qu'il soit peu spécifique à l'IC, il permet de donner des informations sur l'étiologie, mais aussi sur la conduite médicamenteuse à adopter (7). Un électrocardiogramme est jugé comme « normal » si le patient est en rythme sinusal (RS) (Figure 5). C'est-à-dire que chaque complexe QRS est précédé d'une onde P et inversement, chaque onde P précède un complexe QRS, les ondes P sont positives, et le complexe QRS a une durée inférieure à 100 ms.

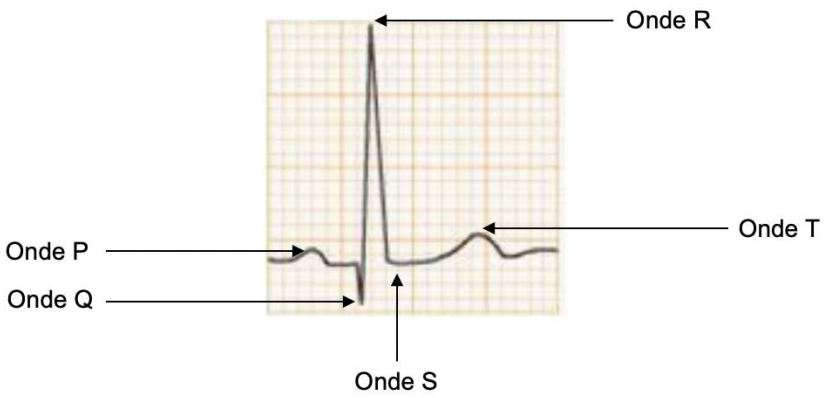


Figure 5 - ECG d'un patient en rythme sinusal, extrait de la revue médicale suisse (16)

L'ECG permet par ailleurs d'éliminer d'autres pathologies suspectées durant l'anamnèse et de révéler des troubles du rythme éventuels, tels que :

- La **fibrillation atriale ou auriculaire** (FA) (Figure 6) (9). Chez un patient qui fibrille, on observe, comparativement à un ECG normal (Figure 5), que les ondes P ne sont plus ou presque plus visibles,

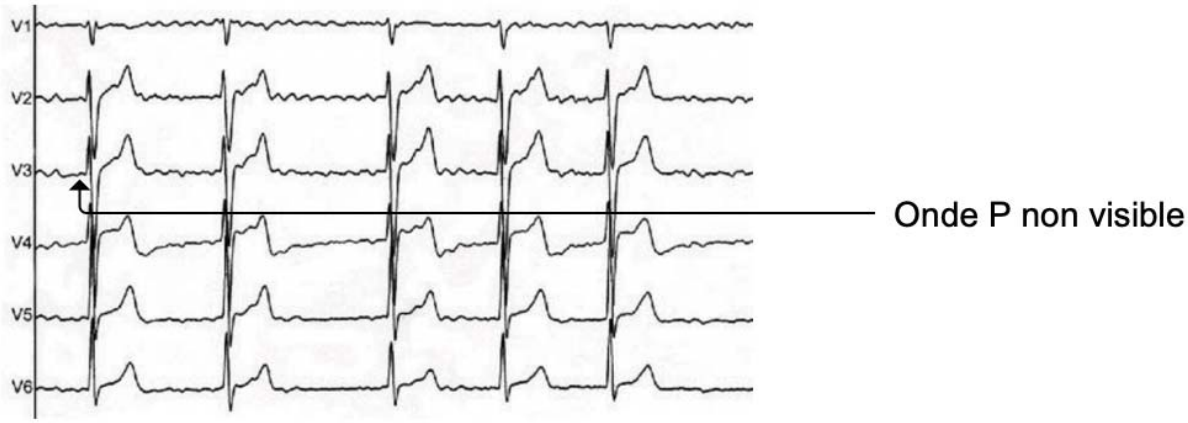


Figure 6 - ECG d'un patient en flutter/fibrillation auriculaire, extrait de la revue médicale suisse (17)

- **L'onde Q de nécrose** (9), qui survient au cours d'un syndrome coronarien aigu avec un sus-décalage du segment ST (Figure 7) (18),

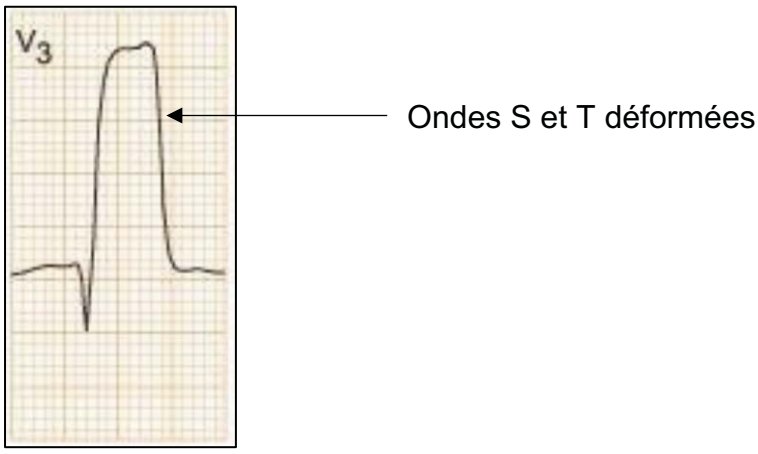


Figure 7 - ECG d'un patient présentant un infarctus du myocarde avec décalage du segment ST (STEMI), extrait de la revue médicale suisse (18)

- **L'hypertrophie ventriculaire gauche** (Figure 8) (9). Comparativement à la figure 5, on remarque que l'onde T est négative et très accentuée (19).

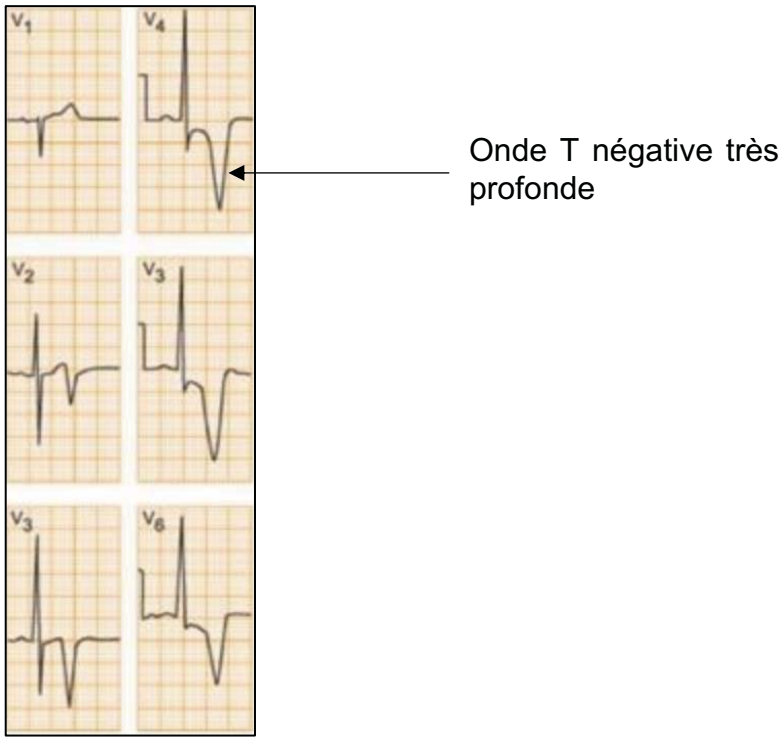


Figure 8 - ECG d'un patient atteint d'hypertrophie ventriculaire gauche, extrait de la revue médicale suisse (19)

- Le **complexe QRS élargi** (9). Les patients qui présentent ce trouble rythmique, se retrouvent avec une durée du complexe QRS > 120 ms.

Il s'agit d'autant de facteurs pronostiques qui augmentent la probabilité de diagnostic de l'IC. C'est pourquoi l'ECG reste un outil indispensable et qu'il est effectué dès le début de la prise en charge (PEC).

Dans un second temps, une échographie transthoracique (ETT) est nécessaire pour obtenir des informations immédiates sur les volumes des cavités, les fonctions systoliques et diastoliques des ventricules ou l'épaisseur des parois notamment (Figure 9).

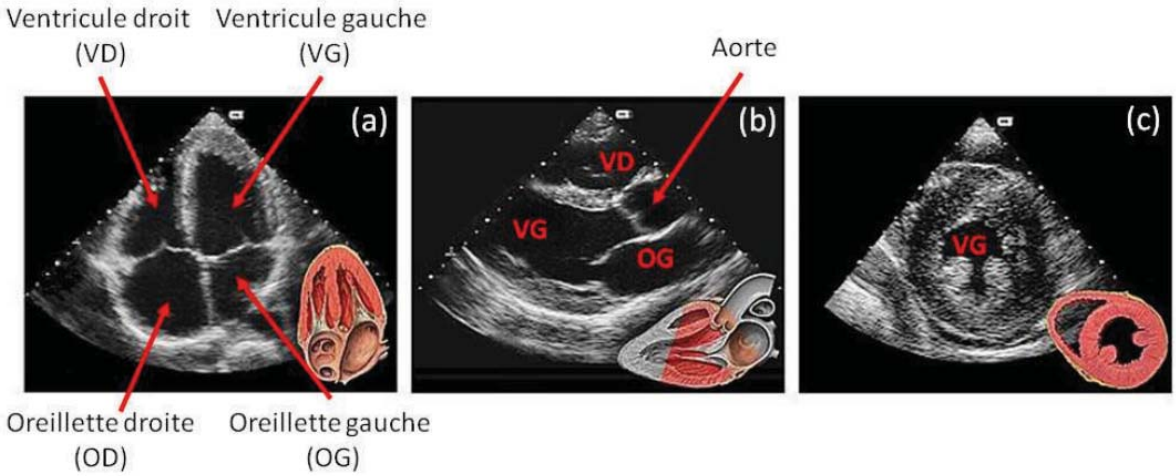


Figure 9 – Images échographiques d'un cœur humain obtenues par échographie transthoracique. (a) Vue apicale, (b) grand axe, (c), petit axe, extrait de la HAL (20)

Cet examen d'imagerie, permet d'obtenir en temps réel une visualisation complète du myocarde, et d'identifier les différentes zones d'un cœur humain, telles que les ventricules gauche et droit, les oreillettes droite et gauche (Figure 9, (a)), et parfois même l'aorte (Figure 9, (b)).

En échographie, la vue apicale (Figure 9, (a)) permet à l'examinateur de caractériser la fraction d'éjection du patient. Cela se fait par une évaluation des volumes ventriculaires systoliques (éjection du sang par les ventricules) et diastoliques (remplissage des ventricules de sang) (20).

Ces informations sont essentielles pour établir le diagnostic d'insuffisance cardiaque et déterminer le traitement approprié (7).

Ce sont ces renseignements, fournis par une évaluation clinique minutieuse et les examens mentionnés ci-dessus qui permettent d'établir un diagnostic initial et un plan de traitement chez la plupart des patients insuffisants cardiaques (Figure 10) (9).

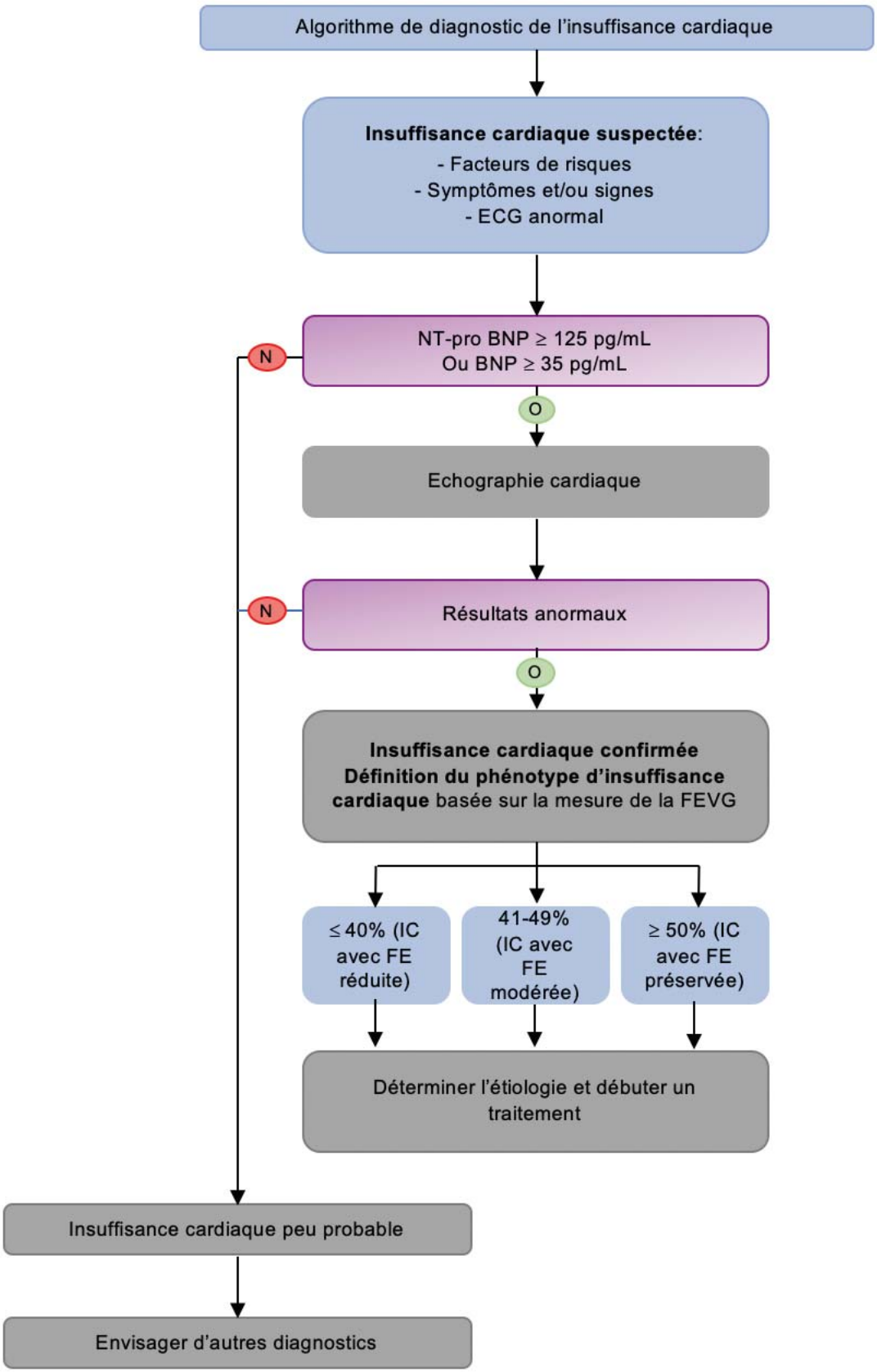


Figure 10 – Schéma récapitulatif de la pose du diagnostic d'insuffisance, extrait des recommandations de l'ESC de 2021 (9)

1.2) Prise en charge médicamenteuse du patient insuffisant cardiaque

Une fois le diagnostic d'insuffisance cardiaque établi, le cardiologue doit mettre en place un traitement médicamenteux, ou réadapter celui déjà prescrit. Le praticien veille à l'escalade des doses, c'est-à-dire à augmenter progressivement les quantités dans le but de trouver la posologie optimale (7), à savoir, la dose à laquelle le traitement est le plus efficace, avec le moins d'effets secondaires sur le patient.

Aussi, le suivi pharmacologique répond à trois objectifs fondamentaux. Le premier est de réduire la mortalité, le second est de prévenir la récurrence des hospitalisations suite à une aggravation de l'IC, et le dernier est d'améliorer le statut clinique et les capacités fonctionnelles des patients.

Dans les faits, le choix des traitements obéit aux manifestations cliniques et/ou physiques observées chez les patients.

Pour assurer une efficacité de la prise en charge, l'ESC a établi des recommandations sur l'usage de certains traitements selon le type d'IC diagnostiqué, basées sur le pourcentage de FEVG du patient :

- L'IC avec FE réduite ou IC systolique (< 40%),
- L'IC avec FE modérément réduite (41% < FE < 49%),
- Et l'IC à FE préservée (> 50%).

C'est pourquoi selon les signes et symptômes constatés, tel que l'altération de la fraction d'éjection (FE) déterminée grâce à l'ETT, certaines classes thérapeutiques sont utilisées en première intention par rapport à d'autres (9,21). Le choix de la classe pharmacologique à employer est donc primordial. (Pour rappel, une classe pharmacologique désigne en ensemble de médicaments classés selon une classe thérapeutique). Les antalgiques, les anti-inflammatoires, les médicaments utilisés en immunologie, en cardiologie ou en psychiatrie sont des familles thérapeutiques répandues. Ainsi, pour chacune de ces catégories, se distinguent des classes pharmacologiques (22). Dans le domaine de la cardiologie, les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les sartans et les diurétiques sont les classes les plus couramment utilisées.

Intéressons-nous maintenant aux différentes classes de médicaments utilisées dans la prise en charge de cette pathologie cardiaque, ainsi qu'à leur mécanisme d'action.

a) Classes pharmacologiques prescrites dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque

a.1) Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les sartans ou ARA-II

Les IEC ou les sartans font partie des médicaments utilisés en première intention dans le traitement de l'IC. Ils figurent généralement sur toutes les prescriptions médicamenteuses des patients atteints de cette pathologie (7).

En termes de mécanisme d'action, ces deux classes thérapeutiques sont relativement similaires. Ces deux catégories de médicaments agissent sur le même système : le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA) opérant au niveau rénal. En effet, ce dispositif joue un rôle clé dans la physiologie et la physiopathologie cardiovasculaire et rénale.
Dans son fonctionnement normal, la rénine (produite dans le glomérule rénal) transforme l'angiotensinogène en angiotensine I. Par la suite, l'enzyme de conversion dégrade l'angiotensine I, précédemment synthétisée, en angiotensine II, dont l'objectif est la fixation sur des récepteurs spécifiques : AT1 et AT2. Ce faisant, l'angiotensine II favorise la sécrétion d'aldostérone dans les glandes surrénales. L'aldostérone quant à elle, permet d'augmenter la réabsorption du Na^+ au niveau tubulaire et ainsi de stimuler le système sympathique entrainant alors une augmentation de la tension artérielle, et de la rétention hydrique et sodique (Figure 11) (21,23).

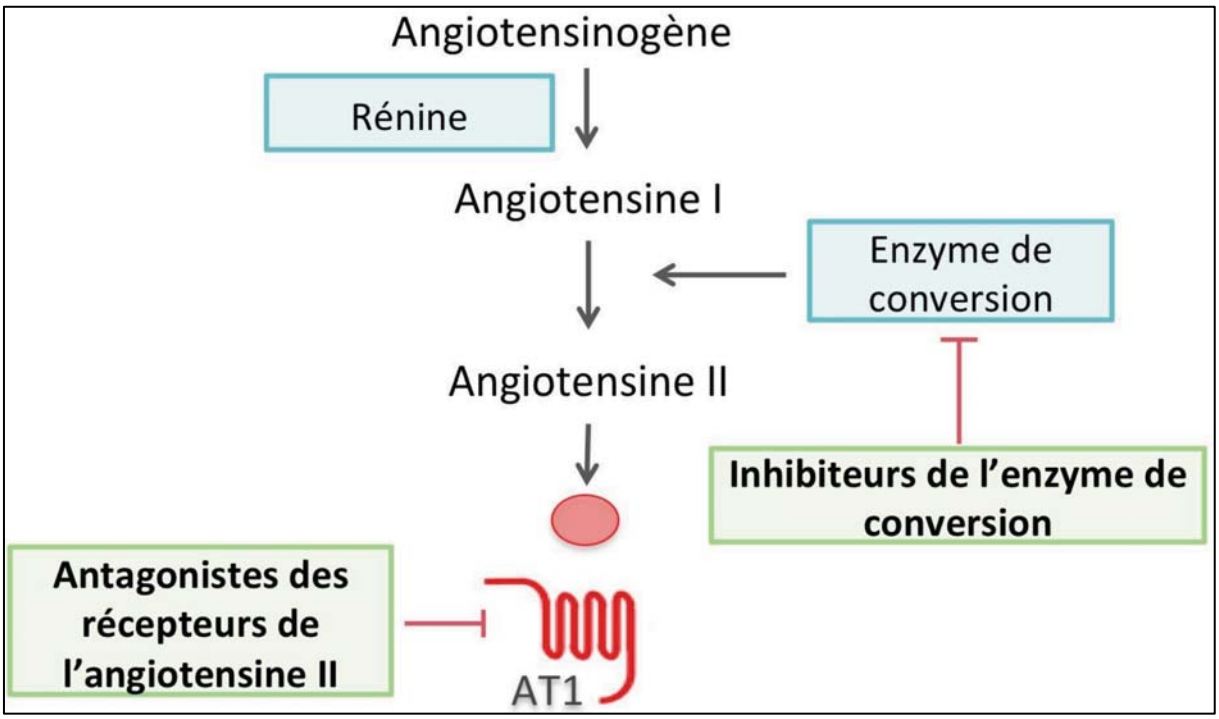


Figure 11 - Représentation schématique du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA) et de l'action des médicaments inhibiteurs du SRAA, extrait du collège national de pharmacologie médicale (23)

Par leur action inhibitrice les IEC et les sartans (empêchent la fixation de l'angiotensine II sur ses récepteurs) soulagent le cœur en entrainant une diminution de l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II sur les artérioles et une réduction de la rétention sodique provoquée par l'aldostérone.

Plus encore, ils sont en mesure de bloquer les effets directs de l'aldostérone et de l'angiotensine sur le myocarde en limitant le remodelage cellulaire du ventricule gauche. En effet, lors d'une atteinte cardiaque, ce changement physiologique est la conséquence de la fibrose des zones atteintes et de l'hypertrophie des myocytes. En régulant ce remodelage les IEC et les ARA-II améliorent la qualité de vie des patients souffrant d'IC tout en réduisant la mortalité et la morbidité (9,21,23).

a.2) Les bêtabloquants

Les bêtabloquants, famille hétérogène de molécules antagonistes compétitives des récepteurs bêta-adrénergiques, sont contre-indiqués chez les patients avec une IC non contrôlée par un traitement spécifique (9). L'introduction d'un bêtabloquant ne peut donc se faire que chez un patient stable cliniquement.

Cette classe de médicaments agit sur les récepteurs bêta-adrénergiques présents dans plusieurs tissus et organes de l'organisme. Les bêtabloquants inhibent les effets arythmogènes de la stimulation béta-adrénergique en réduisant la survenue de troubles rythmiques cardiaques. De plus, par leur action inhibitrice au niveau des récepteurs juxta-glomérulaires, les bêtabloquants provoquent une réduction des concentrations de rénine, d'angiotensine II et d'aldostérone (24). Les bêtabloquants s'attaquent donc aux symptômes de l'IC.

Il a été démontré que cette classe thérapeutique provoque une baisse de la mortalité et de la morbidité chez les patients symptomatiques déjà traités par un IEC et/ou un diurétique. Toutefois cette théorie n'a pas pu être testée chez les patients en décompensation cardiaque car les bêtabloquants ont un effet inotrope négatif, c'est-à-dire qu'ils diminuent la contractilité myocardique. Par définition, une décompensation cardiaque se produit lorsque les mécanismes mis en place par l'organisme pour compenser l'IC ne fonctionnent plus. Autrement dit, le cœur n'est plus en mesure de se contracter suffisamment pour assurer les besoins de l'organisme. L'ajout d'un bêtabloquant au cours de cette phase de décompensation aurait pour effet d'amplifier le manque de contractilité des cellules musculaires du myocarde (21).

Finalement, les bêtabloquants sont plutôt recommandés chez des patients insuffisants cardiaques en post-IDM et qui présentent une atteinte de leur fonction ventriculaire systolique gauche. De cette façon, ils aident à réduire le risque de décès (7).

A noter que, parmi les 16 bêtabloquants commercialisés en France, seulement 4 sont utilisés dans le traitement de l'IC : le bisoprolol, le nébivolol, le carvédilol et le métoprolol. Il s'agit, par ailleurs, de la catégorie de médicaments la plus prescrite en France (25).

a.3) Les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes

Dans cette catégorie de médicaments nous retrouvons deux molécules majeures : la spironolactone et l'éplérénone. Ces deux molécules viennent bloquer les récepteurs liant l'aldostérone et, avec différents degrés d'affinités, d'autres hormones stéroïdes, comme par exemple les corticostéroïdes ou les androgènes (7,9). L'éplérénone est

plus spécifique des récepteurs à l'aldostérone. C'est-à-dire qu'elle se fixe plus aisément sur les récepteurs que la spironolactone. Cette dernière, s'avère non spécifique du récepteur aux minéralocorticoïdes. Sur le long terme, l'interaction avec des récepteurs aux androgènes et à la progestérone peut être la cause de gynécomasties (prolifération bénigne de graisse ou des glandes mammaires chez l'homme).

Mais quel est le mode d'action de ces deux molécules ? Dans les faits, la spironolactone et l'éplérénone empêchent la fixation de l'aldostérone sur son récepteur, au niveau du tube contourné distal, dans le rein. Par un mécanisme transcriptionnel, ces composés induisent une diminution de l'expression membranaire de l'échangeur Na^+. Du fait de la baisse d'expression de cet échangeur, la concentration en sodium intracellulaire faiblit et modifie le fonctionnement de la pompe Na^+/K^+ ATPase (Figure 12). A terme, l'éplérénone et la spironolactone amoindrissent la réabsorption du sodium et l'excrétion de potassium (21). Les concentrations de potassium sérique augmentent alors, et provoquent une hyperkaliémie : une augmentation de la concentration en potassium dans le sang est observée (26).

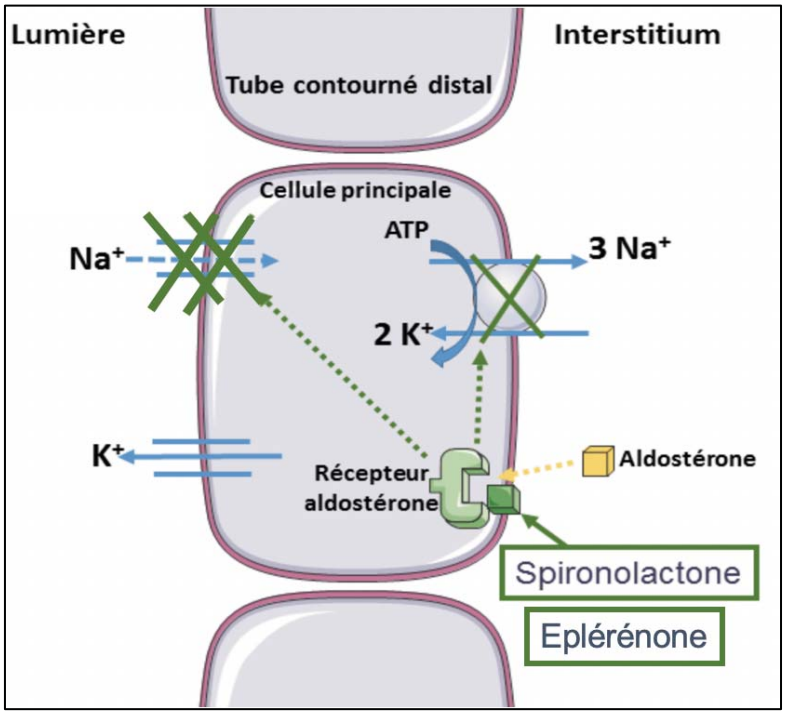


Figure 12 - Mécanisme d'action des anti-aldostérone (tube contourné distal), extrait du Collège National de pharmacologie médicale (27)

Il est important de noter que des précautions particulières seront à prendre chez les patients atteints d'insuffisance rénale (les reins ayant plus de difficultés à éliminer le potassium en quantité suffisante) et ceux ayant une concentration sérique en potassium supérieure à 5,0 mmol/L (9).

a.4) L'Entresto® (Association Sacubitril + Valsartan)

Cette association d'un inhibiteur de la néprilysine (sacubitril) et d'un ARA-II (valsartan) est une alternative récente aux IEC (7).

La néprilysine est une enzyme hydrolysante. Elle permet d'inactiver divers peptides dont les peptides natriurétiques. Ainsi, l'inhibition de cette enzyme au niveau plasmatique empêche la dégradation des peptides natriurétiques. Puisqu'ils ne sont pas dégradés, leur concentration dans le plasma est augmentée (21) favorisant plusieurs processus physiologiques :

- La diurèse (excrétion d'urine),
- La natriurèse (présence de sodium dans les urines),
- La relaxation du myocarde,
- L'anti-remodelage.

L'accumulation de peptides permet également l'inhibition de la sécrétion de rénine et d'aldostérone. Comme exposé précédemment, cette action inhibitrice favorise une diminution de l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II sur les artérioles et une réduction du remodelage des cardiomyocytes. Il faut préciser que ces effets sont potentialisés grâce à l'association au valsartan dont le mécanisme d'action est décrit partie a.1 (7).

a.5) Inhibiteurs du co-transporteur 2 sodium/glucose (SGLT2)

Le transporteur SGLT2 est le principal transporteur chargé de la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire vers la circulation sanguine. Il s'exprime de manière sélective au niveau des reins. En réduisant la réabsorption du glucose, et en favorisant son excrétion urinaire, la dapagliflozine ou l'empagliflozine améliorent la glycémie à jeun et postprandiale (Figure 13).

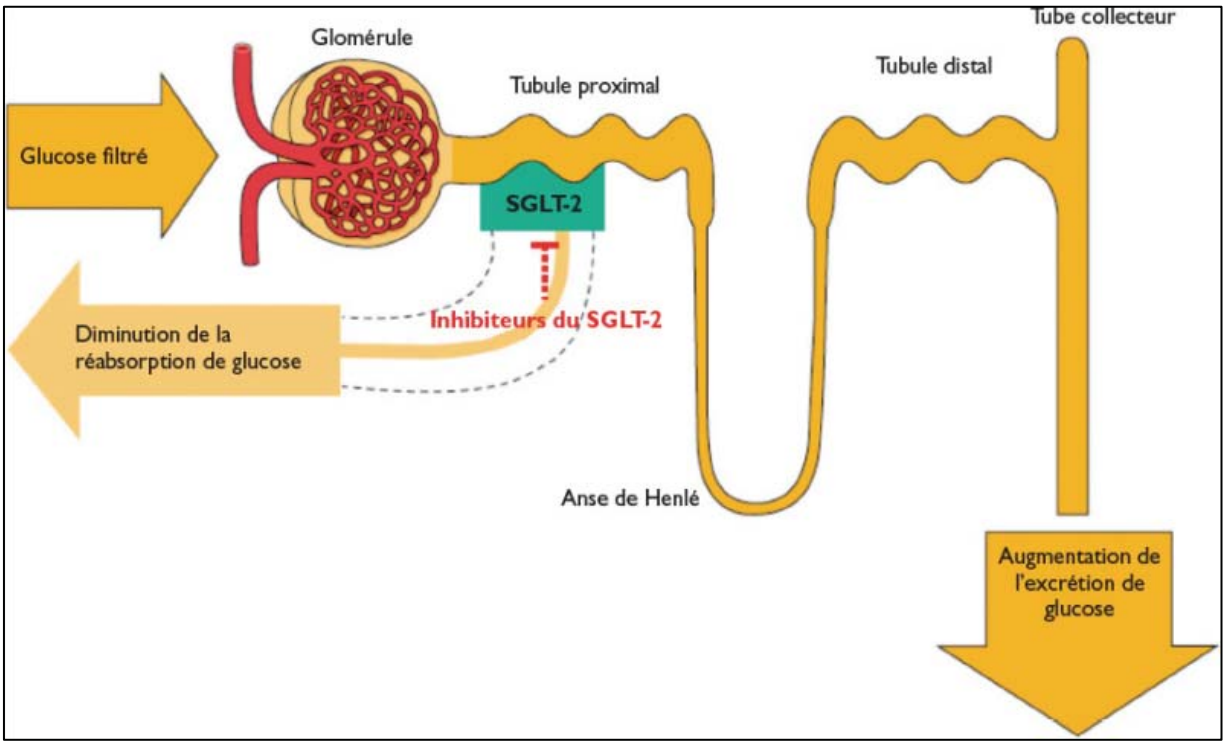


Figure 13 - Mécanisme d'action des gliflozines au niveau rénal, extrait de la Revue Médicale Suisse (28)

De par leur mécanisme d'action, ces deux molécules de la famille des gliflozines ont également montré des effets bénéfiques dans la prise en charge de l'IC. En effet, en augmentant l'excrétion urinaire de glucose, celles-ci favorisent la perte calorique et la réduction pondérale permettant ainsi d'améliorer l'équilibre glycémique. De plus, ces « gliflozines » impactent la diurèse osmotique en favorisant la diminution de la pression artérielle systolique.

a.6) Les diurétiques

Les diurétiques sont des médicaments entrainant une augmentation de la sécrétion urinaire. Ils peuvent être utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque ou encore certains œdèmes entre autres exemples (7).

Parmi eux, les diurétiques de l'anse (ex : furosémide) et les thiazidiques (ex : hydrochlorothiazide) sont régulièrement employés. Bien qu'ils aient deux mécanismes d'action différents, ils engendrent des effets similaires dans la prise en charge de l'IC.

Les diurétiques de l'anse agissent au niveau de l'anse de Henlé en bloquant le transporteur $Na^+/K^+/2Cl^-$ (Figure 14).

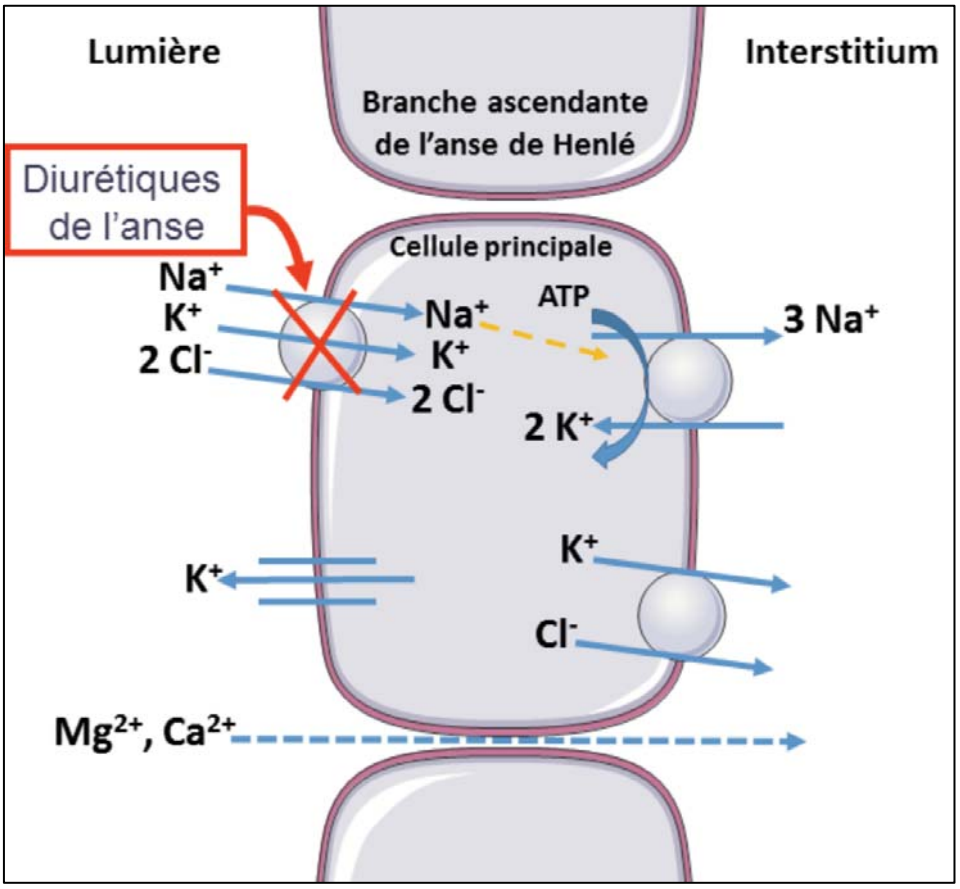


Figure 14 - Mécanisme d'action des diurétiques de l'anse (anse de Henlé), extrait du Collège National de Pharmacologie Médicale (28)

Quant aux diurétiques thiazidiques, ils interviennent au niveau du tube contourné distal en bloquant le transporteur Na^+/Cl^- (Figure 15) (21).

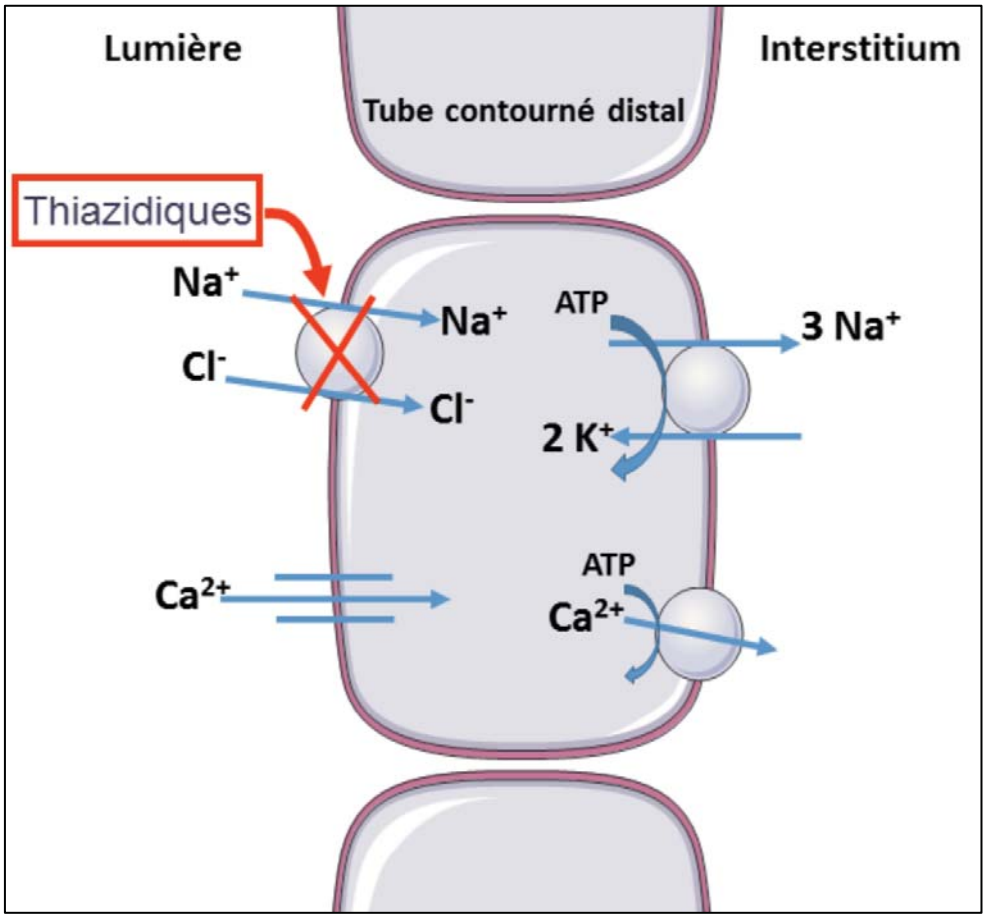


Figure 15 - Mécanisme d'action des diurétiques thiazidiques (tube contourné distal), extrait du Collège National de Pharmacologie Médicale (29)

Ces deux processus biologiques engendrent, par diminution de la réabsorption de sodium au niveau rénal, un effet hypokaliémiant (21). Ces mécanismes contribuent donc à modérer les signes et symptômes de l'IC, plus particulièrement chez les patients avec une IC avec FE réduite. Toutefois, aucune étude n'a démontré leur rôle dans la diminution de la mortalité et de la morbidité.

a.7) La digoxine

La digoxine est un glycoside cardiotonique extrait de la digitale laineuse, une plante herbacée, dont les propriétés sont également utilisées en phytothérapie. La digoxine a pour capacité d'inhiber le fonctionnement de la protéine Na^+/K^+ ATPase membranaire (Figure 16).

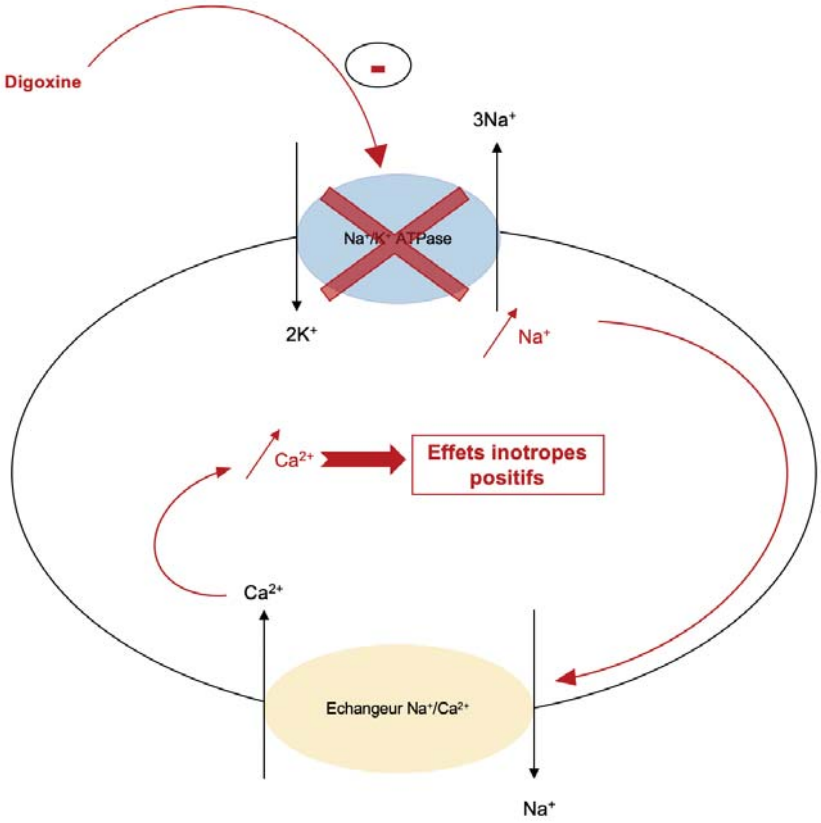


Figure 16 - Mécanisme d'action cellulaire de la digoxine, interprétation du schéma extrait de la revue Actualités Pharmaceutiques (21)

De fait, la digoxine bloque la recapture de potassium, et de manière indirecte, accroit la concentration intracellulaire de calcium (Figure 16). Une importante quantité de calcium dans la cellule favorise la contractilité myocardique. La digoxine a donc des effets dits inotropes positifs, et trouve une utilité dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Elle est souvent employée chez les patients en rythme sinusal (RS) dont le rythme cardiaque est normal selon l'ECG. Le but est alors de réduire le risque d'hospitalisation. Elle pourrait également s'avérer bénéfique chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire, puisqu'elle contribue au ralentissement de la fréquence cardiaque (21). Toutefois, ses effets n'ont pas encore été totalement étudiés (9).

Il est néanmoins important de préciser que la digoxine possède une marge thérapeutique étroite : la concentration efficace en principe actif est très proche de la concentration dite toxique. Une faible variation du dosage de ce glycoside peut favoriser l'apparition d'évènements indésirables (30). Parmi eux, on retrouve des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements), une hyperexcitabilité ventriculaire (troubles du rythme cardiaque, à type d'extrasystoles) et des troubles de la vision, pour ne citer que les principaux (31).

a.8) Inhibiteur du canal I_f (Ivabradine)

Le canal I_f est un canal sodique localisé au niveau du nœud sinusal, plus précisément dans les cellules sinusales dites « *pace maker* ». Ces cellules ont un rôle de régulation et de modulation du rythme cardiaque. Suite à une hyperpolarisation, le canal If, permet de faire rentrer le sodium dans la cellule, ce qui va alors favoriser une tachycardie, c'est-à-dire une augmentation du rythme cardiaque. Il est toutefois possible d'agir sur le fonctionnement normal de ce canal.

L'ivabradine, molécule inhibitrice, va venir se placer dans le canal I_f et ainsi bloquer le passage transmembranaire du Na^+. Par la réduction du taux de sodium intracellulaire, l'ivabradine permet d'allonger la diastole (période au cours de laquelle le cœur se relâche après s'être contracté), de diminuer la fréquence cardiaque et ainsi de baisser la consommation d'oxygène à long terme (21) (Figure 17).

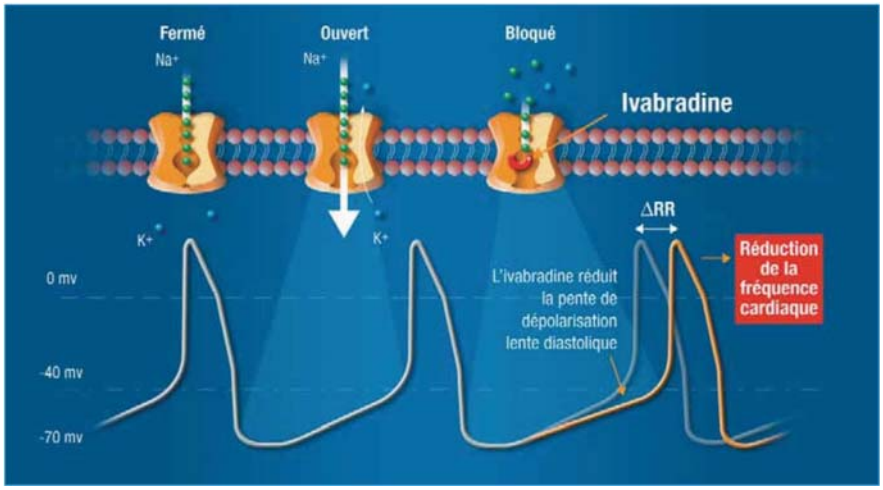


Figure 17 - Mécanisme d'action de l'ivabradine, extrait de la revue Réalités Cardiologiques (32)

a.9) Association hydralazine et dinitrate d'isosorbide

L'hydralazine est une molécule de la classe des hydrazinophtalazines. Elle agit principalement comme vasodilatateur artériel. Ce principe actif réduit de façon directe la résistance vasculaire périphérique de par son effet relaxant sur les cellules musculaires lisses vasculaires.

Bien que faiblement documenté, il semblerait que son mécanisme d'action soit associé à l'homéostasie du calcium intracellulaire. Elle jouerait un rôle dans la stabilisation du taux de calcium à l'intérieur de la cellule. Plus précisément, l'hydralazine empêcherait

la libération de calcium induite par l'inositol trisphosphate (IP3), situé au niveau du réticulum sarcoplasmique des cellules musculaires lisses, et inhiberait la phosphorylation de la myosine dans le muscle lisse artériel. Ce mécanisme provoquerait *in fine* une augmentation du retour veineux et du débit cardiaque. Toutefois, la stimulation inhabituelle du système nerveux sympathique n'est pas sans risque, et peut causer une tachycardie (33).

Le dinitrate d'isosorbide, quant à lui, est un composé organique de la famille des esters de nitrate. Ce dérivé nitré est utilisé comme vasodilatateur, principalement au niveau des veines. Il favorise la diminution du tonus veineux, et donc de l'afflux veineux. Grâce à ce mécanisme d'action, les dérivés nitrés sont utilisés pour traiter notamment l'insuffisance cardiaque, l'angine de poitrine ou bien l'œdème aigu du poumon (34). Le dinitrate d'isosorbide améliorerait également la capacité d'exercice en réduisant la pression capillaire pulmonaire dès la première dose. Il exercerait également un effet relaxant direct sur les muscles lisses vasculaires et une dilatation des vaisseaux coronaires. L'apport en oxygène serait, par conséquent, plus important (34–36).
Il est à noter que cette amélioration n'est pas apparente à court terme mais se manifeste après une administration prolongée de nitrate. Les effets bénéfiques de cet ester nitré ne se manifestent qu'après une longue période de prise (35,36).

Toutes ces classes de médicaments font donc partie intégrante de la prise en charge thérapeutique de l'IC aussi bien aiguë que chronique. Les recommandations établies par l'ESC permettent ensuite d'affiner la prescription des molécules en fonction du type d'IC. Par conséquent, l'altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche va s'avérer être un critère fondamental, puisqu'elle va déterminer les médicaments à utiliser prioritairement tout en évitant les contre-indications éventuelles.

b) Prise en charge médicamenteuse de l'IC avec FE réduite (< 40%)

Dans l'IC à FE réduite, le traitement médicamenteux est la base de la prise en charge. En effet, les patients atteints présentent souvent plus de signes et de symptômes à mêmes d'être traités pharmacologiquement (9,21).

Comme il existe différents types de classes pharmacologiques, de nombreux essais cliniques ont concouru à prioriser certains traitements par rapport à d'autres. Ces résultats ont ainsi permis à l'ESC d'établir ses recommandations thérapeutiques pour l'IC à FE réduite (Tableau II).

Tableau II - Traitements pharmacologiques indiqués chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque (classe II-IV de la NYHA) avec fraction d'éjection réduite (FEVG ≤ 40%) (Recommandations ESC 2021) (9)

Recommandations	**Classe**[1]	**Niveau**[2]
Un inhibiteur de l'enzyme de conversion est recommandé dans les IC avec FE réduite pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC et de décès.	**I**	**A**
Un bêtabloquant est recommandé chez les patients avec une IC à FE réduite stable pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC et de décès.	**I**	**A**
Un antagoniste de l'aldostérone est recommandé chez les patients avec IC à FE réduite afin de réduire le risque d'hospitalisations pour IC et de décès.	**I**	**A**
La dapagliflozine ou l'empagliflozine sont recommandées chez les patients avec une IC à FE réduite afin de réduire le nombre d'hospitalisations pour IC et de décès.	**I**	**A**
L'association sacubitril/valsartan est recommandée en remplacement des IEC chez les patients avec une IC à FE réduite afin de réduire le nombre d'hospitalisations pour IC et de décès.	**I**	**B**

[1] Classe de recommandation, cf Annexe 1
[2] Niveau de preuve, cf Annexe 2

Ce tableau regroupe les 5 classes pharmacologiques utilisées en première intention dans le traitement de l'IC à FE réduite. Chacune de ces recommandations est établie selon un niveau de preuve élevé. De nombreux essais cliniques ou méta-analyses ont contribués à statuer sur l'efficacité de ces traitements dans la prise en charge de ce type d'IC.

b.1) Les IEC et ARA-II

Les IEC, de par leur mécanisme d'action, ont été la première classe de médicaments à montrer une baisse de la mortalité et de la morbidité chez les patients avec une IC à FE réduite. Ils ont aussi prouvé une réduction des symptômes.

Au cours de ces dernières années, des essais ciblant les ARA-II ont permis de faire évoluer leur utilisation. Ils ne sont désormais recommandés que chez les patients ayant des intolérances aux IEC et/ou aux anti-aldostérone (9).

L'étude Val-HeFT[3] (essai randomisé de l'inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine : Valsartan dans l'ICC) cherchait à démontrer que la prise de valsartan favorisait la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients insuffisants cardiaques chroniques (9,37).

5010 patients souffrant d'insuffisance cardiaque de classe II, III ou IV selon la NYHA et avec une FE inférieure à 40%, ont ainsi été randomisés pour recevoir, soit 160 mg de valsartan, soit un placebo deux fois par jour (37).

Au terme de cette étude en 2001, il a été établi que le valsartan entrainait des améliorations significatives de la classe NYHA, de la fraction d'éjection, des signes et symptômes de l'IC et de la qualité de vie par rapport au placebo. Toutefois, l'analyse *post hoc* témoigne qu'au sein de l'association IEC/valsartan ou bêtabloquant/valsartan, le valsartan n'a un effet favorable que si les patients ne reçoivent aucun ou un seul des médicaments. Plus encore, le valsartan présente même un effet négatif chez les patients recevant les deux types de médicament (37,38).

[3] Étude Val-HeFT : essai randomisé de phase III, contrôlé par placebo, en double aveugle et en bras parallèles.

En parallèle, l'étude CHARM-Alternative[4] (Candésartan dans l'insuffisance cardiaque: évaluation de la réduction de la mortalité et de la morbidité) s'est intéressée aux effets du candésartan, un analogue du valsartan. Cette étude visait à évaluer l'effet du candésartan (*vs placebo)* sur les patients souffrant d'IC congestive avec une fonction ventriculaire gauche réduite, et intolérants aux IEC. 2028 patients ont ainsi pu être inclus et randomisés dans l'un des bras traitements (1013 dans le bras candésartan et 1015 dans le bras placebo) (39).
L'objectif principal de cette étude était de montrer que la prise de candésartan permettait de réduire la mortalité cardiovasculaire ou le nombre d'hospitalisations due à une insuffisance cardiaque congestive. Effectivement, à l'issue de cet essai en 2003, l'incidence combinée des décès cardiovasculaires et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été réduite de 23 % dans le bras candésartan (39,40). Les chercheurs ont ainsi pu démontrer que le candésartan s'avère être un traitement bien toléré, qui favorise la réduction de la mortalité et la morbidité cardiovasculaires chez les patients présentant une « insuffisance cardiaque chronique symptomatique et une intolérance aux IEC » (41).

Au travers des résultats de ces études, on peut constater que les ARA-II ont des effets bénéfiques dans la PEC de l'IC et notamment en termes de qualité de vie et de mortalité cardiovasculaire. Cependant, aucune étude clinique sur les ARA-II n'a démontré une diminution de la mortalité, toutes causes confondues.

Selon les recommandations de l'ESC il est donc préférable d'initier un traitement par IEC, sauf si le patient présente une contrindication ou une intolérance à cette classe de médicaments. Auquel cas les ARA-II ou sartans sont à préconiser.

b.2) Les bêta bloquants

Il a été démontré que les bêtabloquants favorisaient la réduction de la morbi-mortalité chez des patients insuffisants cardiaques avec FE réduite, en association avec un traitement par IEC et diurétiques (9).

[4] Étude CHARM-Alternative : étude interventionnelle de phase III, randomisée, en double aveugle, en bras parallèles.

En effet, dès les années 1990, l'étude MERIT-HF (Effet du métoprolol dans l'insuffisance cardiaque chronique) souhaitait démontrer que le métoprolol favorisait la réduction de la mortalité (toutes causes confondues) et des hospitalisations toutes causes confondues. Il s'agissait d'une étude internationale, en double aveugle et randomisée (placebo vs contrôle). Un total de 3391 patients ont participé à cette recherche, en Europe et aux États-Unis. Les patients éligibles étaient âgés entre 40 et 80 ans, et devaient présenter une IC avec FE réduite (< 40%) symptomatique (stade NYHA compris entre II et IV) (42,43).

Malgré l'arrêt prématuré de l'essai clinique, les chercheurs ont démontré que la mortalité (toutes causes confondues) était significativement plus faible dans le bras métoprolol que dans le bras placebo. Un plus faible taux de mort subite et de décès pour aggravation de l'IC a également été observé dans le groupe métoprolol (42,43). L'étude MERIT-HF suggère donc que l'utilisation du métoprolol en plus du traitement optimal standard améliore la survie, et notamment la mortalité cardiovasculaire, des patients insuffisants cardiaques chroniques avec une FE altérée (42,43).

Plus tard, une analyse générale sur les bêtabloquants dans les essais cliniques a été mise en place afin de recenser toutes les données individuelles des patients inclus dans des essais cliniques sur l'insuffisance cardiaque et qui comparent les bêtabloquants à un placebo (9,44). La majeure partie des essais répertoriés ciblaient des patients avec une FE inférieure à 35% et en rythme sinusal (44). Les résultats de cette méta-analyse ont permis de confirmer les effets bénéfiques des bêtabloquants chez cette catégorie patients. En effet, il a été démontré que les bêtabloquants améliorent la fonction systolique du ventricule gauche et réduisent la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.

Comme mentionné précédemment, du fait de leur effet inotrope positif, les bêtabloquants doivent être initiés et sont recommandés, chez des patients insuffisants cardiaques hémodynamiquement stables, avec une FE réduite, dans le but de réduire la mortalité et le risque de réhospitalisations pour IC.

b.3) Les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes

Dans la grande classe des diurétiques, les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes ont été l'objet de nombreuses études afin de démontrer leurs effets bénéfiques dans l'IC.

Dans l'étude EMPHASIS-HF (Étude sur l'hospitalisation et la survie de l'éplérénone dans l'insuffisance cardiaque chez les patients symptomatiques de classe NYHA II), les chercheurs ont étudié les effets de l'éplérénone, ajoutée au traitement standard de l'IC, sur l'état clinique des patients souffrant d'insuffisance systolique et de symptômes légers (classe NYHA II). Il s'agissait d'une étude clinique de phase III, non randomisée, en ouvert et monobras.

Les critères d'éligibilité étaient les suivants : patient âgé d'au moins 55 ans, présence de symptômes de classe fonctionnelle II selon la NYHA, dont une fraction d'éjection ne dépassant pas 30 %, présence d'un traitement par un IEC ou ARA-II, ou les deux, et d'un bêtabloquant (45).

L'objectif principal de cette étude était un critère composite de décès de cause cardiovasculaire ou une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. De 2006 à 2010, 2737 patients ont été inclus et randomisés au sein de 278 centres répartis dans 29 pays.

Les analyses de cette étude ont démontré que l'éplérénone, en association avec le traitement standard, permettait de réduire le taux de décès pour cause cardiovasculaire ou le risque d'hospitalisation pour IC. Une réduction du taux de décès et d'hospitalisation toutes causes confondues a également été observée.

D'autre part, l'étude RALES (Étude randomisée d'évaluation de l'Aldactone®), a évalué les effets de l'Aldactone® (spironolactone) chez des patients présentant une IC sévère résultant d'une dysfonction ventriculaire gauche, et qui recevaient un traitement standard, par IEC ou ARA-II, et bêtabloquant notamment.

Les patients pouvaient être inclus dans l'étude s'ils présentaient une IC symptomatique, de stade IV, selon la NYHA, s'ils prenaient un traitement optimal standard pour traiter leur IC et s'ils avaient une FEVG inférieure ou égale à 35%.

Les patients étaient ensuite randomisés, soit dans le groupe spironolactone, avec la prise une fois par jour de 25 mg d'Aldactone®, soit dans le groupe placebo. Le critère

d'évaluation principal s'intéressait au nombre de décès dans les deux groupes, toutes causes confondues. Un des critères secondaires était l'observation d'une amélioration du stade NYHA. Ainsi, 822 patients ont pu bénéficier de l'éplérénone en plus de leur traitement standard. 841 patients ont été assignés dans le groupe placebo (46).
Cette étude, a permis de mettre en évidence que la spironolactone, en association avec un IEC, notamment, permettait de réduire le risque de décès quelle que soit la cause, et le risque de décès cardiovasculaire. L'Aldactone® corrige également les symptômes de l'IC, observés par un changement de classe NYHA (46).

Au regard de ces résultats encourageants, les antagonistes de l'aldostérone sont par conséquent recommandés chez tous les patients symptomatiques, en association d'un traitement par bêtabloquant et IEC. Ils endiguent les symptômes et améliorent la qualité de vie des patients. Leur action a démontré une réduction de la mortalité, de la morbidité et du nombre d'hospitalisations pour décompensation cardiaque (9).

b.4) L'Entresto® (sacubitril + valsartan)

En 2009, l'étude clinique PARADIGM-HF[5] a testé l'efficacité et la sécurité de l'association sacubitril/valsartan, par rapport à l'énalapril (classe pharmacologique des IEC) chez les patients insuffisants cardiaques chroniques, avec une FE réduite (< 35%, d'après les critères d'inclusion de l'étude) (47).
L'objectif principal de l'expérimentation était d'évaluer le délai avant la première occurrence d'un décès d'origine cardiovasculaire ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque (48).
A l'issue de cette recherche, l'association antagoniste de l'angiotensine et inhibiteur de la néprilysine a montré un effet supérieur à celui de l'IEC dans la réduction du critère composite, c'est-à-dire dans la réduction du nombre d'hospitalisations pour IC, de mortalité cardiovasculaire et toutes autres causes de mortalité chez des patients avec une IC à FE réduite (7,49).

[5] Étude PARADIGM-HF : étude interventionnelle de phase III, randomisée, en bras parallèles et en double aveugle.

Une seconde étude, PIONEER-HF[6] (Comparaison de l'association sacubitril/valsartan *versus* énalapril sur le NT-pro BNP chez les patients stabilisés d'un épisode d'insuffisance cardiaque aiguë) a examiné l'initiation d'un traitement par Entresto® avant la mise en place d'une thérapie sous IEC.

Les patients présentaient tous une décompensation aiguë de leur IC, une FEVG réduite, soit inférieure à 40%, et des taux de NT-pro BNP ≥ 1600pg/mL ou BNP ≥ 400 pg/mL.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'effet de l'initiation, à l'hôpital, du traitement par sacubitril/valsartan par rapport à l'énalapril seul (famille des IEC) sur le pourcentage de changement du taux de NT-pro BNP dans le temps. L'introduction de l'Entresto® met en évidence une réduction du risque de décès de cause cardiovasculaire et du nombre d'hospitalisation pour IC, comparativement à l'énalapril seul (9,47,50,51).

L'objectif principal de l'étude PIONEER-HF n'a pas été atteint, même s'il a été montré une réduction plus importante des taux de NT-pro BNP dans le bras de traitement, sous Entresto® (51). Ces données soulignent la nécessité d'initier un traitement par Entresto® en milieu hospitalier, après stabilisation clinique, chez les patients en décompensation cardiaque aiguë avec une FE réduite. Ces résultats s'inscrivent dans la continuité de l'essai PARADIGM-HF (51).

L'ESC recommande donc d'utiliser l'Entresto® en remplacement des IEC ou ARA-II chez des patients dont les symptômes d'IC persistent, malgré le traitement optimal mis en place (7,9).

b.5) Inhibiteurs du co-transporteur 2 sodium/glucose (SGLT2)

Les gliflozines, utilisées à l'origine dans la PEC du diabète, ont été à de nombreuses reprises à l'étude afin d'évaluer leurs propriétés cardiaques, notamment dans l'IC.

[6] Étude PIONEER-HF : étude interventionnelle de phase IV, randomisée, en double aveugle, avec contrôle actif (Entresto® *vs* placebo).

L'étude DAPA-HF[7] s'intéressait aux patients insuffisants cardiaques diagnostiqués depuis au moins 2 mois, avec une FE inférieure à 40%. Entre 2017 et 2019, 4744 patients ont été recrutés dans l'un des 419 centres à travers le monde. Les patients pouvaient être randomisés s'ils ne présentaient pas d'insuffisance rénale (DFG $\geq$ 30 mL/min/1,73 m^2) et s'ils possédaient un taux de NT pro-BNP élevés, sans précision du seuil minimal. Au contraire, les patients étaient exclus en cas de prise antérieure d'inhibiteurs du récepteur SGLT2, s'ils avaient des antécédents de diabète de type 1, s'ils étaient hospitalisés pour une décompensation cardiaque, ou bien s'ils présentaient une hypotension.

Cet essai clinique a investigué les effets sur le long terme de la dapagliflozine (*versus* placebo) chez les patients IC avec une FE réduite. L'objectif principal était d'évaluer l'effet de la dapagliflozine sur l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou du décès d'origine cardiovasculaire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique et avec une FE altérée. Les chercheurs ont constaté une réduction de 26% des décès pour cause cardiovasculaire ou dû à l'aggravation de l'IC chez les patients sous traitement à dapagliflozine. Plus encore, ils ont démontré que l'utilisation de la dapagliflozine abaisse le risque de mortalité toutes causes confondues, diminue les symptômes d'IC et bonifie les capacités physiques et la qualité de vie des patients. Notons que ces effets ont été observés très tôt après l'initiation de ce nouveau traitement (9,52).

En parallèle, d'autres travaux ont été menés chez cette même catégorie de patients (ICC avec FE réduite).

L'étude EMPEROR-Reduced[8] (empagliflozin *outcome trial* chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite), a ainsi inclus et randomisé 3 730 patients (1867 dans le bras placebo et 1863 dans le bras empagliflozine) répartis dans 520 centres répartis à l'international (53).

Bien que l'objectif principal était de démontrer que l'empagliflozine réduisait la mortalité cardiovasculaire, les résultats n'exposent aucune diminution des risques de décès

[7] Étude DAPA-HF: *Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients with Chronic Heart Failure.* Étude de phase III, multicentrique, à groupes parallèles, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, basée sur des événements.

[8] Étude EMPEROR-Reduced: étude interventionnelle de phase III, multicentrique, en bras parallèles, randomisée, en double aveugle.

pour cause cardiaque ou d'hospitalisation pour IC. Toutefois, cette recherche a révélé que l'empagliflozine favorise l'amélioration de la qualité de vie des patients.

La dapagliflozine et l'empagliflozine sont donc des traitements recommandés en association avec un IEC ou ARA-II, un bêtabloquant et un antagoniste de l'aldostérone chez les patients avec une IC à FE réduite. Elles sont préconisées chez ces malades en vue de réduire le risque d'hospitalisation pour IC et de décès (Classe I, cf Annexe 1).

b.6) Autres traitements médicamenteux recommandés chez les patients souffrants d'IC à FE réduite

Les diurétiques

Comme décrit précédemment, l'ESC recommande d'employer les diurétiques de l'anse dans le but de réduire les signes et les symptômes de l'IC à FE réduite.
Cependant, les preuves cliniques concernant les diurétiques restent faibles et leurs effets sur la morbidité et la mortalité n'ont pas été étudiés dans le cadre d'essais cliniques randomisés (9).
Pour répondre au manque de données scientifiques, une méta-analyse menée par *Faris et al*. a recensé les essais cliniques contrôlés et randomisés sur les diurétiques entre 1938 et 1999. Le but de cette analyse était d'obtenir des données de morbi-mortalité à partir de chacun des essais étudiés. Comme les informations sur ce sujet étaient insuffisantes, l'équipe de chercheurs s'est concentrée sur d'autres critères. Ils se sont notamment intéressés aux effets des diurétiques sur la qualité de vie, sur la capacité d'exercice, sur les effets de leur retrait sur l'aggravation d'une IC. A l'issue de cette analyse, la principale conclusion retenue est que les diurétiques semblent réduire le risque de décès et d'aggravation de l'IC comparativement à un placebo et par rapport à un contrôle actif (IEC ou digoxine), et les diurétiques améliorent la capacité d'exercice (54).
Les recommandations de l'ESC sont donc favorables à l'emploi des diurétiques (Classe I, cf Annexe I), mais avec un faible niveau de preuves (Niveau C ; cf Annexe 2) (9).

La digoxine

La digoxine peut être envisagée chez les patients atteints d'IC à FE réduite en rythme sinusal afin de réduire le risque d'hospitalisation.

Dans les années 1990, l'essai DIG[9] (*Digitalis Investigation Group*) a inclus 7788 patients insuffisants cardiaques et en rythme sinusal (RS). La problématique était de déterminer si la digoxine a un effet (positif, négatif ou neutre) sur la mortalité toutes causes confondues chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et en RS. Il s'avère que l'effet global de la digoxine sur la mortalité s'est avéré être neutre pour cette catégorie de patient (55,56).

Des essais cliniques ultérieurs ont continué d'explorer les effets de la digoxine, notamment chez des patients souffrant de FA. Dans une méta-analyse menée par *Ouyang et ses collaborateurs*, l'action de la digoxine et en particulier ses conséquences sur la mortalité, a été étudiée chez des patients en FA. De cette façon, 11 études ont été évaluées. Les chercheurs ont prouvé que chez cette catégorie de patients, la digoxine est associée à un risque accru de mortalité. En chiffres, l'utilisation de la digoxine chez les patients souffrants de FA est associée à un risque de mortalité supérieur de 15 % dans le groupe des patients souffrant d'IC, et de 18 % dans le groupe de patients ne souffrant pas d'IC.

L'ESC recommande donc de prescrire de la digoxine chez les patients insuffisants cardiaques avec FE réduite, symptomatiques et en rythme sinusal, malgré un traitement par un IEC (ou un ARA-II), un bêtabloquant et un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes, dans le but de réduire le risque d'hospitalisation (toutes causes confondues) (Classe IIb, Niveau B ; cf Annexes 1 et 2).

Inhibiteur du canal If (ivabradine)

L'étude SHIFT[10] (Essai sur le traitement de l'insuffisance cardiaque systolique par l'inhibiteur I_f : ivabradine), s'est intéressée aux effets potentiels de l'ivabradine. Cette

[9] Essai DIG : essai international de phase III, randomisé, en double aveugle, multicentrique.
[10] Étude SHIFT : étude de phase III, multicentrique, randomisée, en bras parallèles et en double aveugle.

étude a inclus prospectivement des patients insuffisants cardiaques ayant une FE altérée, inférieure à 35%.

Entre 2006 et 2010, ce sont 6505 patients qui ont été recrutés, dans 677 centres à travers le monde. Les patients étaient inclus s'ils présentaient une ICC avec une FE inférieure à 35% et s'ils ne présentaient pas de trouble du rythme cardiaque (autrement dit en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque au repos ≥ 70 bpm). Les critères d'exclusion comprenaient une myocardite active, une maladie congénitale cardiaque, une valvulopathie sévère ou encore un infarctus du myocarde dans les 2 mois précédant l'inclusion du patient (57).

Pour les chercheurs, il s'agissait de montrer que l'ivabradine a des effets positifs chez cette catégorie de patients. Ils ont ainsi confirmé que ce traitement permet de diminuer la mortalité cardiovasculaire et le nombre de réhospitalisations chez les patients insuffisants cardiaques avec une FE réduite (9,58).

L'étude SHIFT a fortement contribué aux recommandations de l'ESC sur l'utilisation de l'ivabradine chez les patients insuffisants cardiaques. L'ivabradine doit être envisagée chez les patients symptomatiques avec une FEVG ≤ 35%, en rythme sinusal et avec une fréquence cardiaque au repos ≥ 70 bpm, malgré un traitement avec un bêtabloquant, un IEC (ou un sartan) et un antagoniste aux récepteurs aux minéralocorticoïdes. De cette manière, on s'attend à réduire le risque d'hospitalisations pour IC et de décès cardiovasculaires (Classe IIa, Niveau B ; cf Annexes 1 et 2) (9).

L'ivabradine peut aussi être envisagée chez des patients symptomatiques avec une FEVG ≤ 35%, en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque au repos ≥ 70 bpm et qui présentent une intolérance ou une contrindication aux bêtabloquants. Cette option est considérée à dessein de réduire le risque d'hospitalisations pour IC et de décès cardiovasculaires. Toutefois, les patients doivent recevoir un IEC (ou un ARA-II) ainsi qu'un antagoniste aux récepteurs aux minéralocorticoïdes (Classe IIa, Niveau de preuve C ; cf Annexes 1 et 2) (9).

L'association dinitrate d'isosorbide et hydralazine

L'association dinitrate d'isosorbide et hydralazine favorise une action vasodilatatrice veineuse et artérielle. Tous deux visent à traiter les signes congestifs de l'insuffisance

cardiaque (59). Cependant, il n'y a pas de preuves claires pour proposer l'utilisation de cette thérapie combinée à dose fixe chez tous les patients atteints d'IC à FE réduite (9).

Une combinaison d'hydralazine et de dinitrate d'isosorbide peut tout de même être envisagée chez des patients symptomatiques qui ne peuvent tolérer des IEC ou ARA-II, dans le but de réduire la mortalité. Cependant, cette recommandation est basée sur les résultats de l'étude coopérative de la *Veterans Administration Cooperative Study*, qui ne comprenait que des patients de sexe masculin atteints d'IC à FE réduite symptomatique et déjà traités par digoxine et diurétiques (9).

D'après les critères de l'ESC, cette association de médicaments peut être employée dans l'IC à FE réduite afin de diminuer le risque de décès (Classe de recommandation IIb), mais les données utilisées pour établir cette recommandation sont issues d'un seul essai clinique (niveau de preuve B) (9).

c) Prise en charge médicamenteuse de l'IC avec FE légèrement réduite (41% < FEVG < 49%)

Le diagnostic d'IC avec FE modérément réduite requiert la présence de symptômes et/ou de signes d'IC. La présence de peptides natriurétiques élevés (BNP ≥ 35 pg/mL ou NT-pro BNP ≥ 125 pg/mL) et d'autres signes de cardiopathie structurelle rendent le diagnostic plus probable mais ne sont pas obligatoires si la mesure de la FEVG est certaine (9).

Les patients atteints de ce type d'IC présentent des caractéristiques similaires à celles de l'IC à FE réduite. Cette pathologie touche le plus souvent des hommes jeunes et plus susceptibles d'être atteints d'autres cardiopathies telles qu'une coronaropathie ou une hypertension. Toutefois, ces patients sont moins susceptibles de souffrir de FA et de comorbidités non cardiaques (9).
Ces patients ont un taux de mortalité plus faible que ceux atteints d'IC à FE réduite, et plus proche de celui des patients atteints d'IC à FE préservée (9).

Comme dans l'IC à FE réduite, les diurétiques doivent être utilisés pour contrôler la congestion, c'est-à-dire lorsque le cœur ne parvient plus à pomper suffisamment de sang pour combler les besoins de l'organisme (9).

Aucune étude clinique prospective se portant exclusivement chez des patients atteints d'IC à FE modérément réduite n'a été réalisée. Certaines données peuvent être recueillies à partir d'analyses de sous-groupes d'essais sur l'IC à FE préservée.

A ce jour, il n'est pas encore possible de statuer sur des recommandations pour des thérapies spécifiques. L'ESC a, de ce fait, établi un tableau de recommandations pour aider à guider la prise en charge de ces patients (Tableau III) (9).

Tableau III - Traitements pharmacologiques à envisager chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque (classes II-IV de la NYHA) avec fraction d'éjection légèrement réduite (9)

Recommandations	**Classe**[1]	**Niveau**[2]
Les diurétiques sont recommandés chez les patients présentant une congestion et une IC à FE modérément réduite dans le but d'atténuer les signes et symptômes.	**I**	**C**
Un IEC peut être envisagé chez les patients avec une IC à FE modérément réduite dans le but de réduire le risque d'hospitalisation pour IC et de décès.	**IIb**	**C**
Un sartan (ou ARA-II) peut être envisagé pour les patients avec une IC à FE modérément réduite dans le but de réduire le risque d'hospitalisation pour IC et de décès.	**IIb**	**C**
Un bêtabloquant peut être envisagé pour les patients avec une IC à FE modérément réduite dans le but de réduire le risque d'hospitalisation pour IC et de décès.	**IIb**	**C**
Un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes peut être envisagé pour les patients avec une IC à FE modérément réduite dans le but de réduire le risque d'hospitalisation pour IC et de décès.	**IIb**	**C**
L'association sacubitril/valsartan peut être envisagée pour les patients avec une IC à FE modérément réduite dans le but de réduire le risque d'hospitalisation pour IC et de décès.	**IIb**	**C**

c.1) Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Comme énoncé précédemment, il n'existe pas d'essais spécifiques sur la prise d'IEC chez des patients atteints d'IC à FE modérément réduite.

L'essai PEP-CHF[11], (périndopril chez les personnes âgées souffrant d'insuffisance cardiaque chronique) datant de 2006, a été mené chez des patients atteints d'IC à FE préservée et chez des patients dont la FEVG était supérieure à 40 %. L'objectif de cette étude était de montrer que chez ces patients la prise de périndopril permettait de réduire le taux de mortalité toutes causes confondues ou le taux d'hospitalisations non programmées liées à l'IC. Les patients devaient être âgés d'au moins 70 ans, avoir une FE supérieure à 40% et être traités par diurétiques dans le cadre de leur IC (60).

Au terme de cette analyse, aucun résultat bénéfique quant à l'utilisation d'un IEC n'a été démontré. De plus, aucune amélioration au niveau de la FEVG n'a été décelée (9,60).

Cependant, puisque les patients atteints d'IC à FE modérément réduite présentent généralement d'autres cardiopathies, ceux-ci sont déjà traités par des IEC. Cela rend leur emploi envisageable pour cette catégorie de patients (9).

c.2) Les ARA-II ou sartans

En 2003, l'essai CHARM-Preserved[12], dont les objectifs étaient de réduire la mortalité et la morbidité dans l'insuffisance cardiaque à FE préservée par la prise de candésartan, ne s'est pas avéré concluant. Les principaux critères d'inclusion étaient une présentation du patient à l'hôpital pour IC congestive et une FE mesurée, supérieure à 40%. Les patients étaient exclus s'ils présentaient une hypotension et une maladie hépatique considérée comme importante par le médecin responsable (61).

[11] Essai PEP-CHF: Essai randomisé de phase III, en double aveugle, comparant le placebo au périndopril.
[12] Essai CHARM-Preserved : étude de phase III, randomisée, en double aveugle.

L’analyse statistique de l’étude n’a mis en évidence aucune diminution significative de la mortalité cardiovasculaire ou du nombre d’hospitalisations, toutes causes confondues, grâce au candésartan (9,61).
Cependant, une analyse des hospitalisations récurrentes dans l'insuffisance cardiaque, avec application à l’essai CHARM-Preserved, a montré une baisse des hospitalisations pour IC dans l'ensemble de la cohorte, y compris chez les patients atteints d’IC à FE légèrement réduite (9,62).

Comme pour les IEC, de nombreux patients atteints de ce type d’IC prennent déjà un sartan pour une autre indication cardiovasculaire. Par conséquent, un traitement par ARA-II peut être envisagé.

c.3) Les bêtabloquants

Une fois encore, il n’existe pas d’essai clinique spécifique d’utilisation des bêtabloquants dans ce type d’IC.
En revanche, une méta-analyse réalisée en 2017 (comportant 11 essais cliniques), stratifiée en fonction de la FEVG initiale et du rythme cardiaque, souligne les effets bénéfiques des bêtabloquants dans l’IC à FE modérément réduite (44).
En effet, ceux-ci améliorent significativement la FEVG et le pronostic des patients souffrant d’IC avec FE réduite. Un bénéfice similaire a été observé dans le sous-groupe de patients ayant une FEVG comprise entre 40 et 49 % (44).
Dans cette série d’études, l'essai SENIORS nous intéresse particulièrement puisque les chercheurs examinent les effets du nébivolol sur la mortalité et le nombre d’hospitalisations pour cause de maladie cardiovasculaire chez les patients âgés souffrant d’IC. Ils démontrent que le nébivolol atténue la mortalité toutes causes confondues et les hospitalisations pour cause cardiovasculaire (CV). D’autre part, aucune interaction entre la FEVG et l'effet du nébivolol sur le critère principal n'a pu être observée (9,63).

De nombreux patients atteints d'IC à FE modérément réduite peuvent avoir une autre indication CV, telle que l'angine de poitrine, nécessitant la prise d’un bêtabloquant. Par conséquent, le traitement par bêtabloquants peut être envisagé chez ces patients.

c.4) Les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes

En 2011, l'essai de phase III, TOPCAT (Traitement par antagonistes de l'aldostérone chez les adultes atteints d'insuffisance cardiaque et ayant une fonction systolique préservée) a souhaité étudier les effets de l'aldostérone dans la réduction de la mortalité cardiovasculaire, de l'arrêt cardiaque et du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque avec fonction systolique préservée (64). Il s'agissait d'une étude randomisée et en double aveugle. Les patients inclus étaient âgés d'au moins 50 ans, présentaient des signes et symptômes d'IC avec une FEVG supérieure ou égale à 45%. Tous les patients devaient également avoir un taux de potassium sérique inférieur à 5 mmol/L, compte tenu du risque d'hyperkaliémie relié à la prise d'antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (cf partie I.a.3) (64,65). Une fois inclus les patients étaient ensuite randomisés soit dans le groupe spironolactone (45 mg/jour), soit dans le groupe placebo (64,66).
En 2015, une analyse rétrospective de l'essai TOPCAT a mis en évidence que la spironolactone permettait de réduire le taux d'hospitalisations pour IC chez les patients ayant une FE < 50% (9,65,66). En effet, les chercheurs ont mis en évidence que les patients ayant une FE plus faible étaient davantage susceptibles de subir un critère d'évaluation primaire (de type décès de cause cardiovasculaire). Cependant, la spironolactone n'a pas montré d'effet bénéfique chez les patients avec une FE plus élevée en termes d'hospitalisations pour IC.

De ce fait, le traitement par un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes peut être envisagé chez cette catégorie de patients afin de réduire le risque d'hospitalisations et de décès de causes cardiovasculaires.

c.5) L'association sacubitril/valsartan (Entresto®)

L'essai PARAGON-HF, paru en 2016, explorait l'efficacité et la sécurité du LCZ696 (sacubitril + valsartan) comparativement au valsartan seul. Il s'agissait d'une étude randomisée de phase III, en bras parallèle et en double aveugle. Le but de cette étude

était de comparer l'association sacubitril/valsartan au valsartan seul, dans la réduction des décès cardiovasculaires et des hospitalisations pour IC (48).

La population observée était sujette à l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée, il s'agissait donc de patients ayant une FE > 45 %. Les 4796 patients randomisés étaient tous âgés de plus de 50 ans et présentaient des signes et/ou symptômes d'IC (stade NYHA de II à IV). L'essai était divisé en deux périodes. La première consistait en la prise de valsartan (en simple aveugle), puis de l'association sacubitril/valsartan. La deuxième correspondait à la période de traitement randomisée, en double aveugle, avec une prise soit de l'association sacubitril/valsartan soit du valsartan seul (48).

Au terme de cette étude, les chercheurs ont découvert une relation significative entre le sexe, la FE et le LCZ696. Autrement dit, lors de l'analyse des résultats, le traitement LCZ696 s'est montré significativement plus efficace chez les patients ayant une fraction d'éjection plus faible ainsi que chez les femmes (9,67).

Pourtant, ces résultats sont à nuancer. Dans les faits, la combinaison du sacubitril et du valsartan n'est pas à l'origine d'un taux d'hospitalisations et de décès pour causes cardiovasculaires significativement plus faible chez les patients souffrant d'IC avec une FE ≥ 45 %, comparativement aux inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (48).

Pour ces effets bénéfiques sur la FE, l'association sacubitril/valsartan peut être envisagée chez les patients atteints d'IC à FE modérément réduite.

c.6) Autres thérapies

En complément des molécules citées ci-dessus, d'autres traitements (digoxine) et moyens de prise en charge (pose d'un Défibrillateur Automatique Implantable (DAI)) peuvent être envisagés chez ces patients. Cependant, à ce jour, il n'existe que très peu de données pouvant recommander leur usage. Leur emploi peut donc être considéré, à l'appréciation du cardiologue du patient (9).

d) Prise en charge médicamenteuse de l'IC avec FE préservée (FEVG > 50%)

La physiopathologie de l'IC à FE préservée est hétérogène. Elle est souvent associée à de nombreuses maladies cardiovasculaires telles que la FA, l'HTA, la coronaropathie mais aussi à des pathologies non cardiovasculaires telles que le diabète ou des maladies rénales chroniques. Cette diversité rend son diagnostic et sa prise en charge plus difficiles (9).

Il s'agit le plus souvent de patients âgés, dont les symptômes sont contraignants et dont la qualité de vie est mauvaise (9).

A l'heure actuelle, aucun traitement ne s'est révélé particulièrement efficace pour réduire la mortalité et la morbidité chez cette catégorie de patients. L'objectif de la thérapie se concentre sur le soulagement des symptômes et l'amélioration du bien-être des personnes atteintes (9).

En termes de prise en charge médicamenteuse, les diurétiques modèrent les signes et symptômes de l'IC. La prise d'ARA-II améliore quant à elle le stade NYHA. Cependant, aucune recherche ne prouve l'efficience des bêtabloquants sur l'intensité des symptômes (9).

Une fois en possession d'un traitement efficace, avec des classes pharmacologiques étudiées et un dosage mesuré, le patient peut retourner à son domicile. En complément de son traitement standard optimal, le patient continue d'être suivi par son cardiologue et un accompagnement personnalisé lui est proposé. De nombreux programmes d'aide ont vu le jour ces dernières années. Ils permettent aux malades de mieux comprendre leur pathologie et accroitre leur qualité de vie.

1.3) Suivi des patients à leur sortie de l'hôpital

a) Épidémiologie

En 2014, en France, le nombre de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en hospitalisation complète s'élevait à plus de 165 000. La répartition hommes-femmes

était équilibrée (49 % d'hommes pour 51 % de femmes). Plus de 43 % des patients avaient 85 ans ou plus (68).
D'autre part, du fait du vieillissement de la population, une augmentation du nombre d'hospitalisations pour IC a été observée entre 2002 et 2014 (68).

Parmi ces patients hospitalisés, 20% d'entre eux ne peuvent pas retourner à leur domicile et sont ainsi transférés dans des structures médicalisées type SSR (Soins de Suites et de Réadaptation) ou EHPAD (Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes), 7,5% d'entre eux décèdent à l'hôpital (≈ 70 000 décès). A noter que le taux de mortalité est plus élevé chez les hommes que chez les femmes respectivement 127,7 vs 82,8 pour 100 000 (68).

En 2013, on évaluait à 20 % le taux de personnes hospitalisées qui ont dû être réhospitalisées pour IC. Ce taux de réhospitalisations a augmenté de plus de 30% depuis 2002 (69).

En France, en 2013, la durée moyenne d'hospitalisation d'un patient admis pour insuffisance cardiaque était de 9,6 jours (70).
Il est important de préciser que 20% de ces patients passent environ 4 jours en unité de soins intensifs. Au cours de cette même année, pour un même patient, on dénombrait 1,3 hospitalisations/an (70).

D'après l'Assurance Maladie, parmi les patients hospitalisés pour IC en 2013, 54% n'ont pas vu de médecin généraliste dans les 7 jours suivant leur sortie de l'hôpital, 64% n'ont pas vu de cardiologue dans les 3 mois qui ont suivi leur sortie et 31% n'ont pas vu d'infirmier dans les 2 mois suivant leur hospitalisation (69). C'est pourquoi des programmes d'accompagnements ont été mis en place sur le territoire français. Nous retrouvons notamment l'éducation thérapeutique (ETP), la rééducation cardiovasculaire, et la création, en 2010, du programme PRADO (Programme de Retour à DOmicile) par l'Assurance Maladie.
Le programme PRADO permet aux patients de bénéficier :

- D'un accompagnement par un conseiller de l'Assurance Maladie qui visitera le patient ou qui le contactera pendant son hospitalisation afin de l'aider à organiser sa sortie d'hôpital,
- D'une aide financière pour la vie quotidienne, le conseiller de l'Assurance Maladie accompagnera le patient dans ses démarches,
- D'un suivi par une infirmière qui viendra à domicile (toutes les semaines pendant 2 mois puis tous les 15 jours pendant 4 mois si nécessaire) (69).

b) L'éducation thérapeutique (ETP)

L'ETP vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient (71).

On considère qu'une heure d'éducation individuelle dispensée par une infirmière à la sortie de l'hôpital permet une réduction du risque de décès ou de réhospitalisations à 3 mois de 35 % (72).

En France, un vaste programme d'ETP dans l'insuffisance cardiaque a été développé, il s'agit du programme I-CARE pour Insuffisance cardiaque : éduCAtion théRapeutiquE. Ce programme propose de former le personnel nécessaire au suivi des patients mais aussi de mettre en œuvre les outils dédiés à cette éducation thérapeutique. Il s'agit d'un programme complet d'une durée de 8 heures environ. L'objectif est d'évaluer l'impact de l'ETP sur la morbi-mortalité par la mise en place d'un Observatoire de l'INsuffisance cardiaque : ODIN (72). Cet observatoire a été déployé par la Société Française de Cardiologie (SFC). Au total, 3248 patients dont l'âge moyen était de 67 ans ont été inclus sur une durée de 3 ans, de 2007 à 2010. A l'issue des 3 années, ODIN a démontré que les patients qui ne suivaient pas de programme d'ETP avaient un taux de mortalité à 1 et 2 ans plus élevé que les patients « éduqués » (72).
A ce jour, les directives de l'ESC mettent l'accent sur l'importance de l'éducation du patient sur l'adhésion à son traitement, les changements de mode de vie, la

surveillance des signes et symptômes d'IC, et la réponse/réaction adéquate en cas de dégradation de l'état de santé (9).

c) La réadaptation cardio-vasculaire

Le traitement de l'insuffisance cardiaque connait des progrès continus depuis plusieurs décennies. Dans les années 1990, des études novatrices ont révélé les bienfaits de l'activité physique chez les patients insuffisants cardiaques bien qu'elle était jusqu'alors contre-indiquée (73).

De ce fait, depuis 2018, les recommandations de l'ESC préconisent une réadaptation cardiaque comme traitement non pharmacologique. Il s'agit de l'association entre un programme d'ETP et un programme de reconditionnement à l'effort (Figure 18) (73).

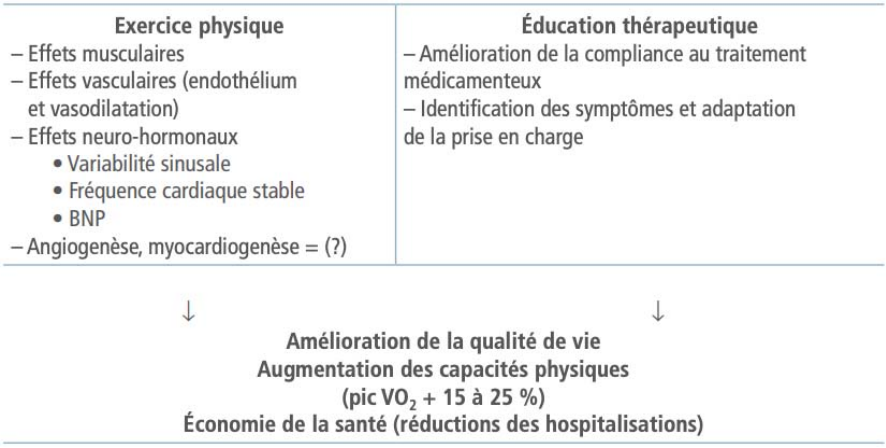


Figure 18 - Effets de la réadaptation cardiaque chez les patients IC, extrait de l'article Réadaptation cardiovasculaire et insuffisance cardiaque (73)

Ce projet de réadaptation cardiaque s'adresse aux patients stabilisés de stade NYHA II ou III. Celui-ci requiert un minimum de 20 séances et préconise 40 séances pour les patients plus « fragiles » (73).

Le programme est mené par une équipe pluridisciplinaire composée de cardiologues, de kinésithérapeutes, d'infirmières spécialisées en ETP, de diététiciennes et de psychologues (73).

Ce programme repose sur l'amélioration de 2 points essentiels. Le premier est le renforcement musculaire, puisque l'on observe une nette fonte musculaire notamment au niveau des membres supérieurs chez les patients IC. Le second (essentiel au

reconditionnement à l'effort) est l'entraînement en endurance, dont les modalités sont fixées après la réalisation d'un test d'effort (73).
Le principe de ce programme est de reconditionner le patient et entrainer son cœur à l'effort (73).

Finalement, la réadaptation cardiaque permet au patient d'améliorer sa symptomatologie, sa qualité de vie ainsi que son pronostic vital. En termes médico-économiques on observe une nette diminution du nombre de réhospitalisations pour décompensation cardiaque (Figure 18) (73). L'impact d'une prise en charge pluridisciplinaire dans l'insuffisance cardiaque a été montrée par la diminution de la mortalité globale et des hospitalisations liées ou non à l'insuffisance cardiaque (73). Néanmoins, la prise en charge non médicamenteuse des patients IC représente un coût humain et financier non négligeable (73).

1.4) Les coûts de la prise en charge

Être hospitalisé dans le cadre d'une insuffisance cardiaque n'est pas anodin. Cette prise en charge a un coût relativement conséquent, notamment du fait du vieillissement de la population.

En France, en 2017, on estime à 14 milliards d'euros les dépenses liées aux maladies cardio-neurovasculaires (Figure 19) (74).

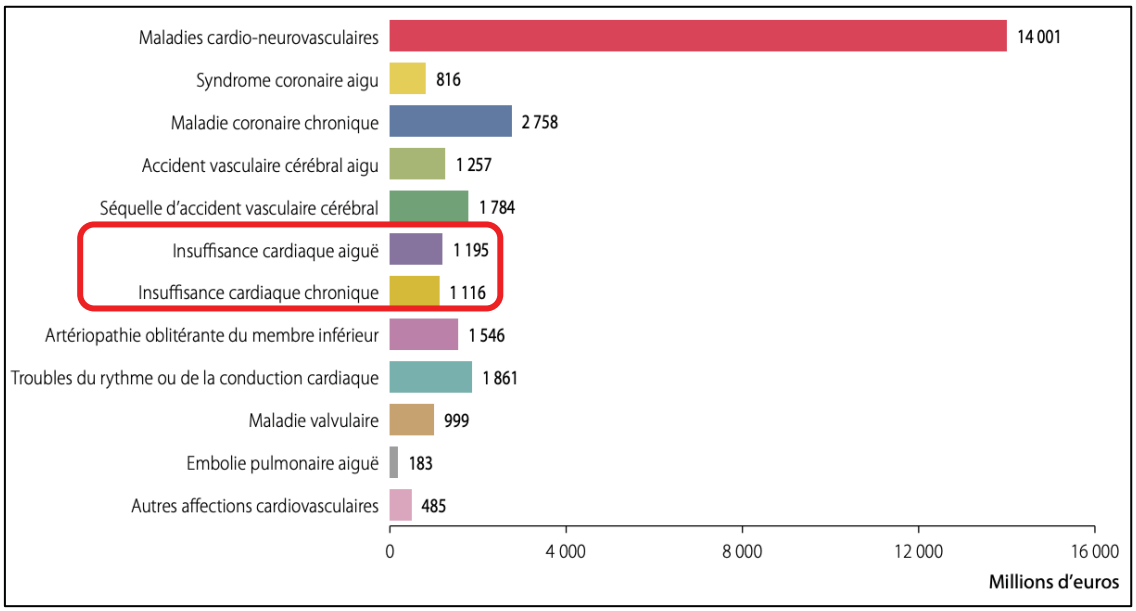


Figure 19 - Répartition des dépenses affectées aux maladies cardio-neurovasculaires en 2017, extrait du rapport de l'Assurance Maladie sur la maitrise des dépenses de santé (74)

Ce groupe de pathologies comprend les maladies coronaires (dont l'IDM), les accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance cardiaque, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, les troubles du rythme ou de la conduction, les maladies valvulaires, l'embolie pulmonaire et d'autres affections cardio-vasculaires. On distingue les pathologies en phase aiguë et chronique (74).

Sur les 14 milliards d'euros affectés aux maladies cardio-neurovasculaires, 10,5 se rapportent à la prise en charge des formes chroniques (75%) et 3,5 aux phases aiguës de la maladie (25%) (Figure 19) (74).

Sur ces mêmes 14 milliards d'euros, 2,3 milliards sont associés à l'insuffisance cardiaque (Figure 19) (74).

En 2017, on observe également une forte croissance des dépenses liées aux maladies cardio-neurovasculaires notamment celles affectées à la prise en charge des troubles du rythme et de la conduction ainsi qu'aux maladies valvulaires (+ 4,4% par an entre 2012 et 2017) (74).

Entre 2015 et 2019, les dépenses liées aux maladies cardio-neurovasculaires ont augmenté de manière continue, à un rythme moyen de 3,0% chaque année, pour une hausse totale de 2 milliards d'euros. Cette croissance s'explique notamment par l'augmentation de l'effectif des patients (+ 2,5% par an). En quatre ans, 480 000

nouveaux patients ont été recensés. Cette hausse des dépenses est notamment corrélée au vieillissement de la population, à l'augmentation du risque dans cette même population, et dans une moindre mesure à l'amélioration de la survie des patients (74).

En 2019, on estime à 17,9 milliards d'euros (contre 14,0 milliards en 2017), les dépenses affectées aux maladies cardio-neurovasculaires (Figure 20) (75).

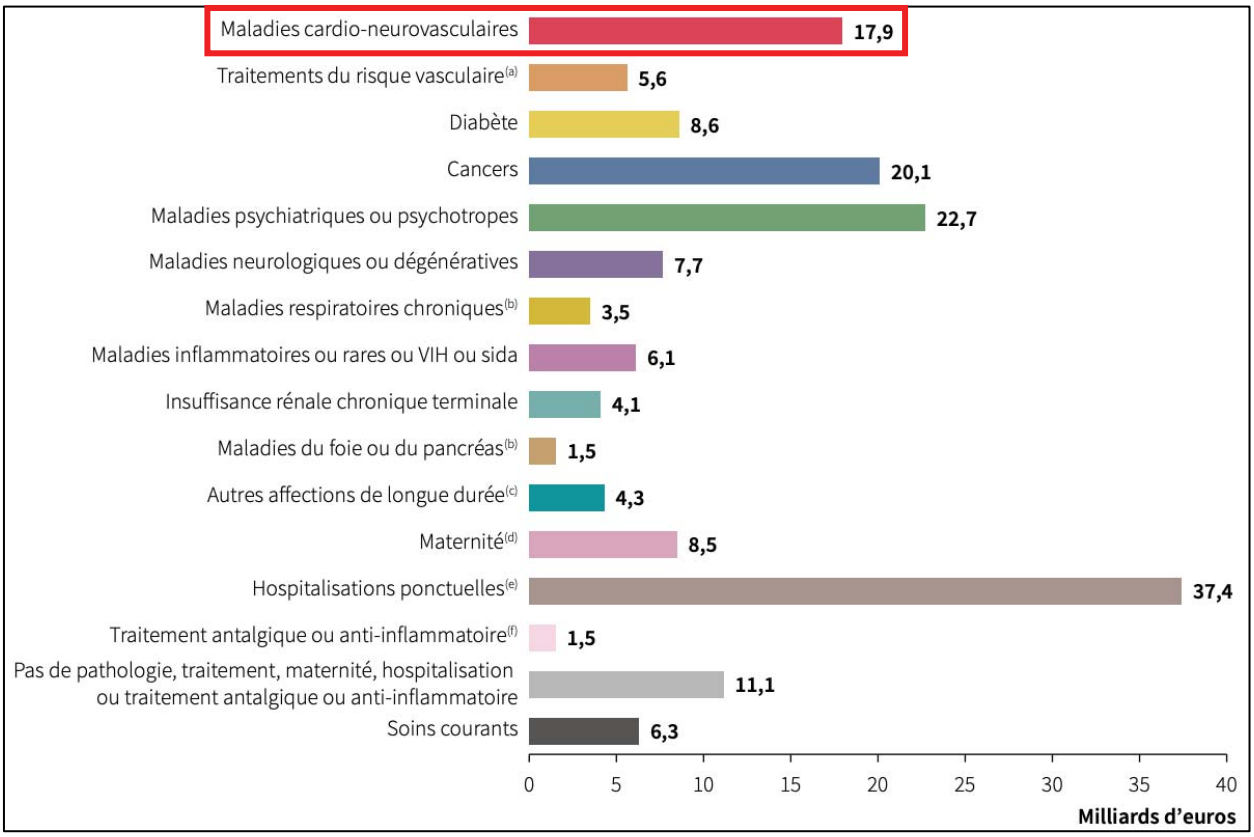


Figure 20 - Répartition en 2019 des dépenses de l'AM remboursées : 140 milliards pour le régime général (164 milliards pour l'ensemble des régimes), extrait du rapport de l'Assurance Maladie sur la maitrise des dépenses de santé) (75)

13,5 milliards concernent la prise en charge des formes chroniques et 4,4 milliards d'euros les phases aigües de la maladie. Toutefois, il est à noter que les affections aigües génèrent une dépense environ 3,5 fois plus élevées que les affections chroniques du fait principalement du recours aux hospitalisations (9701€ *versus* 2716€ par patient) (75).

Cette même année, c'est près de 5 millions de personnes qui ont été prises en charge pour une maladie cardio-neurovasculaire, soit près de 8% de la population. On estime

à 3 milliards d'euros le coût annuel des hospitalisations pour IC. Cela représente 6% des dépenses de santé (75).

Au sein des maladies cardio-neurovasculaires, trois pathologies représentent plus des deux tiers des dépenses : la maladie coronaire (4,4 milliards d'euros), les accidents vasculaires cérébraux (3,8 milliards d'euros) et l'insuffisance cardiaque (3,1 milliards d'euros, contre 2,3 en 2017) (75).

L'identification de points critiques rencontrés lors de la prise en charge des patients insuffisants cardiaques permet de « définir et de cibler les actions de l'Assurance Maladie de la manière la mieux adaptée aux besoins des patients et aux spécificités locales »(75). Cette stratégie permet également d'évaluer les points critiques à améliorer pour réduire les dépenses de santé liées à l'insuffisance cardiaque (75).
Ces points (Figure 21) correspondent d'ailleurs aux pistes d'amélioration élaborées au travers de la stratégie de transformation du système de santé. Il s'agit de placer le patient au cœur du système et d'optimiser sa prise en charge. Il est également nécessaire d'agencer la relation entre la médecine de ville, le secteur médico-social et l'hôpital afin de pouvoir mieux répondre aux besoins de proximité. La troisième piste d'amélioration est de repenser les métiers et la formation des professionnels de santé (75).

Figure 21 - Points critiques dans le parcours du patient insuffisant cardiaque extrait du rapport de propositions de l'AM pour améliorer la qualité du système de santé et maitriser les dépenses (75)

L'analyse de ces points critiques amène donc de plus en plus à développer de nouveaux moyens de prises en charge mieux adaptés aux patients IC. Tout cela conduit à l'élaboration de nouveaux protocoles de recherche clinique plus ou moins innovants.

2) ANALYSE DE L'ACTIVITE DE RECHERCHE CLINIQUE AU SEIN DU SERVICE DE CARDIOLOGIE DU CHU DE MONTPELLIER DANS LE BUT D'OPTIMISER LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS INSUFFISANTS CARDIAQUES

2.1) Introduction

Le CHU de Montpellier est un centre hospitalier reconnu dans la recherche clinique en cardiologie, particulièrement sur le thème de l'insuffisance cardiaque. Dans les faits, 10 études sur l'IC étaient en cours au CHU durant l'année 2021.
La cellule de recherche clinique interne à l'établissement a été développée pour structurer la prise en charge des patients et leur apporter, à eux et aux cardiologues, un accès à l'innovation. Les travaux qui y sont menés visent à optimiser la prise en charge des patients insuffisants cardiaques se présentant dans le service de cardiologie.

Au travers de cette analyse, nous allons nous intéresser à certaines études sur l'IC, encore en cours pour certaines, terminées pour d'autres. Celles-ci sont toutes dépendantes du service de Montpellier. L'intérêt est de comprendre les pistes envisagées pour améliorer la prise en charge (PEC) future des patients insuffisants cardiaques. A ce titre, les activités du CHU de Montpellier sont centrées sur 3 axes de travail : les études **médicamenteuses** testant de nouveaux traitements innovants, les études visant à **optimiser ces traitements** en développant de nouvelles méthodes de

PEC, et les études déployant des **moyens de suivi à distance**, avec le développement de dispositifs médicaux modernes. Pour chacune de ces catégories, 3 essais cliniques sont étudiés, dans le but d'évaluer leur efficacité quant à l'optimisation de la prise en charge des patients IC (Tableau IV). Les études cliniques présentées ci-après s'inscrivent dans un projet professionnel effectué au CHU de Montpellier, dans le service de cardiologie en lien avec les activités réalisées dans la cellule de recherche clinique.

Tableau IV - Tableau récapitulatif des études portant sur l'insuffisance cardiaque mises en place dans le service de cardiologie du CHU de Montpellier

Type d'IC / Type de moyen de prise en charge		**IC avec FE préservée**	**IC avec FE altérée**
Prise en charge médicamenteuse	GALACTIC-HF		X
	EMPEROR-Reduced		X
	SPIRIT	X	
Optimisation des traitements	Optimisation guidée par un biomarqueur (sST2) - ICAME	X	X
	Optimisation par l'intervention d'un pharmacien - COMPIC	X	X
	Optimisation par accompagnement à domicile – PRADO-IC	X	X
Dispositifs de suivi à distance	Balance connectée - OSICAT	X	X
	CardioMEMS™-HF		X
	μcor (BMAD)	X	X

La participation active à une activité de recherche clinique permet au CHU de sensibiliser tous ses acteurs (médecins, pharmaciens, infirmiers, aides-soignants…) et de les impliquer personnellement dans l'innovation médicale. Cette activité de recherche aussi complète qu'accomplie octroie à l'hôpital, ainsi qu'au service de cardiologie, l'accès à de nouvelles stratégies de prise en charge pour le patient. Dès lors, le CHU développe et acquiert la polyvalence nécessaire pour s'adapter aux nombreux profils des malades souffrant d'IC.

2.2) Prise en charge médicamenteuse

La prise en charge médicamenteuse des patients insuffisants cardiaques occupe une place importante dans la PEC globale. De nombreuses études interventionnelles se développent afin de mettre en avant de nouveaux médicaments innovants ou des médicaments déjà sur le marché mais pour lesquels on cherche une nouvelle indication thérapeutique. Le but de ces recherches est de trouver de nouveaux produits provoquant moins d'effets secondaires, plus efficaces, par réduction du nombre de réhospitalisations pour IC, mais aussi des molécules pouvant être utilisées de manière sûre et bénéfique aux patients présentant des allergies aux médicaments initialement recommandés.

Les laboratoires AMGEN® (étude GALACTIC-HF[13]) et Boehringer Ingelheim (étude EMPEROR-Reduced[14]) font partie de ces structures à la recherche de solutions nouvelles. Elles se sont spécialisées dans la prise en charge médicamenteuse des patients atteints d'IC avec FE réduite.

Dans la course aux traitements modernes, le laboratoire AMGEN® a développé une nouvelle molécule permettant d'améliorer la contractilité du myocarde : l'omecamtiv mecarbil. Étant un activateur sélectif de la myosine, cette molécule permettrait, en théorie, de corriger les symptômes de l'IC en toute sécurité. Elle servirait aussi à prévenir les événements cliniques et retarder le décès de cause cardiovasculaire chez les patients atteints d'IC avec FE réduite (< 40%) (76). Ainsi, en 2017, avec son étude GALACTIC-HF, AMGEN® s'intéresse aux effets bénéfiques concrets de l'omecamtiv mecarbil (77). Autrement dit, il s'agit du premier essai clinique visant à déterminer si l'augmentation sélective de la contractilité cardiaque chez les patients atteints d'IC avec FE réduite entraîne une amélioration des résultats cliniques. Leur axe de travail aspire donc à vérifier si stimuler la contractilité du myocarde concourt à limiter les évènements cardiaques indésirables. Ce postulat, placé au cœur du projet

[13] Étude GALACTIC-HF: *Global Approach to Lowering Adverse Cardiac outcomes Through Improving Contractility in Heart Failure*: essai clinique de phase III, randomisé, ouvert, en double aveugle.
[14] Etude EMPEROR-Reduced: *EMPagliflozin outcomE tRial in patients with chrOnic heaRt failure* with *Reduce Ejection Fraction* étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle.

GALACTIC-HF (2017-2020), est d'ores et déjà considéré dans plus de 1000 centres à l'international. En pratique, les patients sélectionnés sont hospitalisés pour IC et présentent comme principaux symptômes une dyspnée, une augmentation des concentrations plasmatiques de PN et une pression artérielle systolique d'au moins 100 mmHg (78). Au total, plus de 8000 patients souffrant d'ICC symptomatique ont ainsi pu être randomisés, entre 2017 et 2020, et recevoir soit le placebo oral soit l'omecamtiv mecarbil (76). Au CHU de Montpellier, ce sont 15 patients qui ont pu bénéficier de ce nouveau traitement.

Pour évaluer l'efficacité du médicament, les chercheurs ont retenu pour principal critère d'évaluation le temps écoulé jusqu'au décès cardiovasculaire ou premier évènement d'IC (76).

A la clôture de l'étude GALACTIC-HF, il a été démontré que l'omecamtiv mecarbil permettait de diminuer significativement le délai avant le premier événement d'insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire. Chez les patients ayant une FE ≤ 28 %, on a observé une réduction de 16 % de ce délai, alors qu'il n'y avait aucune différence chez les patients ayant une FE > 28 % (79). Cela suggère une modification significative de l'effet du traitement à l'essai selon la FE du patient.

Les estimations par régression linéaire de Poisson, illustrent bien ces résultats (Figures 22-23) (79).

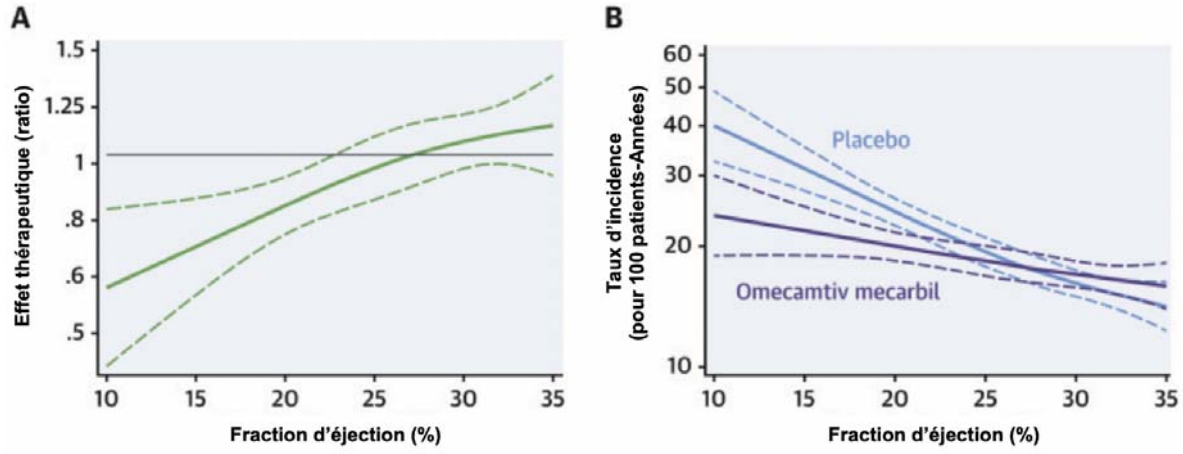


Figure 22 - Représentation graphique des effets de l'omecamtiv mecarbil sur les hospitalisations pour IC en fonction de la fraction d'éjection (%), extrait du journal Américain du collège de cardiologie (79)

En effet, la figure 22 représente le taux d'hospitalisation pour IC. Sur le graphique A, on remarque que plus la FE est amoindrie, plus l'omecamtiv mecarbil sera bénéfique. A noter que les courbes en pointillés représentent l'intervalle de confiance à 95% et

que la ligne pleine correspond à la variable, qui ici, est considérée comme la fraction d'éjection.

A contrario, sur le graphique B, on remarque que plus la fraction d'éjection est faible plus le taux d'incidence (pour une réhospitalisation) est important. Cela s'observe aussi bien dans le groupe contrôle, que dans le groupe placebo (79).

La figure 23, quant à elle, représente les décès pour cause cardiovasculaire.

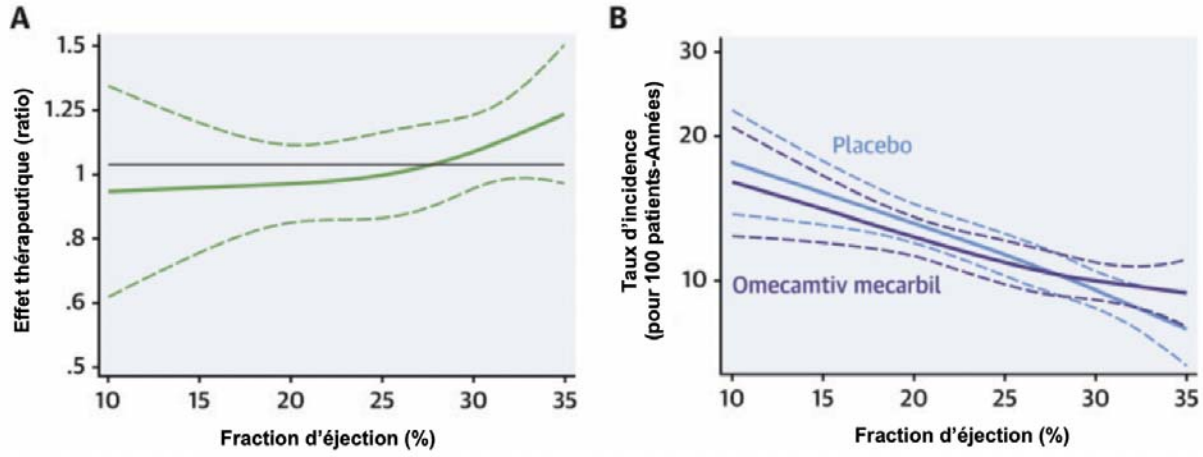


Figure 23 - Représentation graphique des effets de l'omecamtiv mecarbil sur les décès de cause cardiovasculaire en fonction de la fraction d'éjection (%), extrait du journal Américain du collège de cardiologie (79)

Sur la figure A, on note que la prise d'omecamtiv mecarbil n'a pas d'effet relatif sur le délai de décès cardiovasculaire lorsque la FE est plus faible. On remarque également, sur la figure B, que les taux de décès observés sont plus importants lorsque la fraction d'éjection est plus faible. Ceci s'observe dans les 2 bras de traitement.

Chez les patients ayant une FE plus faible, il a aussi été démontré que l'omecamtiv mecarbil favorisait une réduction plus importante du taux de NT-pro BNP que chez les patients avec une FE > 28% (79).

Malgré la réduction des événements liés à l'insuffisance cardiaque et des paramètres biologiques avec l'omecamtiv mecarbil, aucun effet bénéfique significatif sur les symptômes, en fonction de la FE, n'a été observé (79).

Les résultats de cette étude sont mitigés puisque qu'il a bien été observé un effet bénéfique de l'omecamtiv mecarbil sur la diminution du nombre d'événements cardiaques. Cependant, cela s'est principalement observé chez les patients ayant une FE plus faible (< 28%) (79).

Pour les patients ayant une FE altérée, mais supérieure à 28%, les résultats ne se sont pas avérés aussi concluants puisqu'aucune différence significative n'a pu être mise en évidence, notamment au niveau de l'évaluation du critère de jugement principal (79).

Fin Décembre 2020, le laboratoire AMGEN®, a souhaité mettre en place une étude d'accès post-essai à l'omecamtiv mecarbil. L'objectif principal était de donner accès à l'omecamtiv mecarbil aux patients ayant terminé l'étude GALACTIC-HF et pour qui ce traitement était bénéfique. Cependant, sur décision du promoteur, cette étude n'a pas pu aboutir (80,81).

De son côté, le laboratoire Boehringer Ingelheim s'est appliqué à améliorer l'utilisation des médicaments actuels en se concentrant, également, sur la prise en charge des patients IC avec FE réduite. Grâce au déploiement de leur essai de phase III, EMPEROR-Reduced, les chercheurs ont pu analyser les effets de familles de molécules, déjà présentes sur le marché, mais utilisées dans une autre indication thérapeutique que l'IC : les gliflozines. Ces molécules, d'ordinaire, sont utilisées dans le traitement du diabète de type II. Toutefois, de nombreuses études réalisées chez des patients diabétiques suggèrent que le mécanisme d'action des gliflozines permettrait de réduire le nombre d'hospitalisations et de décès pour IC (82–85).

Pour vérifier ces hypothèses, l'étude EMPEROR-Reduced (2017-2020) s'est engagée à explorer les effets de l'empagliflozine chez les patients atteints d'IC chronique, avec FE réduite (≤ 40%) et dont un traitement médicamenteux optimal est déjà administré selon les recommandations de l'ESC. Les chercheurs ont donc proposé aux patients d'expérimenter cette famille de molécules jugées prometteuses dans la prise en charge de leur pathologie.

Afin de mesurer l'efficacité de l'empagliflozine, le critère d'évaluation principal retenu se base sur l'évaluation du taux de décès cardiovasculaires ou de réhospitalisations pour IC (53). En 2020, au terme de cette étude multicentrique, 3730 patients répartis dans 520 centres et 20 pays ont bénéficié de ce traitement (53). Au CHU de Montpellier, ce sont 10 patients du service de cardiologie qui ont reçu ce nouveau traitement prometteur.

A sa clôture, l'étude EMPEROR-Reduced a démontré que l'empagliflozine favorisait la réduction du risque combiné de décès, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou de consultation pour insuffisance cardiaque urgente nécessitant un traitement intraveineux (Figure 24) (53).

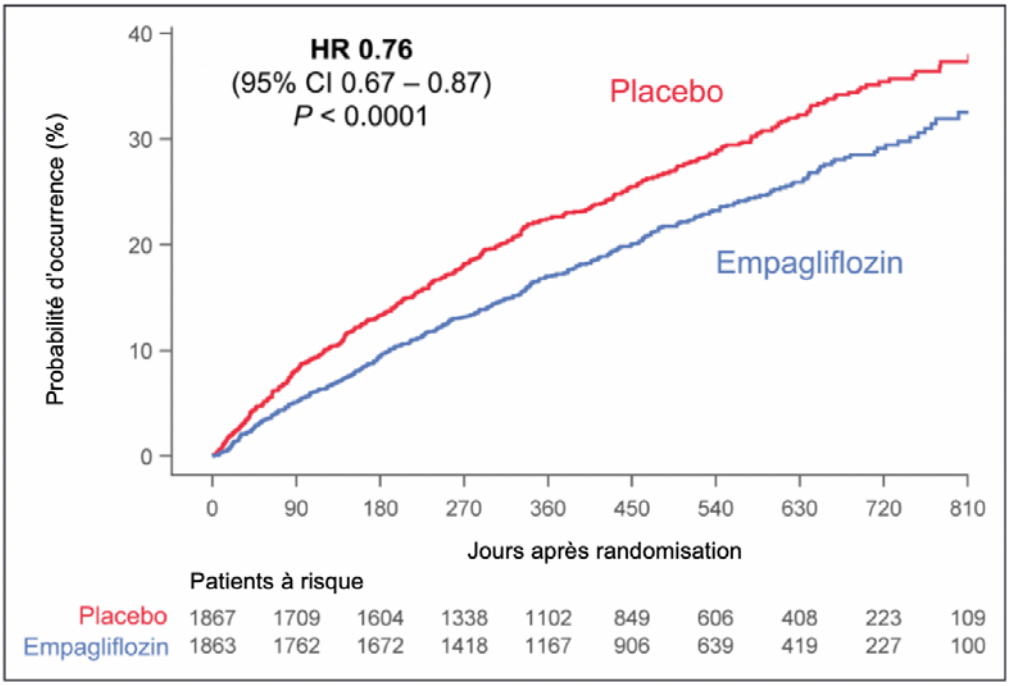


Figure 24 - Analyse du temps écoulé jusqu'au premier événement concernant la mortalité toutes causes confondues, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou la consultation en urgence pour aggravation de l'insuffisance cardiaque dans les groupes placebo et empagliflozine, extrait du Journal de l'Association Américaine du cœur (53)

Ce bénéfice a atteint une signification statistique 12 jours après la randomisation. Autrement dit, les effets positifs de ce traitement apparaissent en moyenne 12 jours après la première prise et ce, de manière significative comparativement au groupe placebo (53).

L'empagliflozine a également permis de réduire le nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque ayant nécessité un passage aux soins intensifs et un vasopresseur, ou un inotrope positif, ou une intervention chirurgicale (53).

De plus, les patients prenant de l'empagliflozine étaient de 20 à 40 % plus susceptibles de connaître une amélioration de leur stade NYHA et de 20 à 40 % moins susceptibles de connaître une aggravation de leur stade NYHA, avec des effets statistiquement significatifs apparus 28 jours après la randomisation, et maintenus pendant le suivi à long terme. Plus encore, le risque d'aggravation de l'IC en milieu hospitalier ou

ambulatoire, qui était élevé dans le groupe placebo (48,1 pour 100 années-patients de suivi), a été réduit par la prise d'empagliflozine (53).
En résumé, l'empagliflozine réduit le risque et le nombre total d'événements liés à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque en milieu hospitalier et ambulatoire chez les patients souffrant d'IC et présentant une FE réduite. Au cours de l'étude EMPEROR-Reduced, les bénéfices ont pu être observés rapidement après l'initiation du traitement et maintenus durant toute la durée de l'étude.

Bien que ces deux études aient obtenu des résultats bénéfiques, aucun des deux médicaments à l'essai n'a pu être mis à disposition des patients IC. En fait, les deux études n'ont pas bénéficié d'extension puisque les laboratoires n'ont pas pu prolonger leurs expérimentations sur ces nouvelles molécules. Les patients inclus dans cette étude n'ont alors pas pu profiter d'une prise de leur traitement hors protocole bien que celui-ci pouvait avoir des effets bénéfiques sur leur qualité de vie.

Dans le même temps aux États-Unis, les investigations sur les gliflozines portent sur une autre molécule : la dapagliflozine. Le groupe Astra Zeneca initie alors ses travaux sur la dapagliflozine chez le patient insuffisant cardiaque et lance son étude de phase III, DAPA-HF[15] en 2017. La problématique est la suivante : quels sont les effets de la dapagliflozine sur l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou du décès d'origine cardiovasculaire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique avec FE réduite (< 40%) ? Conformes à leurs attentes, les résultats révèlent les bienfaits de la dapagliflozine dans l'insuffisance cardiaque. Quand elle est utilisée comme médicament dans cet échantillon de patients, la molécule aide à limiter l'aggravation des symptômes et réduit la mortalité. Elle concourt également à l'amélioration de la qualité de vie à tout âge (52,84,86,87).
Depuis, ce médicament est commercialisé, distribué et référencé comme une recommandation pour les patients atteints d'IC avec FE réduite. Effectivement, à partir de 2021, les gliflozines font partie intégrante de la prise en charge médicamenteuse de l'IC (9).

[15] Etude DAPA-HF: *Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure*. Étude internationale, multicentrique, de phase III, en bras parallèles, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo.

Les innovations thérapeutiques suscitées sont applicables, comme de nombreux médicaments actuellement, dans les cas d'IC à fraction réduite. Mais qu'en est-il pour les personnes souffrant d'IC dont la FE est préservée ? Existe-il des médicaments sur le marché dont les effets seraient également favorables aux patients insuffisants cardiaques ?

Ces questions ont été soulevées par l'université Charity en Allemagne. Les chercheurs se sont tournés vers ces patients insuffisants cardiaques avec FE préservée, plus difficile à prendre en charge. Ainsi, l'étude SPIRIT[16] (Spironolactone dans le traitement de l'IC) débutée en 2018, vise à déterminer l'efficacité et l'innocuité de la spironolactone dans la prise en charge de l'IC avec FE préservée. L'objectif est également de montrer que cet antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes permet de réduire le nombre d'hospitalisations récurrentes pour IC et la mortalité cardiovasculaire (88).
A ce jour, l'étude suit son cours dans 69 hôpitaux, dont le service de cardiologie du CHU de Montpellier. Pour l'heure, deux patients sont inclus et randomisés à l'hôpital Arnaud de Villeneuve. L'objectif d'inclusion du promoteur est d'inclure environ 1300 patients d'ici décembre 2024.

L'analyse finale des études médicamenteuses tend à faire évoluer les recommandations établies par l'ESC. Toutefois, ceci relance les discussions au sujet des ordonnances de traitements conséquentes, non adaptées et non optimisées à l'état du patient.

2.3) Optimisation des traitements médicamenteux

On entend par « optimisation des traitements médicamenteux », des méthodes ou moyens permettant d'évaluer la prise en charge du patient insuffisant cardiaque et de juger de l'efficacité des médicaments prescrits.

[16] Étude SPIRIT: *SPIRonolactone In the Treatment of heart failure*. Étude interventionnelle de phase III en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo, en bras parallèles.

Les 3 études mises en avant dans cette analyse sont toutes trois promues par le CHU de Montpellier. Deux d'entre elles s'intéressent à l'optimisation de l'accompagnement du patient : études PRADO-IC (Efficacité du PRADO-IC en Occitanie) et COMPIC (COllaboration Médico-Pharmaceutique dans la Prise en charge de l'Insuffisance Cardiaque). La troisième se concentre sur l'analyse biologique d'un biomarqueur dont le dosage permet d'adapter les traitements de l'IC et leurs posologies. Il s'agit de l'étude ICAME (Évaluation médico-économique de l'adaptation thérapeutique guidée par le biomarqueur Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 (sST-2) dans la prise en charge des patients en insuffisance cardiaque aigüe).

Afin de comparer les différents acteurs de la prise en charge du patient insuffisant cardiaque le service de cardiologie de Montpellier a souhaité mesurer les effets de l'intervention d'un nouvel acteur majeur : le pharmacien hospitalier.

L'étude COMPIC[17] évalue l'impact d'une prise en charge coordonnée médico-pharmaceutique du patient insuffisant cardiaque sur la réhospitalisation suite à un événement lié à la maladie, 3 mois après la sortie d'hospitalisation (89).

Cette étude cherche à montrer que l'intervention du pharmacien hospitalier dans la prise en charge du patient (et surtout dans l'optimisation de ses traitements), a un effet bénéfique sur la diminution du nombre de réhospitalisations 3 mois après sa sortie de l'hôpital. Le projet fourni aux patients un contact facilité avec leur pharmacien hospitalier. Cela leur octroie la possibilité de lui poser des questions et d'obtenir des conseils si nécessaire (89). La collaboration entre le médecin et le pharmacien présente également l'avantage de tenir compte des besoins du patient tout au long de sa prise en charge.

En ce qui concerne le recrutement des candidats, il est prévu d'inclure 248 patients insuffisants cardiaques dans 3 centres au niveau national : Montpellier, Nîmes et Toulouse. A ce jour, 92 patients ont pris part à la recherche à Montpellier. Cette dernière prévoit de se terminer en Août 2022.

Cette étude ne prévoyant pas d'analyse intermédiaire, nous ne pouvons pas évaluer les bénéfices réels de cette collaboration médecin-pharmacien dans la prise en charge du patient insuffisant cardiaque.

[17] Étude COMPIC : étude interventionnelle, monocentrique, randomisée et en ouvert.

Une fois l'ordonnance du patient optimisée, un suivi régulier de sa pathologie et de ses traitements se met en place. De nos jours, de nouveaux moyens se mettent en place, comme le dosage de biomarqueurs.

Inscrite dans la continuité de l'étude pilote STADE-HF (sST2 comme aide à la gestion de l'IC)[18], promue par le CHU de Montpellier, l'étude ICAME[19] (2021) se consacre à l'analyse du biomarqueur sST2. Cette dernière insiste sur l'effet à long terme du traitement guidé par le sST2 sur le pronostic des patients insuffisants cardiaques (90). L'objectif principal de cet essai est d'estimer le rapport coût-utilité de l'adaptation thérapeutique guidée par le biomarqueur sST-2 dans la prise en charge des patients en IC aiguë, comparativement à la prise en charge standard après 2 ans du suivi. Le critère d'utilité employé est le nombre QALY (*Quality Adjusted Life Years*), c'est à dire la durée de vie pondérée par la qualité de vie liée à la santé (90).

Dans les deux conditions expérimentales, les classes thérapeutiques utilisées sont conformes aux recommandations européennes et françaises. L'escalade thérapeutique jusqu'à la dose « maximale tolérée » est laissée à l'appréciation du clinicien dans le groupe contrôle et guidée par la détermination du sST2 dans le groupe interventionnel (90).

L'éligibilité des patients est évaluée selon leur motif d'hospitalisation (l'insuffisance cardiaque) et selon les taux de NT pro BNP (≥450 pg/ml) ou BNP (≥400 pg/ml) mesurés. En revanche, les patients ne peuvent être inclus s'ils sont en instabilité hémodynamique (ex : choc cardiogénique) ou s'ils présentent une affection entrainant un pronostic de moins de 7 jours (90).

A ce jour, 24 patients sont inclus dans l'étude, dans le centre de Montpellier. L'objectif est d'en inclure et d'en randomiser 710 (90).

Compte tenu de sa mise en place récente, l'étude ne permet pas d'analyser les premiers résultats. Cependant, les résultats apportés par l'étude pilote, font de l'étude

[18] Étude STADE-HF : étude interventionnelle, prospective, randomisée, en double aveugle

[19] Étude ICAME : étude multicentrique, contrôlée, randomisée à deux bras parallèles, en simple aveugle.

ICAME une étude pionnière qui permet de guider les autres centres de recherche dans l'utilisation de nouveaux outils de prise en charge.

Contrairement aux études ICAME et COMPIC, l'étude PRADO-IC[20] s'appuie sur un dispositif créé et mis en place par l'Assurance Maladie en 2010, le PRADO, qui permet d'accompagner les patients à leur sortie de l'hôpital. Il s'agit d'un essai médico-économique, comparant deux groupes de patients, un bénéficiant du programme d'accompagnement de l'AM et l'autre non. Le but de cette recherche PRADO-IC est d'évaluer le rapport coût-utilité du système PRADO. Autrement dit, l'estimation du coût pour éviter une réhospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Cette étude est proposée au patient lorsque celui-ci est admis à l'hôpital pour insuffisance cardiaque ou pour un motif lié à son insuffisance cardiaque (ex : décompensation cardiaque). Pour être éligible, le patient doit également être autonome et vivre à domicile (91).

Entre 2018 et 2022, 147 patients sur 404 ont été inclus au CHU de Montpellier. L'étude était répartie sur 5 centres au niveau national (91).

Au moment de la rédaction de cette thèse, les résultats de l'étude PRADO-IC n'ont pas encore été publiés. Toutefois, une analyse intermédiaire a été réalisée au cours du projet d'étude effectué durant l'année 2020-2021. Cette observation porte sur les impacts du programme PRADO quant à l'amélioration de la qualité de vie des patients, le nombre d'EI (Effets Indésirables)/EIG (Effets Indésirables Graves) observés et la survie/mortalité des patients, de la randomisation jusqu'à 12 mois de suivi. Les différentes données ont été comparées entre les 2 groupes (PEC habituelle et PRADO-IC).

Cette analyse porte sur les 192 premiers patients inclus dans les centres de Montpellier, Nîmes et Montauban et ayant achevé leur suivi. Ces 3 centres ont été sélectionnés car ce sont ceux qui ont inclus le plus de patients dans l'étude.

L'objectif principal de cette analyse était de montrer que les patients du groupe PRADO avaient une meilleure qualité de vie globale que les patients randomisés dans le bras PEC habituelle, 12 mois après la randomisation.

[20] Étude PRADO-IC : étude multicentrique, randomisée (PEC conventionnelle vs PRADO), ouverte.

La qualité de vie était évaluée en fonction des scores totaux obtenus suite au remplissage du questionnaire de qualité de vie EQ5D-5L (Annexe 3). Ce questionnaire se présente sous la forme de 5 questions, s'intéressant à 5 critères différents : la mobilité, l'autonomie, les activités courantes, les douleurs/gênes et l'anxiété/dépression. Le patient évalue ces critères selon 3 éléments : aucun problème, problèmes légers ou incapacité.

Ce sont ces évaluations qui vont permettre de calculer le score total pour chaque questionnaire (Tableau V) (92).

Tableau V - Comparaison des coefficients estimés en France et par le MVH (Measurement and Valuation of Health) (Chevalier and al, 2011) (92)

		MVH	France
	Constant	0.081	
MO2	1 if mobility is level 2; 0 otherwise	0.069	0.155
MO3	1 if mobility is level 3; 0 otherwise	0.314	0.372
SC2	1 if self-care is level 2; 0 otherwise	0.104	0.212
SC3	1 if self-care is level 3; 0 otherwise	0.214	0.326
UA2	1 if usual activities is level 2; 0 otherwise	0.036	0.156
UA3	1 if usual activities is level 3; 0 otherwise	0.094	0.189
PD2	1 if pain/discomfort is level 2; 0 otherwise	0.123	0.112
PD3	1 if pain/discomfort is level 3; 0 otherwise	0.386	0.265
AD2	1 if anxiety/depression is level 2; 0 otherwise	0.071	0.090
AD3	1 if anxiety/depression is level 3; 0 otherwise	0.236	0.204
N3	1 if any dimension is at level 3; 0 otherwise	0.269	0.174
AIC			9,484
MAE			0.043
Pearson *r*			0.993

Les questionnaires réalisés à l'inclusion et à 12 mois ont été analysés et scorés. Une différence, entre les deux scores totaux obtenus a été calculée afin d'évaluer le bénéfice du programme PRADO. Comme les variables ne suivaient pas une loi normale, un test de Wilconxon-Mann-Whitney a été effectué. Il y avait 77 données pour le groupe PEC habituelle et 70 pour le groupe PRADO-IC.

Cette analyse n'a pas montré de différence significative ($p > 0,05$) entre les deux groupes dans l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Les objectifs secondaires de l'analyse statistique portaient sur une réduction du nombre d'EI/EIG et de décès dans le groupe PRADO-IC comparativement au groupe PEC habituelle.

Concernant les EI/EIG, 403 ont été recensés parmi 160 patients, sur les 192 initialement. Cette analyse visait à évaluer l'influence de la prise en charge sur l'apparition d'EI/EIG au cours de l'année de suivi.

Comme il s'agissait ici de données qualitatives, une analyse du Khi^2 a été réalisée. Celle-ci n'a pas mis en évidence de différence significative ($p > 0,05$) entre les deux groupes en termes d'appariation d'EI/EIG, 1 an après la randomisation des patients insuffisants cardiaques (Tableau VI).

Tableau VI - Répartition des effectifs en fonction des groupes et du nombre d'EI/EIG 12 mois après la prise en charge

EI/EIG après prise en charge (après 12 mois de suivi)	**Prise en charge**		**P-value**
	PEC habituelle	PRADO-IC	
Oui	79	81	0,846
Non	17	15	
Total	96	96	

Il était aussi intéressant d'évaluer si la prise en charge avait un effet sur la mortalité ou la survie des patients inclus dans l'étude. Cette analyse a été réalisée en 2 temps. Tout d'abord nous avons analysé le nombre de décès depuis la randomisation jusqu'à 6 mois de suivi (Tableau VII), puis de la randomisation jusqu'à 12 mois de suivi (Tableau VIII).

Tableau VII - Répartition des effectifs en fonction des groupes et du nombre de décès/survie 6 mois après la prise en charge

Mortalité/Survie 6 mois après prise en charge	**Prise en charge**		**P-value**
	PEC habituelle	PRADO-IC	
Décès	8	7	1,00
Survie	88	89	
Total	96	96	

Tableau VIII - Répartition des effectifs en fonction des groupes et du nombre de décès/survie 12 mois après la prise en charge

Mortalité/Survie 12 mois après prise en charge	Prise en charge		P-value
	PEC habituelle	PRADO-IC	
Décès	12	15	0,677
Survie	84	81	
Total	96	96	

En présence de données qualitatives, le test du Khi^2 n'a pas mis en évidence de différence significative ($p > 0,05$) selon le groupe de PEC sur la survie/mortalité à 12 mois.

Cette analyse intermédiaire de l'étude PRADO-IC n'a pas démontré un réel bénéfice du programme d'accompagnement PRADO chez les patients en bénéficiant, comparativement à ceux n'en bénéficiant pas, notamment en termes d'amélioration de la qualité de vie à 12 mois.

L'optimisation des traitements médicamenteux est une nouvelle méthode de prise en charge, moins coûteuse et plus adaptative. En effet, les traitements de l'IC prescrits au patient peuvent être adaptés selon son état, son âge, sa pathologie, ses antécédents etc. Cette optimisation peut aussi bien se mettre en place au cours de l'hospitalisation ou à son terme. Mais l'optimisation de la prise en charge ne s'arrête pas là. Avec l'avènement du télétravail et de la téléconsultation, la communication entre le patient et le soignant évolue. Outre la gestion des flux et du personnel médical, la télémédecine présente ainsi des atouts intéressants pour l'accompagnement du malade. C'est dans cette optique d'obtenir davantage d'informations et de guider la personne dans sa guérison que de nouvelles fonctionnalités de suivi à distance voient le jour.

2.4) Dispositifs de suivi à distance

La surveillance à distance est un moyen de communiquer des informations essentielles relatives aux activités du cœur au médecin et ce, directement et à tout moment de la journée ou de la semaine. Ainsi, les dispositifs de télésurveillance servent à prévenir les hospitalisations pour IC en adaptant les traitements à distance.

En 2014, la loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) a élaboré le programme ETAPES (Expérimentations de Télémédecine pour l'Amélioration des Parcours en Santé). Celui-ci concerne à l'origine 3 pathologies : l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance respiratoire chronique. Puis en 2017, celui-ci s'élargi au diabète et aux prothèses cardiaques implantables. En 2018, l'article 54 de la LFSS a reconduit le projet pour une durée de 4 ans (2018-2022) (93).

Ce programme expérimental encourage et soutient financièrement le déploiement de projets de télésurveillance cohérents et pertinents sur l'ensemble du territoire. Les patients éligibles jusqu'à la fin du programme sont ceux en classe NYHA II ou plus, avec un taux de PN élevé (BNP supérieur à 100 pg/mL ou NT pro BNP supérieur à 1000 pg/mL) (93). Ce programme permet également de déployer le dispositif de balance connectée, directement reliée à une tablette, assurant un suivi du patient. Une fois sa pesée quotidienne faite, le patient renseigne son poids et doit répondre à quelques questions sur son état de santé.

La balance connectée a été expérimentée au cours de l'étude OSICAT[21] (2017-2018) (Optimisation de la surveillance ambulatoire des patients souffrant d'insuffisance cardiaque par télécardiologie), menée par la société CDM e-Health. Un suivi journalier du poids corporel des patients et un enregistrement régulier de leurs symptômes de l'IC ont ainsi été assurés. Selon les résultats entrés par le patient, l'équipe médicale établi une éducation personnalisée sur la façon de gérer sa pathologie au quotidien.

Cette étude interventionnelle française a offert l'opportunité à 482 patients (sur 990 inclus) souffrant d'IC aiguë de bénéficier de ce dispositif de suivi (94,95). Les critères d'évaluation primaires se concentraient sur le nombre de décès toutes causes confondues et d'hospitalisations, le nombre de décès toutes causes confondues et

[21] Etude OSICAT : Étude randomisée, multicentrique et en ouvert.

d’hospitalisations chez les patients de stade NYHA III ou IV, et une évaluation du nombre de décès toutes causes confondues et d’hospitalisations chez les patients socialement isolés.

L’utilisation quotidienne de la balance s’est avérée utile pour réduire le taux de mortalité ou d’hospitalisations pour IC (Figure 25).

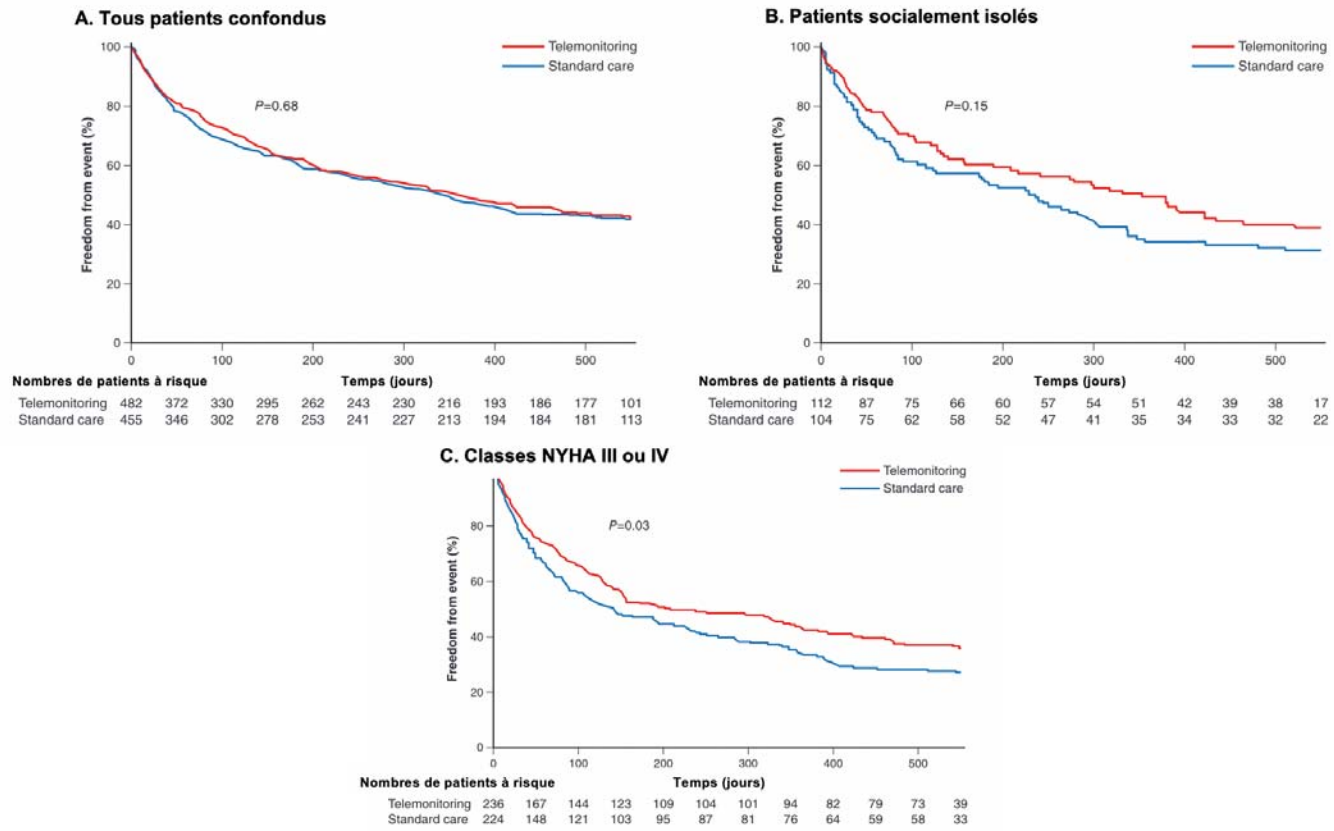


Figure 25 - Représentation graphique des résultats de l’étude OSICAT - Délai avant la première hospitalisation non planifiée, quelle qu'en soit la cause, ou le décès, quelle qu'en soit la cause, au cours de la période d'étude de 18 mois. A. Tous les patients confondus ; B. Patients socialement isolés ; C. Classes III ou IV de la NYHA (95)

La télésurveillance par balance connectée ne s'est pas traduite par un taux significativement plus faible de décès toutes causes confondues ou d'hospitalisations non programmées chez les patients atteints d’IC. Les résultats suggèrent tout de même que la télésurveillance améliore les résultats cliniques dans des populations sélectionnées, même si des confirmations supplémentaires restent nécessaires (95).

L’étude OSICAT a plus exactement montré que, dans les cas d'IC de classe NYHA III ou IV, le délai moyen avant le décès toutes causes confondues ou la première hospitalisation non planifiée était de 82 jours dans le groupe de télésurveillance contre 67 jours dans le groupe soin courant (SC) (95).

Aussi, après ajustement des facteurs prédictifs connus, la télésurveillance est associée à une réduction de 21 % du risque relatif de première hospitalisation non planifiée pour IC.

La société Abbott, connue pour ses dispositifs médicaux innovants en télécardiologie, a également développé un dispositif permettant d'assurer un suivi de l'IC à distance. En effet, en plus de son traitement médicamenteux, le patient peut se voir implanter le dispositif CardioMEMS^{TM} HF (Figure 26). Plus confortable d'utilisation, et bien moins encombrant, l'appareil fourni des informations très précises sur l'état de santé des volontaires.

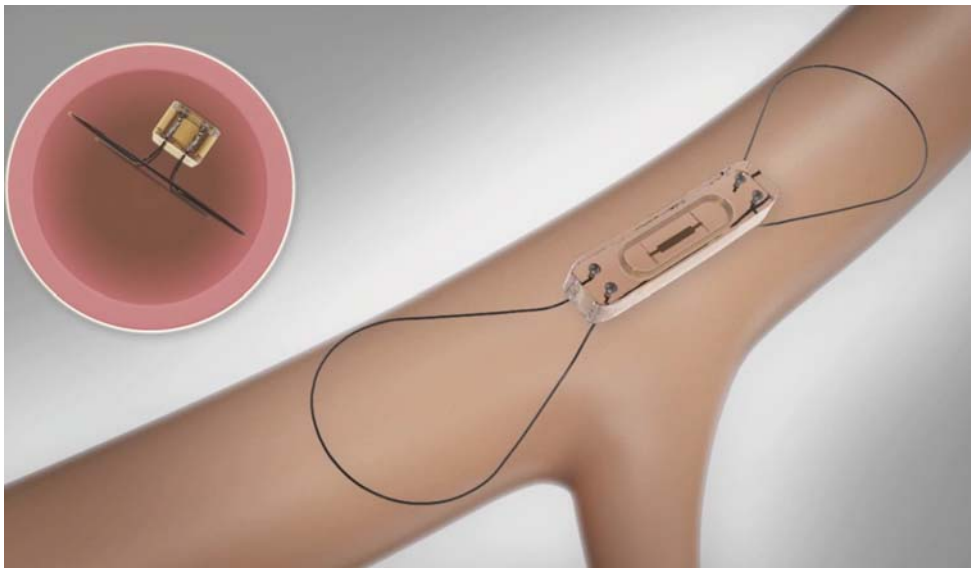


Figure 26 - Représentation schématique du système CardioMEMS^{TM} HF implanté dans une artère pulmonaire, extrait de Abbott (96)

Il s'agit du dispositif le plus innovant en télécardiologie. Le système est composé d'un capteur sans fil implantable (qui mesure la pression de l'artère pulmonaire), d'une unité électronique pour les patients et les hôpitaux et d'une base de données sécurisées où seront transmises et stockées les données des patients. Les mesures hémodynamiques sont prises de façon quotidienne par le patient en position couchée (97).

L'étude COAST (*CardioMEMS^{TM} HF System Post-Market Study*), promue par Abbott, souhaite démontrer et évaluer la sécurité, l'efficacité et la faisabilité de la gestion de l'insuffisance cardiaque guidée par le dispositif CardioMEMS^{TM} HF chez des patients souffrant d'IC. Il s'agit d'une étude de phase IV, prospective, internationale, multicentrique, en ouvert. Le critère d'évaluation clinique principal compare les taux

d'hospitalisations pour IC après 1 an de pose du dispositif par rapport à l'année précédant l'implantation du capteur chez les patients présentant des symptômes de classe III de la NYHA et une précédente hospitalisation pour IC. Les principaux critères de sécurité évaluent l'absence de complications liées au dispositif et/ou à la défaillance du capteur de pression après 2 ans (98).

L'implantation du dispositif CardioMEMS^{TM} HF a permis de réduire de façon significative le taux d'hospitalisations des patients à hauts risques, pour les patients implantés au Royaume-Uni (98). Les résultats en France n'ont, à ce jour, pas été publiés. Toutefois, en 2021, un rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) fait l'état des lieux des résultats préliminaires en France. Le 27 Avril 2021, les résultats publiés concernent les 50 premiers patients implantés dont le suivi à 6 mois a été réalisé. Il s'agit de 50 patients répartis sur 7 centres, dont le CHU de Montpellier (99). Effectivement, 31 patients ont pu bénéficier de ce dispositif au CHU de Montpellier : 20 dans le cadre de l'étude et 11 en dehors de l'étude. En France, le CHU de Montpellier s'est imposé comme le 1er centre implanteur avec ses 31 implantations sur 76.

L'âge moyen des patients était de 66,5 ans et la majorité étaient des hommes. Tous les patients étaient au stade NYHA III et un tiers d'entre eux présentaient une FEVG > 40%. Parmi ces 50 patients volontaires, 45 ont été suivis à 6 mois. 4 patients n'ont pu être suivis suite à leur décès, le cinquième est sorti de l'étude (99). Concernant le critère d'évaluation principal, on dénombrait, 6 mois avant l'implantation, 60 hospitalisations pour IC. Après 6 mois de suivi, on n'en dénombrait plus que 23 ; toujours parmi ces 50 premiers patients. On observe donc bien une réduction du nombre d'hospitalisation chez les patients présentant des symptômes de classe NYHA III (99).

S'inspirant des innovations technologiques de la société Abbott, le laboratoire Zoll® a conçu et développé un dispositif de surveillance ambulatoire moins invasif : le MICROCOR (µCOR^{TM}) (Figure 27).

Figure 27 - Représentation schématique du positionnement du système μCOR™ (patch et capteur) et de son chargeur, extrait de Zoll® (100)

Ce dispositif s'inscrit dans le cadre du dépistage précoce de la décompensation d'une IC. Le système μCOR™ est composé d'un patch, d'un capteur, d'un chargeur, d'un appareil de transmission de données et du serveur (Figure 27). Le patch est collé sur le flanc gauche du patient et enregistre son rythme cardiaque, son schéma respiratoire, son activité, et la position de son corps. Le capteur, connecté au patch, récupère ces données qui sont alors envoyées sur un serveur pour analyse par le médecin (101).

En 2019, l'étude observationnelle, ouverte, monobras BMAD/PMAD (Avantages du Microcor dans l'insuffisance cardiaque décompensée ambulatoire), vise à démontrer que la surveillance de l'IC permet de réduire le nombre de réhospitalisations ainsi que le taux de mortalité (101).

A ce jour, l'étude BMAD est désormais close du fait de réactions allergiques au patch développées par les patients inclus dans l'essai. De plus, des problèmes quant à la transmission hebdomadaire des rapports ont également été observés. Aucun résultat n'a pu être mis en évidence en 2022. Seul 3 patients ont pu être inclus au CHU de Montpellier au cours de l'année 2020-2021 alors que l''objectif de recrutement de était de 300 patients.

Finalement, la multiplication des appareils de suivi à distance, aussi invasifs soient-ils, répond-elle aux problématiques de santé actuelles ? Ces dispositifs ont-ils de réels bénéfices sur la santé des patients insuffisants cardiaques et sur leur prise en charge ? L'analyse statistique de ces études ne fait pas l'unanimité. Les effets mitigés sur la diminution des taux d'hospitalisation ou de décès, toutes causes confondues, démontrent le manque de validité de telles expérimentations. Le dispositif

CardioMEMS^{TM} et la balance connectée semblent être prometteurs et des effets bénéfiques ont pu être observés, mais ils ne semblent pas améliorer l'état de santé de façon significative. D'autre part, il parait légitime de questionner les possibilités de généraliser ces dispositifs à d'autres classes de patients insuffisants cardiaques.

Malgré ces retombées, le déploiement de ces dispositifs s'est renforcé suite à la crise sanitaire. Ils ont permis aux patients insuffisants cardiaques d'être suivis malgré le COVID et l'accès restreint aux soins. L'expérimentation de ces dispositifs par la cellule de recherche clinique du CHU de Montpellier a constitué un atout pour de nombreux patients qui ont notamment pu voir leur suivi s'améliorer durant la crise sanitaire.

3) DISCUSSION

Au sein du service de cardiologie de Montpellier, le portefeuille de projets portant sur l'IC est important et se développe tous les ans. Les études, aussi bien institutionnelles qu'industrielles, sont variées et portent sur des dispositifs médicaux, de nouvelles thérapeutiques mais également des moyens de prise en charge novateurs. L'accueil de tous ces projets autour de l'IC permet d'optimiser la prise en charge sur divers aspects, et proposer au patient un accompagnement complet de sa pathologie.

Tout d'abord, l'activité de recherche clinique du CHU de Montpellier favorise l'accès à de nouvelles molécules. Ainsi, des progrès ont pu être observés chez les patients atteints d'IC. En effet, les patients atteints de formes graves, et ayant bénéficié du nouveau traitement qu'est l'omecamtiv mecarbil, voient leur risque de subir un nouvel événement cardiaque diminuer. Dans les faits, il s'avère que l'omecamtiv mecarbil réduit le délai avant le premier événement d'IC ou le décès de cause cardiovasculaire, mais seulement chez les patients avec une FE < 28%.

Néanmoins, les études médicamenteuses ne s'intéressent pas seulement à l'innovation. En effet, l'activité de recherche clinique facilite également l'accès à des molécules déjà présentes sur le marché dans le but de démontrer leur efficacité sur d'autres aspects thérapeutiques.

C’est ce que cherchent à démontrer les études EMPEROR-Reduced et SPIRIT. Les résultats de l’étude EMPEROR-Reduced sur l’utilisation de l’empagliflozine dans l’insuffisance cardiaque se sont avérés encourageants. Une réduction du nombre de décès et d’hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients insuffisants cardiaques avec une FE altérée a été observée et ce, dès 12 jours de traitement.
Ce type d’études médicamenteuses est actuellement en cours dans le monde entier. En Pologne, le levosimendan, utilisé dans le traitement de l’IC aiguë congestive est testé sur des patients avec une IC sévère afin de prévenir le nombre de réhospitalisations et de réduire les exacerbations de l’IC (102). En effet, le levosimendan est un sensibilisateur calcique permettant d’augmenter la contraction du muscle cardiaque et d’améliorer sa relaxation. Il a pour but d’améliorer les effets d’une IC décompensée. Ce même principe actif est aussi l’objet d’une nouvelle investigation qui sera bientôt menée dans le service de cardiologie de Montpellier. L’étude Levoheartschock (Effet de l'utilisation précoce de levosimendan *versus* placebo sur un critère combiné de morbidité-mortalité chez les patients en choc cardiogénique) testera les effets du levosimendan dans les chocs cardiogéniques (103). Au Canada, le sildénafil (utilisé dans les troubles de l’érection) est actuellement à l’essai pour prévenir les risques d’IC droite après l’implantation d’un dispositif d’assistance circulatoire. Le but est de déterminer si la diminution de la pression sanguine dans les poumons (effet engendré par le sildénafil), réduit l'incidence de l’IC droite et réduit la morbidité et la mortalité (104).

Toutes les études présentées ci-dessus sont sources d’amélioration dans la prise en charge des patients IC. Toutefois, au regard de l’augmentation de l’incidence de l’IC, toutes ont le même objectif : trouver de nouvelles alternatives thérapeutiques et perfectionner la prise en charge de cette pathologie cardiaque.
Ces recherches participent à l’évolution des recommandations de l’ESC. Elles favorisent l’accès à de nouveaux moyens de prises en charge et s’avèrent notamment profitables aux patients n’ayant pas eu l’opportunité de participer à un essai clinique, ou aux patients ne pouvant pas bénéficier du traitement mis à l’essai au cours de leur participation à la recherche. En effet, les participants des essais cliniques ne sont pas toujours en mesure de bénéficier du traitement testé à la clôture de l’étude. Ce type d’événement est d’ailleurs survenu lors des études GALACTIC-HF et EMPEROR-Reduced.

En tant que personnel de santé, on peut s'interroger sur le caractère éthique des décisions prises quant à la finalité de l'étude. En effet, en participant à un essai clinique, le candidat accepte de tester une nouvelle thérapeutique et observe une amélioration de son état de santé. Cependant à la fin de sa participation, il est dans l'impossibilité de la poursuivre et se voit prescrire une autre molécule supposée remplacer celle qu'il avait l'habitude de prendre. Le fait de ne pas avoir de solution immédiate malgré les résultats positifs et prometteurs démontrés par l'étude laissent le patient et son médecin dans une situation délicate. Ces évènements doivent amener les promoteurs, les médecins investigateurs et les autorités réglementaires, à se questionner sur les bénéfices observés chez les patients, plutôt que sur les effets globaux. En effet, si des effets positifs ont pu être observés chez de nombreux patients, pourquoi ne pas les laisser continuer au risque de voir leur état de santé se détériorer par un changement de prise en charge. Puisque les résultats sont concluants, il serait intéressant de laisser le choix aux patients de poursuivre leur traitement s'ils le souhaitent. Il faudrait également permettre aux sujets des groupes contrôle d'en bénéficier.

Grâce à toutes ces études médicamenteuses, de nombreuses molécules sont désormais disponibles sur le marché afin de traiter les signes et symptômes de l'IC. Cependant, l'importante diversité de médicaments commercialisés rend le travail du cardiologue difficile notamment dans le choix des classes pharmacologiques à employer pour traiter l'IC de son patient.

Pour remédier à cela, le service de cardiologie de Montpellier s'est structuré autour de la recherche clinique en évaluant ou en développant de nouvelles pratiques, et en optimisant les traitements des patients insuffisants cardiaques. Aussi, et au-delà des évolutions pharmacologiques, les différents professionnels de santé ont tous leur rôle à jouer dans l'amélioration de la prise en charge. On peut imaginer que la coopération du personnel est favorable à l'accompagnement du patient et de ses proches.
Cependant, ces méthodes nécessitent une réorganisation du service et la mobilisation de personnels. Par ailleurs, cela peut soulever des problèmes de communication entre les différents acteurs impliqués dans les soins du patient et/ou avec le patient lui-même.

Pour pallier à cela, le CHU de Montpellier a mis en place une étude observationnelle dans son service de cardiologie. Celle-ci consiste à évaluer l'implication du pharmacien hospitalier, complémentaire à celle du cardiologue, dans la prise en charge du patient. En 2016, et ce pendant 6 mois, cette étude réalisée dans le service de cardiologie de l'hôpital Arnaud de Villeneuve, cherchait à déterminer les effets des interventions pharmaceutiques sur le potentiel impact clinique des erreurs de médication incluant le manque d'optimisation thérapeutique des patients avec des pathologies cardiaques. Au total 532 interventions pharmaceutiques ont été effectuées sur 339 patients. Cette étude a également permis de montrer que le taux d'acceptation, par les médecins, de ces interventions était de 98% (105). En effet, lorsqu'une relation de confiance est installée dans le service de cardiologie, le pharmacien, les médecins et les internes sont plus enclin à accepter ces interventions pharmaceutiques. Le regard apporté par le pharmacien sur les prescriptions est vu comme une aide, un appui. Le bon taux d'acceptation de ces interventions et l'évaluation faite par le cardiologue montre un changement de perspective par le pharmacien qui s'avère être plus proche de la réalité clinique (105).

On relève par ailleurs que la conciliation médicamenteuse permet de prévenir les erreurs thérapeutiques lors de la prescription des traitements de l'IC. La collaboration du pharmacien avec l'équipe médicale et paramédicale participerait donc activement à l'amélioration de la PEC des patients (105). Ainsi, l'implication du pharmacien favorise l'optimisation des traitements et permet aux patients peu vigilants quant à la prise de leurs médicaments d'être sensibilisés à l'intérêt de suivre leur traitement. Cela permet également aux médecins de porter un autre regard sur leur manière de prescrire et d'adapter de plus en plus l'ordonnance aux besoins du malade.

A ce titre, l'étude COMPIC semble montrer que les patients du groupe interventionnel contactent plus facilement le pharmacien hospitalier dès qu'ils rencontrent un problème avec leurs traitements mais aussi pour demander des conseils. Cette relation leur permet d'être accompagnés dans la compréhension de leur traitement mais aussi d'avoir une ordonnance de traitement optimisée et adaptée à leur état de santé. Ce bénéfice s'ajoute au contact, déjà facilité, avec le pharmacien de ville, à l'écoute de ses patients.

Pour soutenir la sensibilisation thérapeutique réalisée par le pharmacien, le patient peut également approfondir ses connaissances sur sa pathologie, ses traitements, sa

façon de se soigner et de prendre soin de lui en participant à des programmes d'éducation thérapeutique sur l'IC. Ces programmes sont régulièrement proposés par le service de cardiologie de l'hôpital Arnaud de Villeneuve. De même, ils soutiennent la motivation du patient dans ses actions. En effet, l'engagement du patient dans ses soins peut décliner au fil du temps pour diverses raisons (106). Tous ces éléments de collaboration entre les différents métiers du soin visent à développer une démarche centrée sur le patient. Cette démarche se fonde sur 3 aspects : une personnalisation du soin (écoute du patient et de ce qui est important pour lui), le développement et le renforcement des compétences/connaissances et la continuité des soins dans le temps (apportant un suivi et un soutien au patient) (106).

Dans la continuité d'accroître davantage l'efficacité des traitements de l'IC, le dosage de nouveaux biomarqueurs, autres que les PN, se développe. Le CHU de Montpellier fonde ses principales recherches sur le sST2, marqueur du remodelage et de la fibrose myocardique. En effet, l'étude STADE-HF (Intérêt du ST2 comme Aide au Diagnostic et à la prise En charge de l'insuffisance cardiaque) a comparé la prise en charge habituelle avec le dosage du sST2 mais dont le résultat n'est pas connu, à une prise en charge interventionnelle avec dosage du sST2 dont la valeur est connue et transmise au médecin investigateur. Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes en termes de réduction des taux d'hospitalisations. Cependant, les travaux ont démontré un effet du sST2 sur certains des critères d'évaluation secondaires. Effectivement, en mesurant le taux de réhospitalisations pour décompensation cardiaque aiguë à 1 mois, la durée de l'hospitalisation initiale et les critères de tolérance basés sur l'évaluation de la fonction rénale 1 mois après la sortie, les chercheurs ont démontré que les patients dont les taux de sST2 étaient faibles (< 37 ng/L) à l'admission avaient une durée moyenne d'hospitalisation plus courte (8,5 +/- 9,5 jours *vs* 14,8 +/- 14,9 jours) que les patients ayant des taux plus élevés (107). Il a aussi été montré qu'une diminution de plus de 81% du sST2 était significativement associée à un taux de réadmission plus faible (107). L'étude STADE-HF a donc permis d'affirmer que le taux de sST2 influençait la durée d'hospitalisation des patients insuffisants cardiaques et qu'une baisse notable du taux de sST2 était associée à une diminution du nombre de réhospitalisations (107).
Par conséquent, le dosage du sST2 permet de déterminer si les traitements initiés sont « efficaces » ou « insuffisants » et d'informer le cardiologue sur la durée moyenne de

l'hospitalisation de son patient (107). On considère que le traitement de l'IC est optimisé si le dosage du sST2 est inférieur à 37 ng/L. A contrario, s'il est supérieur à 37 ng/mL, certaines posologies doivent être réajustées et d'autres traitements peuvent alors être proposés (Figure 28).

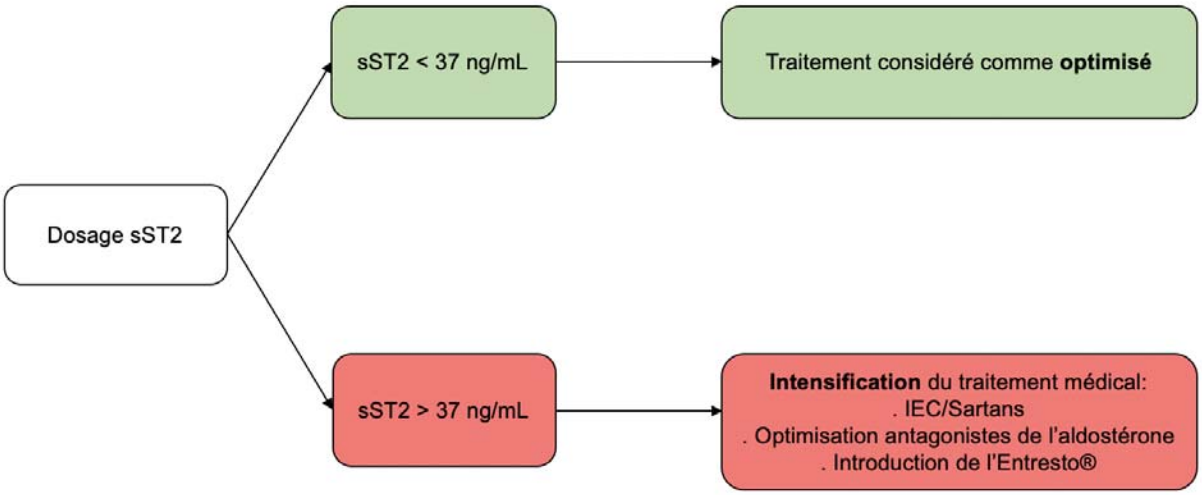


Figure 28 - Représentation schématique de l'interprétation du dosage su sST2 dans l'étude ICAME

Dans la continuité de son essai pilote, l'étude ICAME s'attelle à démontrer une plus grande puissance prédictive du biomarqueur sST2 dans le pronostic de l'IC, comparativement au NT pro-BNP. Autrement dit, elle vise à prouver que le sST2 prédit les symptômes de l'IC avec un taux de réussite supérieur.

Cependant, l'analyse d'un biomarqueur s'avère complexe et nécessite, en plus d'une formation sur l'utilisation et l'interprétation du biomarqueur, la mise en place d'un circuit logistique adapté. Au démarrage de l'étude ICAME, la réalisation du dosage du sST2 a révélé des problématiques ; ce dernier n'était pas fait systématiquement pour les patients du groupe expérimental malgré la présence d'outils informatiques (prescription connectée) et papier (fiche de liaison échantillons biologiques). Des solutions d'amélioration quant à ces incidents sont actuellement en cours de développement au CHU de Montpellier.

Dans l'intention d'optimiser la prise en charge, le domaine médical a su s'adapter et s'approprier des outils numériques modernes. Aujourd'hui, la recherche clinique, dotée de nouveaux appareils, favorise le déploiement de dispositifs médicaux de suivi à distance, invasifs ou non. Une précédente participation du service de cardiologie de

l'hôpital Arnaud de Villeneuve, à l'étude OSICAT, a permis de mettre en place un nouveau poste de médecin dédié à la télésurveillance et à la gestion et l'interprétation des données émises par la balance connectée. Depuis ce protocole, la délivrance de la balance connectée se fait quasiment systématiquement aux patients insuffisants cardiaques, aussi bien en hospitalisation qu'en consultation. Cet accompagnement et ce suivi du patient à domicile nécessite la mesure quotidienne du poids corporel. Il permet aux patients et aux médecins d'être plus vigilants quant aux signes de décompensation cardiaque.

Avec la crise du COVID-19, les prescriptions de balances connectées ont largement été déployées. Elles octroient aux patients les plus fragiles, et situés loin de centres médicaux, un suivi régulier, et des soins si nécessaire.

Dans le cadre de l'étude post-commercialisation du dispositif CardioMEMS-HF™ (étude COAST), il a été proposé aux patients insuffisants cardiaques de se faire implanter ce dispositif. Ce dernier, qui est en réalité un capteur de mesure de la pression artérielle pulmonaire, assure un suivi à distance par le cardiologue. L'étude COAST a ainsi permis au service de cardiologie de Montpellier de gagner en visibilité et de devenir un centre expert dans l'implantation de ce dispositif. D'autre part, une alternative non invasive, utilisant un patch et un capteur positionnés sur le flanc gauche du patient, a été testée par le laboratoire Zoll®. Cependant, tous les patients inclus dans le service de cardiologie Arnaud de Villeneuve ont présenté des allergies au niveau du point de contact avec le patch. Il pourrait être intéressant de rechercher une alternative aux patchs, moins allergène, à utiliser dans le cadre de l'étude BMAD.

Les dispositifs de suivi à distance s'avèrent être des atouts considérables pour pallier au manque de moyens et de ressources disponibles à l'hôpital, dans les cas où le patient habite loin d'un centre médical ou dans un désert médical par exemple. Ils permettent notamment de maintenir une prise en charge optimale.

En revanche, ces nouvelles stratégies de télésurveillance nécessitent, elles-aussi, de mobiliser de nouvelles ressources humaines. Il faut non seulement recruter les patients, mais également gérer et traiter les alertes émises par les dispositifs de télésurveillance. Ce recrutement est d'autant plus nécessaire que le nombre de médecins disponible ne cesse de diminuer. En effet, en 2018, en France, 6% de la population était concerné par cette diminution (108). De fait, au sein du service de cardiologie, la télésurveillance des patients porteurs de défibrillateurs et pacemakers

cardiaques est réalisée par des infirmières spécialisées. La mise en place d'un circuit similaire pour la prise en charge des patients IC s'est élaborée au CHU, avec le recrutement d'une infirmière en pratiques avancées. Cette dernière vient en appui au médecin de télésurveillance de l'IC pour la gestion des alertes et a la possibilité de réaliser des consultations spécifiques.

Il convient de préciser que l'utilisation des dispositifs informatiques peut être refusée par certains patients. Pour les individus les plus âgés et qui manquent de mobilité, ces outils sont certes un gain financier non négligeable (diminution des déplacements et des frais hospitaliers), et favorisent le contact de proximité avec les médecins et pharmaciens de ville. Mais ce suivi à distance peut donner l'impression de ne pas être bien pris en charge et s'avérer anxiogène pour le patient. De plus, le fonctionnement en condition de vie réelle de ces dispositifs est encore trop peu connu. De nouvelles investigations quant aux bénéfices perçus par et pour le patient seraient à mener.

Par ailleurs, à sa sortie de l'hôpital, le patient insuffisant cardiaque peut se sentir un peu désorienté. La pose d'un nouveau diagnostic, la prise de nouveaux traitements ou encore les informations délivrées par le personnel soignant, peuvent l'inciter à ne pas suivre les recommandations délivrées par son médecin une fois de retour à son domicile. Par souci de clarté, l'Assurance Maladie a introduit un programme de retour à domicile permettant aux patients de bénéficier d'un accompagnement administratif (aide à la prise des rendez-vous) dès leur sortie de l'hôpital. Les malades disposent également de soins infirmiers à domicile. Là encore, l'évaluation de ce programme est nécessaire afin de mesurer les bénéfices réels sur les patients en termes d'amélioration de leur qualité de vie.

Ces dernières années, de nouvelles thérapies spécifiquement dédiées au patient se mettent en place. On observe par exemple l'apparition du recours aux médicaments de thérapie innovantes autologues (le patient est son propre traitement) composés de cellules souches CD34+. Il s'agit de cellules souches hématopoïétiques fabriquées par la moelle osseuse et à l'origine des différents composants du sang. Lors d'une atteinte cardiaque grave, l'apport exogène de cellules souches sur le myocarde lésé favorise la régénération des tissus. Une quantité importante (plusieurs millions) de cellules souches est alors nécessaire. Ces cellules sont mobilisées de la moelle vers la

circulation sanguine grâce à l'injection quotidienne, en sous-cutané, de facteurs de croissance. Le G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*) est un produit utilisé pour réaliser cette mobilisation. Après environ 5 injections (sur 5 jours), le sang du patient est prélevé soit par don de sang classique soit par aphérèse (circulation extracorporelle du sang) (109). En 2013, une étude prospective et randomisée a étudié les effets à long terme d'une thérapie par cellules souches CD34+ chez des patients atteints de cardiomyopathie dilatée. Celle-ci a montré des résultats très prometteurs. Il semblerait que l'injection intra-coronaire de cellules souches CD34+ soit associée à une diminution du remodelage ventriculaire, à une meilleure tolérance à l'effort et à une meilleure survie sur le long terme chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique due à une cardiomyopathie dilatée non ischémique (109).

Ces premiers résultats dans l'IC sont également mis à l'épreuve dans le traitement de l'infarctus du myocarde, pathologie susceptible de provoquer une ICC à long terme. La société CellProthera s'intéresse tout particulièrement à cette catégorie de patients et met au point son traitement : les ProtheraCytes®, composé de cellules CD34+ expansées. Leur étude de phase I/IIb, EXCELLENT (Transplantation endocardiaque de cellules expansées), est actuellement à l'essai au Royaume-Uni et en France, notamment au CHU de Montpellier. A ce jour, le service de cardiologie de l'hôpital Arnaud de Villeneuve est l'un des principaux centres recruteurs avec plus d'une dizaine de patients traités par injection intracardiaque de ProtheraCytes® (110).

Tous ces moyens d'optimisation de la prise en charge des patients insuffisants cardiaques sont effectifs dans le service de cardiologie de Montpellier. La recherche clinique dans l'insuffisance cardiaque est un milieu en plein essor qui ne cesse d'évoluer dans le but d'améliorer l'accompagnement des patients mais aussi leur qualité de vie. Toutefois, nous pouvons nous questionner sur ces différentes stratégies de soins. En effet, l'incidence de l'insuffisance cardiaque est en constante augmentation ces dernières années et les coûts de la prise en charge ne cessent de croître. Nous pouvons donc nous interroger sur ces nouveaux traitements, chronophages et chers en ressources humaines. Contribuent-ils à réduire les coûts de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque lorsqu'ils sont combinés ? Limitent-ils le retour à l'hôpital des patients ?

CONCLUSION

L'insuffisance cardiaque est de plus en plus fréquente, en raison du vieillissement général de la population française. Bien que les troubles cardiovasculaires et respiratoires soient mieux traités, les séquelles provoquées sont à l'origine de nouveaux cas d'IC (69).

En raison de cette hausse du nombre de patients hospitalisés pour IC, les laboratoires pharmaceutiques et les hôpitaux développent de nouveaux moyens de prise en charge. Même si de nombreux outils sont déjà développés, tous ne sont pas applicables et généralisables à tous les patients. L'activité de recherche clinique nécessite donc d'adapter les solutions de prise en charge des patients insuffisants cardiaques selon leur profil et leurs préférences. En effet, il n'existe ni un seul type d'IC, ni un seul type de patient. Il est donc important d'adopter plusieurs stratégies afin de proposer une étude adaptée au profil du patient. On tend donc de plus en plus vers une personnalisation du soin où le patient devient un acteur central de sa prise en charge.
Cette individualisation du soin est de plus en plus facilitée par la multiplication d'acteurs impliqués dans la prise en charge des patients insuffisants cardiaques (pharmaciens, infirmières entre autres). L'apparition de ces nouvelles ressources humaines permet d'améliorer l'accès aux soins ainsi que la qualité du parcours des patients tout en réduisant la charge de travail des médecins.

Au travers de cette thèse, on peut faire le constat que la prise en charge de cette maladie est complexe et nécessite une coordination au sein du personnel hospitalier afin de délivrer au patient les meilleurs soins possibles.

Le travail réalisé au cours de cette expérience professionnelle a permis d'apporter une contribution quant au recrutement des patients dans les différentes études mises en place au CHU de Montpellier. L'inclusion d'un patient nécessite une organisation et une communication entre tous les acteurs de la recherche clinique. Cela va du patient, au coordinateur d'étude clinique, en passant par le médecin et le promoteur de l'étude.

Un coordinateur d'étude clinique facilite donc la relation entre le médecin et le patient dans le but d'optimiser le suivi du patient au sein de l'étude mais aussi dans le recueil des données de qualité qui sont gages de confiance. Son objectif est aussi de mettre en œuvre des moyens afin que l'étude fonctionne au mieux pour le patient.

La polyvalence de l'équipe de recherche clinique a également permis la mise en place de nouveaux circuits jusqu'alors inexistants. Elle révèle des besoins en ressources humaines ou fait évoluer des missions (pour le personnel déjà en place) afin de permettre le déploiement de nouvelles stratégies de soins et/ou de PEC.
D'autre part, les essais cliniques favorisent l'arrivée de nouveaux acteurs dans la prise en charge des patients insuffisants cardiaques, tels que le pharmacien ou les infirmières de pratiques avancées. Cette approche incite tous les intervenants à communiquer davantage autour du cas du patient, notamment sur l'éventuelle optimisation de ses traitements.

Dans le respect de ce cahier des charges, le service de cardiologie du CHU de Montpellier s'inscrit toujours plus dans l'optimisation de la prise en charge des futurs patients insuffisants cardiaques.

ANNEXES

Annexe 1 : Classes de recommandations

Tableau IV - Représentation des différentes classes de recommandations selon l'ESC (2021)(9)

Classes de recommandations	*Définition*	*Recommandation*
Classe I	Preuve et/ou accord général sur le fait qu'un traitement donné ou une procédure effectuée est bénéfique, utile et effectif.	Est recommandé ou indiqué
Classe II	Preuves contradictoires et/ou divergence d'opinion quant à l'utilité/efficacité du traitement ou de la procédure en question.	
Classe IIa	Le poids de la preuve/opinion est en faveur de l'utilité/efficacité.	Doit être considéré
Classe IIb	L'utilité/efficacité est moins bien établie par les preuves/opinions.	Peut-être considéré
Classe III	Preuve ou accord général selon lequel le traitement ou la procédure donnée n'est pas utile/efficace, et dans certains cas peut être nuisible.	N'est pas recommandé

Annexe 2 : Niveaux de preuves

Tableau IV- Représentation des différents niveaux de preuves selon l'ESC (2021) (9)

Niveaux de preuves	*Définition*
A	Données issues de plusieurs essais cliniques randomisés ou de méta-analyses.
B	Données issues d'un seul essai clinique randomisé ou de grandes études non randomisées.
C	Consensus de l'opinion des experts et/ou petites études, études rétrospectives, registres.

Annexe 3 : Questionnaire de qualité de vie (EQ5D-5L) – étude PRADO-IC

Etude PRADOC	_____ - _____ - _____ Centre Inclusion Nom Prénom	Questionnaire EQ-5D

Questionnaire EQ-5D

Questionnaire à faire remplir par le patient, à reporter dans le cahier d'observation électronique (eCRF) et à conserver dans son dossier médical

Nom du patient : ……..

Prénom du patient : ……..

Date : __/__/____

Visite :

Inclusion ☐

Suivi à 6 mois ☐

Suivi à 12 mois ☐

Etude PRADOC	___ ___ ___ - ___ ___ ___ ___ - ___ ___ Centre Inclusion Nom Prénom	Questionnaire EQ-5D

Pour chaque catégorie, cochez l'énoncé qui décrit le mieux votre état de santé actuel.
Veuillez cocher une seule case par catégorie.

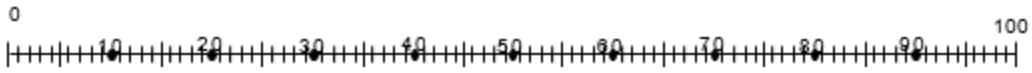
Mobilité Diriez-vous que vous :	
1- n'avez aucune difficulté à marcher	☐
2- avez de la difficulté à marcher	☐
3- êtes obligé(e) de rester au lit	☐
Soins autonomes Diriez-vous que vous :	
1- n'avez pas difficulté à prendre soin de vous-même	☐
2- avez de la difficulté à vous laver et à vous habiller seul(e)	☐
3- êtes incapable de vous laver et de vous habiller seul(e)	☐
Activités habituelles (ex : travail, études, tâches ménagères, activités familiales ou loisirs) Diriez-vous que vous :	
1- n'avez aucune difficulté à faire vos activités habituelles	☐
2- avez de la difficulté à faire vos activités habituelles	☐
3- êtes incapable de faire vos activités habituelles	☐
Douleurs / Malaises Diriez-vous que vous :	
1- ne ressentez pas de douleur ou de malaise	☐
2- ressentez des douleurs ou des malaises légers	☐
3- ressentez des douleurs ou des malaises intenses	☐
Inquiétude / Dépression Diriez-vous que vous :	
1- êtes ni inquiet(e) ni déprimé(e)	☐
2- êtes légèrement inquiet(e) et déprimé(e)	☐
3- êtes très inquiet(e) et déprimé(e)	☐

Etude PRADOC	___ ___ ___ - ___ ___ ___ ___ - ___ ___ Centre Inclusion Nom Prénom	Questionnaire EQ-5D

Pire état de santé imaginable

Votre état de santé aujourd'hui

Meilleur état de santé imaginable



Pour vous aider à indiquer dans quelle mesure tel ou tel état de santé est bon ou mauvais, nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d'un thermomètre) sur laquelle 100 correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 au pire état de santé que vous puissiez imaginer.

Nous aimerions que vous indiquiez sur cette échelle où vous situez votre état de santé aujourd'hui. Pour cela, veuillez tracer une ligne allant de l'encadré ci-dessous à l'endroit qui, sur l'échelle, correspond à votre état de santé aujourd'hui.

BIBLIOGRAPHIE

1. Larousse É. Définitions : cardiologie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/cardiologie/13238
2. Cardiologie [Internet]. Elsan. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: https://www.elsan.care/fr/patients/cardiologie
3. L'insuffisance cardiaque [Internet]. FFC. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: https://fedecardio.org/je-m-informe/l-insuffisance-cardiaque/
4. Insuffisance cardiaque : définition et causes [Internet]. [cité 28 mars 2021]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/insuffisance-cardiaque/definition-causes
5. Delahaye F. Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sur le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique. [cité 7 oct 2022]; Disponible sur: https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2018/01/Delahaye_insuffisance_cardiaque.pdf
6. Laribi S, Gayat E, Plaisance P, Mebazaa A. Insuffisance ventriculaire droite aiguë. :9.
7. 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. Eur Heart J. 14 juill 2016;37(27):2129-200.
8. Y J. Éditorial - Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée [Internet]. Réalités Cardiologiques. 2020 [cité 31 juill 2022]. Disponible sur: https://www.realites-cardiologiques.com/2020/05/13/editorial-insuffisance-cardiaque-a-fraction-dejection-ventriculaire-gauche-preservee/
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 21 sept 2021;42(36):3599-726.
10. Guide parcours de soins insuffisance cardiaque [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1242988/fr/guide-parcours-de-soins-insuffisance-cardiaque
11. Aperçu de la classification NYHA [Internet]. medportal | Das Portal für Angehörige medizinischer Fachkreise. [cité 31 juill 2022]. Disponible sur: https://www.medportal.ch/fr/domaines-therapeutiques/cardiologie/insuffisance-cardiaque/symptomes-et-diagnostic/apercu-de-la
12. Dehoux M. Les peptides natriurétiques de type B. Immuno-Anal Biol Spéc. 1 juin 2010;25(3):166-9.
13. Favresse J, Gruson D. Natriuretic peptides: Degradation, circulating forms, dosages and new therapeutic approaches. Ann Biol Clin (Paris). 25 avr 2017;75.
14. BNP, NT-proBNP : lequel choisir en pratique ? [Internet]. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2010/11/091.pdf
15. Curinier C, Solecki K, Dupuy AM, Breuker C, Lotierzo M, Zerkowski L, et al. Evaluation of the sST2-guided optimization of medical treatments of patients admitted for heart failure, to prevent readmission: Study protocol for a randomized controlled trial. Contemp Clin Trials. 1 mars 2018;66:45-50.
16. 2. Interprétation systématique | ECG pratique [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/livres/ecg-pratique/lecon-1-electrocardiogramme-normal/2.-interpretation-systematique
17. Arythmies auriculaires : mécanisme, présentation ECG et traitement curatif [Internet].

Revue Medicale Suisse. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2006/revue-medicale-suisse-69/arythmies-auriculaires-mecanisme-presentation-ecg-et-traitement-curatif
18. 3. Infarctus avec onde Q pathologique (en présence de conduction intraventriculaire normale et de QRS étroit) | ECG pratique [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/livres/ecg-pratique/lecon-11-ischemie-lesion-et-necrose-partie-ii/3.-infarctus-avec-onde-q-pathologique-en-presence-de-conduction-intraventriculaire-normale-et-de-qrs-etroit
19. 3. Agrandissement ventriculaire gauche | ECG pratique [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/livres/ecg-pratique/lecon-3-agrandissement-ventriculaire/3.-agrandissement-ventriculaire-gauche
20. Papadacci C. Imagerie échographique ultrarapide du cœur et des artères chez l'homme: Vers l'imagerie ultrarapide 3D et l'imagerie du tenseur de rétrodiffusion ultrasonore. 2014;141.
21. Coudert P, Rubat Coudert C. Traitements de l'insuffisance cardiaque. Actual Pharm. 1 janv 2018;57(572):51-4.
22. Lechat P. Pharmacologie, Université Pierre et Marie Curie. 2005.
23. Collège National de Pharmacologie Médicale [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/
24. Bejan-Angoulvant T, Angoulvant D. Mise au point sur les bêtabloquants en 2020. Rev Médecine Interne. 1 nov 2020;41(11):741-7.
25. Analyse des ventes de medicaments en France en 2013. 2013;36.
26. Sica DA. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mineralocorticoid Blocking Agents and their Effects on Potassium Homeostasis. Heart Fail Rev. 1 janv 2005;10(1):23-9.
27. Anti-aldostérone et apparentés [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-aldosterone-et-apparentes
28. Diurétiques de l'anse [Internet]. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/diuretiques-de-l-anse
29. Diurétiques thiazidiques [Internet]. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/diuretiques-thiazidiques
30. Cas particuliers - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/cas-particuliers
31. Résumé des caractéristiques du produit - DIGOXINE NATIVELLE 0,25 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67681303&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables
32. Réalités Cardiologiques - Revue médicale de Cardiologie [Internet]. Réalités Cardiologiques. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: https://www.realites-cardiologiques.com/
33. Herman LL, Bruss ZS, Tivakaran VS. Hydralazine. 2017;
34. Nyolczas N, Dékány M, Muk B, Szabó B. Combination of Hydralazine and Isosorbide-Dinitrate in the Treatment of Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. In: Islam MdS, éditeur. Heart Failure: From Research to Clinical Practice [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 4 oct 2022]. p. 31-45. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1067). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/5584_2017_112
35. Franciosa JA. Isosorbide dinitrate and exercise performance in patients with congestive

heart failure. Am Heart J. 1 juill 1985;110(1, Part 2):245-50.
36. Torfgård KE, Ahlner J. Mechanisms of Action of Nitrates. In: Thadani U, Opie LH, éditeurs. Nitrates Updated: Current Use in Angina, Ischemia, Infarction and Failure [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1997 [cité 23 avr 2022]. p. 21-56. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1135-5_2
37. Valsartan Heart FailureTrial [Internet]. American College of Cardiology. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2010/02/23/19/25/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2flatest-in-cardiology%2fclinical-trials%2f2010%2f02%2f23%2f19%2f25%2fvalheft
38. Cohn JN. Improving outcomes in congestive heart failure: Val-HeFT. Valsartan in Heart Failure Trial. Cardiology. 1999;91 Suppl 1:19-22.
39. Kulbertus H. [Clinical study of the month. The CHARM study]. Rev Med Liege. oct 2003;58(10):646-52.
40. AstraZeneca. Candesartan in Heart Fail. Assess. of Reduction in Mortality & Morbidity. Candesartan in Patients With Heart Failure Who Are ACE Inhibitor Intolerant and Have Depressed Left Ventricular Systolic Function [Internet]. clinicaltrials.gov; 2011 janv [cité 10 mars 2022]. Report No.: NCT00634400. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00634400
41. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet Lond Engl. 6 sept 2003;362(9386):772-6.
42. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet Lond Engl. 12 juin 1999;353(9169):2001-7.
43. Mylona P, Cleland JGF, Team O behalf of the C net E. Update of REACH-1 and MERIT-HF clinical trials in heart failure. Eur J Heart Fail. 1999;1(2):197-200.
44. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. Eur Heart J. 1 janv 2018;39(1):26-35.
45. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. N Engl J Med. 6 janv 2011;364(1):11-21.
46. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. N Engl J Med. 2 sept 1999;341(10):709-17.
47. Novartis Pharmaceuticals. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Double Dummy, Parallel Group, Active-controlled 8-week Study to Evaluate the Effect of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) Versus Enalapril on Changes in NT-proBNP and Safety and Tolerability of In-hospital Initiation of LCZ696 Compared to Enalapril in HFrEF Patients Who Have Been Stabilized Following Hospitalization for Acute Decompensated Heart Failure (ADHF). [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 déc [cité 1 août 2022]. Report No.: NCT02554890. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02554890
48. Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. Circulation. 4 févr 2020;141(5):352-61.
49. Novartis Pharmaceuticals. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Active-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Enalapril

on Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction [Internet]. clinicaltrials.gov; 2016 juill [cité 10 mars 2022]. Report No.: NCT01035255. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01035255
50. Berg DD, Braunwald E, DeVore AD, Lala A, Pinney SP, Duffy CI, et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan by Dose Level Achieved in the PIONEER-HF Trial. JACC Heart Fail. 1 oct 2020;8(10):834-43.
51. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, Desai AS, Duffy CI, Ambrosy AP, et al. Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. Circulation. 7 mai 2019;139(19):2285-8.
52. AstraZeneca. Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 août [cité 14 août 2022]. Report No.: NCT03036124. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036124
53. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction. Circulation. 26 janv 2021;143(4):326-36.
54. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol. févr 2002;82(2):149-58.
55. Campbell TJ, MacDonald PS. Digoxin in heart failure and cardiac arrhythmias. Med J Aust. juill 2003;179(2):98-102.
56. Digitalis Investigation Group (DIG) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00000476
57. Effects of Ivabradine on Cardiovascular Events in Patients With Moderate to Severe Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. A Three-year International Multicentre Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02441218
58. Swedberg K, Komajda M, B öhm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, et al. Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients With Congestive Heart Failure: Is There an Influence of Beta-Blocker Dose? J Am Coll Cardiol. 29 mai 2012;59(22):1938-45.
59. Résumé des caractéristiques du produit - NEPRESSOL 25 mg/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 déc 2021]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67455336&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques
60. Cleland JGF. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J. 1 oct 2006;27(19):2338-45.
61. AstraZeneca. Candesartan Cilexetil in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity. Clinical Study of Candesartan in Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Systolic Function [Internet]. clinicaltrials.gov; 2011 janv [cité 12 mai 2022]. Report No.: NCT00634712. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00634712
62. Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJV, Granger CB, Michelson EL, Östergren J, et al. Analysing recurrent hospitalisations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. Eur J Heart Fail. janv 2014;16(1):33-40.
63. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 1 févr

2005;26(3):215-25.
64. Desai AS, Lewis EF, Li R, Solomon SD, Assmann SF, Boineau R, et al. Rationale and design of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial: A randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. Am Heart J. déc 2011;162(6):966-972.e10.
65. HealthCore-NERI. Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2015 févr [cité 19 mai 2022]. Report No.: results/NCT00094302. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00094302
66. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 1 févr 2016;37(5):455-62.
67. Novartis Pharmaceuticals. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Active-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients (NYHA Class II-IV) With Preserved Ejection Fraction (PARAGON-HF) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 sept [cité 28 juin 2022]. Report No.: NCT01920711. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01920711
68. Insuffisance cardiaque [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/insuffisance-cardiaque
69. ameli, le site de l'Assurance Maladie en ligne | ameli.fr | Assuré [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure
70. Galinier M, Berry M. Insuffisance cardiaque : quoi de neuf ? :5.
71. Education thérapeutique du patient (ETP) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
72. Education thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2975155/fr/education-therapeutique-dans-l-insuffisance-cardiaque
73. Monpere C. Réadaptation cardiovasculaire et insuffisance cardiaque. Mise Au Point. :5.
74. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses - Propositions de l'Assurance Maladie pour 2020 [Internet]. 2019 [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/2019-07-03-dp-rapport-charges-produits-2020.pdf
75. AMÉLIORER LA QUALITÉ DU SYSTÈME DE SANTÉ ET MAÎTRISER LES DÉPENSES PROPOSITIONS DE L'ASSURANCE MALADIE POUR 2022 [Internet]. 2021 [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2021-07_rapport-propositions-pour-2022_assurance-maladie_1.pdf
76. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Omecamtiv Mecarbil in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 1 avr 2020;8(4):329-40.
77. Cytokinetics. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Omecamtiv Mecarbil on Mortality and Morbidity in Subjects With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (GALACTIC-HF) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 nov [cité 6 juill 2022]. Report No.: NCT02929329. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02929329
78. Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, Maeder MT, Walter J, Shrestha S, et al. Effect of a Strategy of Comprehensive Vasodilation vs Usual Care on Mortality and Heart Failure Rehospitalization Among Patients With Acute Heart Failure: The GALACTIC Randomized

Clinical Trial. JAMA. 17 déc 2019;322(23):2292-302.
79. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated With Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF. J Am Coll Cardiol. 13 juill 2021;78(2):97-108.
80. AMGEN - Omecamtiv Mecarbil Post-trial Access Study [Internet]. [cité 8 juill 2022]. Disponible sur: https://www.amgentrials.com/study/?id=20190370
81. Cytokinetics. Omecamtiv Mecarbil Post-trial Access Protocol for Subjects Completing Study 20110203 GALACTIC-HF [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 juill [cité 6 juill 2022]. Report No.: NCT04464525. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04464525
82. Gronda EG, Vanoli E, Iacoviello M, Urbinati S, Caldarola P, Colivicchi F, et al. Renal effects of SGLT2 inhibitors in cardiovascular patients with and without chronic kidney disease: focus on heart failure and renal outcomes. Heart Fail Rev [Internet]. 31 janv 2022 [cité 25 août 2022]; Disponible sur: https://doi.org/10.1007/s10741-021-10211-9
83. Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of JNJ-28431754 on Cardiovascular Outcomes in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 nov [cité 24 août 2022]. Report No.: NCT01032629. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032629
84. AstraZeneca. Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin 10 mg Once Daily on the Incidence of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction or Ischemic Stroke in Patients With Type 2 Diabetes [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 déc [cité 24 août 2022]. Report No.: NCT01730534. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534
85. Boehringer Ingelheim. A Phase III, Multicentre, International, Randomised, Parallel Group, Double Blind Cardiovascular Safety Study of BI 10773 (10 mg and 25 mg Administered Orally Once Daily) Compared to Usual Care in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Increased Cardiovascular Risk [Internet]. clinicaltrials.gov; 2016 avr [cité 24 août 2022]. Report No.: NCT01131676. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01131676
86. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction | Circulation [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138
87. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age | Circulation [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044133
88. Pieske B. Spironolactone In The Treatment of Heart Failure- A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Interventional Phase III Study to Determine Efficacy and Safety of Spironolactone on the Composite Endpoint of Recurrent Heart Failure Hospitalizations and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With Mid-range or Preserved Ejection Fraction [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 janv [cité 8 juill 2021]. Report No.: NCT04727073. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04727073
89. University Hospital, Montpellier. Interest of an Optimized Medico-pharmaceutical Collaboration in the Drug Management of Patients With Heart Failure: Controlled, Randomized, Multicentric Study [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 déc [cité 18 août 2022]. Report No.: NCT03902028. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03902028
90. University Hospital, Montpellier. Medico-economic Evaluation of Therapeutic Adaptation Guided by the Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 (sST-2) Biomarker in the Management of Patients With Acute Heart Failure [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 déc [cité 24 mai 2022]. Report No.: NCT04554277. Disponible sur:

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04554277
91. University Hospital, Montpellier. Efficacy of PRADO Heart Failure in Occitania [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 déc [cité 24 mai 2022]. Report No.: NCT03396081. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03396081
92. Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France. Eur J Health Econ. févr 2013;14(1):57-66.
93. ETAPES : élargissement des critères d'inclusion pour les patients en IC [Internet]. [cité 11 juill 2021]. Disponible sur: http://lecardiologue.com/etapes-elargissement-des-criteres-dinclusion-pour-les-patients-en-ic/
94. CDM e-Health. Optimisation de la Surveillance Ambulatoire Des Insuffisants CArdiaques Par Télécardiologie (OSICAT) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 sept [cité 24 mai 2022]. Report No.: NCT02068118. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02068118
95. Galinier M, Roubille F, Berdague P, Brierre G, Cantie P, Dary P, et al. Telemonitoring versus standard care in heart failure: a randomised multicentre trial. Eur J Heart Fail. 2020;22(6):985-94.
96. CardioMEMS HF System Procedure Overview | Abbott [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/heart-failure/pulmonary-pressure-monitors/cardiomems/procedure-overview.html
97. About the CardioMEMS HF System | Abbott [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/heart-failure/pulmonary-pressure-monitors/cardiomems/about.html
98. Cowie MR, Flett A, Cowburn P, Foley P, Chandrasekaran B, Loke I, et al. Real-world evidence in a national health service: results of the UK CardioMEMS HF System Post-Market Study. ESC Heart Fail. févr 2022;9(1):48-56.
99. COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE - AVIS DE LA CNEDiMTS [Internet]. 2021 [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6376_CARDIOMEMS_27_avril_2021_(6376)_avis.pdf
100. Heart Failure Management System | ZOLL Cardiac Diagnostics [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: https://cardiacdiagnostics.zoll.com/products/heart-failure-arrhythmia-management-system
101. Zoll Medical Corporation. Benefits of Microcor in Ambulatory Decompensated Heart Failure [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 mai [cité 24 mai 2022]. Report No.: NCT04096040. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04096040
102. PhD MD. Effectiveness of a Repetitive Use of 24-hour Levosimendan Infusions in Patients With Severe Systolic Heart Failure in Order to Prevent Rehospitalizations [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 déc [cité 12 août 2021]. Report No.: NCT03764722. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03764722
103. Central Hospital, Nancy, France. Effect of Early Use of Levosimendan Versus Placebo on Top of a Conventional Strategy of Inotrope Use on a Combined Morbidity-mortality Endpoint in Patients With Cardiogenic Shock [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 juill [cité 24 août 2022]. Report No.: NCT04020263. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04020263
104. University of Calgary. Sildenafil for the Prevention of Right Heart Failure Following Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Implantation (The REVAD Study) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 avr [cité 12 août 2021]. Report No.: NCT03356353. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03356353
105. Audurier Y, Chapet N, Renaudin P, Bons C, Mathieu B, Theret S, et al. Collaboration

between cardiologist and clinical pharmacist on prescription quality: What is the potential clinical impact for cardiology patients? Int J Clin Pract. 2020;74(9):e13531.
106. Portail HAS Professionnels [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2873790/fr/professionnels
107. Huet F, Nicoleau J, Dupuy AM, Curinier C, Breuker C, Castet-Nicolas A, et al. STADE-HF (sST2 As a help for management of HF): a pilot study. ESC Heart Fail. 2020;7(2):774-8.
108. Lenglart F. En 2018, les territoires sous-dotés en médecins généralistes concernent près de 6 % de la population [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/er1144.pdf
109. Vrtovec B, Poglajen G, Haddad F. Stem Cell Therapy in Patients with Heart Failure. Methodist DeBakey Cardiovasc J. 2013;9(1):6-10.
110. CellProthera. EXpanded CELL ENdocardiac Transplantation (EXCELLENT) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 juin [cité 13 oct 2022]. Report No.: NCT02669810. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02669810

NANTES UNIVERSITE Année de la soutenance 2023

Nom – Prénoms : Boudeau Louise, Marie, Agnès

Titre de la thèse : Optimisation de la prise en charge des patients insuffisants cardiaques dans le milieu hospitalier : étude et analyse de l'activité de recherche clinique au sein du CHU de Montpellier

Résumé de la thèse :

L'insuffisance cardiaque est l'incapacité du cœur à assurer normalement son rôle de propulsion du sang dans l'organisme. Au sein du service de cardiologie de Montpellier, le portefeuille de projets portant sur cette pathologie croît chaque année. La hausse continuelle du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque nous conduit à nous questionner sur les effets de la recherche clinique sur l'optimisation de la prise en charge des patients insuffisants cardiaques. Afin de développer cette démarche d'optimisation le service de cardiologie travaille sur de nombreuses études cliniques portant sur l'insuffisance cardiaque : des études médicamenteuses, des études visant à optimiser les traitements de l'insuffisance cardiaque, des études développant des moyens de suivi à distance de l'insuffisance cardiaque. Ces études permettent aux patients et aux cardiologues d'avoir accès à de nouvelles stratégies thérapeutiques innovantes. En effet, les patients ont pu tester de nouvelles molécules ayant montré des résultats plutôt convaincants dans l'amélioration des évènements liés à leur pathologie. C'est notamment ce qui a été démontré avec l'empagliflozine dans l'étude EMPEROR-Reduced. Les dispositifs médicaux (CardioMEMS^{TM} HF ou la balance connectée) ont laissé entendre que la télésurveillance améliorait les résultats cliniques des patients. Les nouvelles stratégies d'optimisation des traitements, telles que le dosage du sST2, nouveau biomarqueur prédictif de l'insuffisance cardiaque, ont montré que celui-ci influençait la durée des hospitalisations. Cependant, ce déploiement de nouveaux moyens nécessite la sollicitation de nouvelles ressources qui ne sont pas toujours disponibles. Cet écrit vise à donner un aperçu analytique des différentes actions menées par le service de cardiologie du CHU de Montpellier pour améliorer, structurer et optimiser la prise en charge des patients insuffisants cardiaques.

MOTS CLES :

INSUFFISANCE CARDIAQUE, OPTIMISATION, RECHERCHE CLINIQUE, STRATEGIES, CŒUR.

JURY :

Président : M Jean-Marie Bard, Professeur de biochimie fondamentale et clinique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Assesseur : Mme Muriel Duflos, Maitre de Conférences en chimie organique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes