

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2018

THESE N°2050 2018 TOU3

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

DUSSAULT NICOLAS

Prise en charge de la dépression chez le patient insuffisant cardiaque : Intérêt et rôles du pharmacien

Date de soutenance :
Le 07 septembre 2018

Directeur de thèse : Tellez Stéphane

JURY

Président : Gairin Jean-Edouard
1er assesseur : Tellez Stéphane
2ème assesseur : Lalanne Thomas
3ème assesseur : Montbroussous Jérôme

PERSONNEL ENSEIGNANT

de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université

Paul Sabatier au 08 janvier 2018

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique

M. PARINI A.	Physiologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie – Virologie	M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie – Virologie	Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique	M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
M. VALENTIN A.	Parasitologie	Mme GIROD-FULLA NA S.	Pharmacie Galénique
		Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
		M. SALLES B.	Toxicologie
		M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme JUILLARD-CONDA T B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDA L A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. Olichon A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique

Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Edouard Gairin, professeur de pharmacologie à la faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse et président du jury de cette thèse.

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de ma thèse d'exercice. Je tiens également à vous remercier pour la qualité de vos enseignements à la faculté qui m'ont toujours passionné.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon directeur de thèse Monsieur Stéphane Tellez, docteur en pharmacie, docteur en pharmacologie, pharmacien titulaire à Léguevin (31).

Je vous remercie d'avoir accepté, il y a déjà 5 ans de diriger cette thèse. Elle a été longue à rédiger, mais vous avez toujours su être disponible pour m'aiguiller, me conseiller et me corriger afin d'arriver enfin à cette soutenance.

D'un point de vue plus personnel, je vous remercie également pour la joie et la bonne humeur que vous savez insuffler autour de vous. J'ai adoré travailler avec vous durant toutes mes années d'études où j'ai rencontré un pharmacien intègre, proche de ses patients, et prêt à délivrer son savoir à ses stagiaires.

Vous m'avez apporté le goût du travail à l'officine ainsi qu'une manière de penser et de réfléchir face à une ordonnance ou un patient en recherche de conseils.

En outre je n'oublierai pas non plus nos repas en compagnie de toute l'équipe, qui démontre votre investissement pour que la bonne ambiance règne sur le lieu de travail.

Monsieur Tellez ce travail qui est le nôtre est la marque de mon profond respect et de mon admiration pour vous.

A messieurs Thomas Lalanne et Jérôme Montbroussous, docteurs en pharmacie, respectivement pharmacien assistant à Paris (75) et pharmacien titulaire à Graulhet (81), assesseurs.

Un grand merci à vous deux **d'avoir accepté de siéger face à moi pour juger mon travail.**

Je sais combien vous êtes des pharmaciens attachés au rôle de l'officinal et investi dans la valorisation de notre profession.

J'espère avoir fait honneur à votre façon de penser dans ce travail.

A ma famille,

A mes parents, **pour leur soutien indéfectible pour ces LONGUES années d'études** ponctuées de moments de joies mais aussi de doutes.

Vous êtes des parents, et maintenant des grands parents, comme chacun d'entre nous rêve d'en avoir. Toujours présent, pour jouer, pour apprendre, vous avez su m'inculquer la valeur du travail et de l'humilité.

Merci Maman, pour ton sens de la famille, pour tes bons petits plats, pour ton rôle dans la rencontre avec Monsieur Tellez il y a maintenant 13 ans, pour avoir toujours cru en moi et **m'avoir sans cesse encouragé sur cette voie qui aboutit à ce jour.**

Merci Papa, **de m'avoir accompagné et soutenu pendant ces 13 années d'études.**

Depuis tout petit tu m'as appris à aller chercher les informations et le savoir que je ne possédais pas. Si je suis là aujourd'hui, c'est beaucoup grâce à toi. Je profite également de ces quelques lignes pour **m'excuser** encore pour le coup de maillet sur la tête il y a quelques années.

Merci mes chers parents de m'avoir transmis toutes ces valeurs qui donnent de la richesse à l'existence. Ce travail vous est dédié, avec tout mon amour.

A ma femme Lucile, pour ton amour, ton soutien, ta patience et ton aide.

Par ton sérieux, ta capacité de travail et ton sens des priorités, tu as été un moteur essentiel dans la réussite de ce travail. Merci pour cette promenade de la vie, nous avançons ensemble au fil des années et voyons enfin nos projets aboutir. Merci pour les 3 magnifiques enfants que nous avons eus ensemble. Merci de toujours croire en moi, en nous et **en l'avenir**. Chaque jour passé à tes côtés est un réel bonheur.

Je te dois beaucoup et plus encore...

A mes trois enfants, pour le rayon de soleil que vous amenés chaque jour dans **notre foyer. Ça n'a pas été toujours très simple d'avancer cette thèse en s'occupant de vous, mais sachez que pour moi rien n'a plus de valeur que vous. Et aujourd'hui je me dis que cela a valu le coup d'attendre** que vous puissiez être là à cette soutenance, afin de pouvoir apprécier le sourire sur vos visages en ce jour un peu spécial. Valentin, Baptiste et Timothée merci pour tout le bonheur que vous **m'apportez.**

A mes frères,

A Benjamin, pour notre complicité pendant toutes ces années, nos rires dans la **voiture, notre partage du canapé, nos parties de bobo sur l'Atari, nos sorties** pêche/baseball aux kalikobas, nos lancés de pêches, nos ventrigriss à San Sébastien, ... **Ton sourire et ton éternel optimisme** font de toi une très belle personne. Je suis fier de ta réussite, et de ta rencontre avec Monika, **que j'apprécie énormément.**
Merci à vous 2 d'être ce que vous êtes.

A Benoît, même si 9 années nous séparent tu es et tu resteras mon petit frère, mon **binocle. Je suis très heureux de voir que tu as trouvé ta voie et que tu t'épanouies** dans ce que tu fais. Continue ainsi !

A ma mamie Charlette, pour ton amour et ton affection. Tu es la sagesse **incarnée. Tu m'as appris l'équité et l'importance** de la chose juste. Je garderai toute ma vie en mémoire nos vacances au Rancez ou nos repas de famille autour de tes recettes qui ont fait ta renommée comme la shorba, le couscous, le riz jaune, le

pistou ou le gâteau de semoule. **Merci d'être toujours là** pour moi. Trouve ici

l'expression de tout mon amour et de toute ma tendresse.

A mon papi Raymond, pour ta gentillesse et tes proverbes. Je suis extrêmement **fier de t'avoir comme grand père** ! Tu as une culture et une mémoire sans faille. Tu **m'as toujours transmis** ton passé et ton savoir avec, je crois, beaucoup de bonheur. **Et si dans ta carrière tu as fait preuve d'un** « courage proche de la témérité », dans la famille, tu as toujours fait preuve de beaucoup d'amour. **Ce travail reflète tout l'estime que j'ai pour toi.**

A ma mamie Yvonne, pour ta générosité et ta passion pour la phytothérapie que **tu as su me transmettre. J'apprécie tout autant nos moments partagés à Océania aujourd'hui, que nos marches à la vierge ou nos soirées à la gym de Peyrehorade d'hier. Ne change pas mamie !**

A mon papi Gaston, **parti trop tôt. Si je dois citer un seul souvenir de toi papi, c'est** ta manie de retirer systématiquement ton espadrille avant de frapper au ballon lorsque nous jouions au foot ensemble à Peyrehorade. De là-haut, puisses tu être fier de ton petit fils.

A mes oncles, tantes, cousins, cousines, Coralie, Carine, Nicolas, Romain, Maëva, Anna, Gabriel, Mathis, Clarisse, Bastien, Inès, Timéo, qui donnent un sens pour moi à la famille. Merci pour tous les bons moments passés à Saint Paul les Dax, à Peyrehorade, aux olympiades, aux pirates, partout et tout le temps !

Pour les matchs de tennis, les randonnées à VTT sous le déluge dans le sauternais, les séjours ski dans les Pyrénées, les fêtes de Dax et de Bayonne. Pour les cousinades qui sont désormais devenues une institution.

A la mémoire de ma tante Martine, pour qui je voue une immense admiration pour ta force de caractère et ta capacité à toujours faire passer autrui avant toi. **Maintenant nous aurons tous les deux comme point commun d'avoir un peu attendu avant de soutenir nos thèses...**

A ma belle-famille,

A Marie-Christine, pour votre accueil chaleureux au sein de votre famille. Merci de **m'avoir fait découvrir la savoureuse cuisine aveyronnaise : de l'aligot à la pompe**, en passant par la fouace **et tant d'autres spécialités plus gouteuses les unes que les autres.**

A Jean-Michel, **pour votre simplicité et votre altruisme. J'ai beaucoup de plaisir à faire partie de votre famille et de partager des moments jamais très tristes à vos côtés.** Vous et Corinne savez attirer la sympathie et la joie autour de vous. **La réalisation de la Longère de Bessous avec tous vos amis n'en est qu'un témoin.**

A Adeline et Quentin. Il est agréable de vous voir heureux tous les deux avec des **yeux remplis d'amour. Nul doute que votre histoire s'inscrira dans la longévité.**

A tous les Jarlan/Escaffre.

A mes amis,

A mes « potes » de Léguevin, Mathieu, Jean, Jayjay, Jérémy, Dadou, pour nos magnifiques matchs de foot ou de tennis, pour nos vacances au clos Virgile, pour **nos retournées acrobatiques subies, pour nos séances cinémas, ... bref pour** beaucoup de choses depuis notre plus tendre enfance, merci. Je remercie aussi au travers de ces quelques lignes vos compagnes et enfants, Marie, Line, Bénédicte, Laure, Typhaine, Mattéo, Marine, Maëva, Timéo, Sarah, Cassandre car elles nous supportent **et ce n'est pas toujours chose facile... Et surtout n'oubliez pas, il n'y a pas d'équipe 1 ni d'équipe 2.**

Aux Bozos, pour nos études et nos soirées communes, pour notre passion identique pour le ballon ovale, pour notre soif de découverte de nouvelles capitales. **Parce qu'il est toujours plaisant de se retrouver tous les 6 même après plusieurs** mois de mutisme. **Merci d'être vous et pour cette** amitié sincère qui démontre que les plus grandes richesses sont humaines.

A Buff, **pour ta bonhomie et ta gentillesse. Tu es toujours d'humeur égale. En toi j'ai trouvé un compagnon de première ligne, un pilier de bar, mais aussi et surtout** un grand copain. Tu es affectueux et sensible. Reste ainsi.

Je remercie aussi Lucie et Enzo en qui tu as trouvé une famille chaleureuse.

A Mathieu, pour ta répartie et ton humour. Certains diront que tu as amené de la modernité à notre groupe, moi je **me contenterai d'un beau bonnet lors de nos week end. A la fac, tu n'étais pas de notre série, mais** pourtant tu étais le premier nom

que l'on inscrivait pour les repas de celle-ci. Tous les instants partagés ensemble ont été bons. **Sans toi lors d'un week-end** ski je ne serais peut-être pas là ce soir. Merci pour ça. Et puis évidemment, je voulais aussi te remercier pour ta patience, car oui il **t'en aura fallu pour ne surtout pas passer ta thèse avant la mienne !**

A Doudou, pour tes passages du numéro 11 au numéro 3 sur le terrain, pour tes coups de casque manqués, pour tes qualités de DJ au CHU, pour ta calvitie précoce et surtout plus précoce que la mienne, pour nos départs à la pêche après trois **minutes à la BU, pour nos repas jamais très tristes, ... Bref pour plein de choses, mais aussi et essentiellement pour la faveur que tu m'as faites en** me demandant **d'être témoin de ton union avec la merveilleuse** Solenne, et avec qui tu as eu le non moins merveilleux Alban. **Ha et j'allais oublier, je te remercie également pour ta si** belle voix lorsque tu nous chantes un Hallelujah à la Cathédrale de Dax.

Un deuxième mot, plus intime, pour vous les membres de mon Jury de thèse, à commencer par toi Jérôme. Je souhaite te remercier particulièrement pour ta capacité à rassembler et à fédérer autour de toi ainsi que pour la bonne humeur que tu sais injecter à tous ceux qui **t'entours. Merci encore d'avoir accepté** de juger mon **travail, c'est un honneur pour moi de te savoir la, face à moi. Je pourrais parler de tes dégustations de vins fabuleux, tes discours d'avant match sans « affolation »,** des capitales conviviales, de tes retards répétés, des pains aux raisins que tu te **faisais livrer à l'appartement, bref plein de bonnes choses, mais je garderais surtout** de toi, **l'ami indéfectible** et le leader que tu es pour mener à bien notre projet de **week-end ensemble tous les ans. D'ailleurs c'est pour quand le prochain ?**

Enfin un grand merci à toi Thomas, qui dès le départ as montré une réelle envie de faire partie de mon jury de thèse. Sous tes côtés un peu caustiques parfois, tu sais **être un ami franc et à l'écoute**. Quand tu donnes un conseil ou un avis, il est souvent **juste et vient du cœur**. **C'est toujours un immense plaisir pour toute ma famille que de passer un week-end avec toi à Paris.**

En Alexandra, tu as trouvé une personne douce qui sait atténuer ta fougue. Vous formez tous les deux un merveilleux couple.

A Adeline, ma binôme. Je te dois beaucoup, énormément, pour pas dire même la quasi-totalité de mes réussites scolaires. Nous nous sommes retrouvés ensemble par hasard (il fait bien les choses hein ?) en deuxième année et nous ne nous sommes plus quittés. De binôme de TP nous sommes vite devenus également binôme de sorties. Quel plaisir à chaque fois ! Merci aussi pour ta prévenance et ta jovialité, nul doute que ces qualités ne sont pas étrangères à ta rencontre avec Florian.

A Sihem, **pour ton sens de l'orientation**. Mais pas uniquement évidemment. Tu es une figure marquante de notre Série A. Toujours enjouée et partante pour tout. Merci pour ta joie de vivre communicative. Clément, sois sûr **qu'en Sihem tu as trouvé quelqu'un de bien**.

A Céline, Laurie, Marine, Florie, Quitterie, Aurélie, Lucie, Héloïse. Quand on **vous voit ensemble on comprend à quel point l'amitié est belle**. **Vous respirez chacune d'entre vous le bonheur et la complicité**. Dans les bons moments, comme dans les plus durs, vous êtes là, présentes. Nos week-ends tous ensemble à Béziers, au Boulou, à Martres Tolosane, à Luz, à Lavour ou ailleurs ont systématiquement été une réussite.

A Grégoire, **pour l'exemple que tu étais et que tu es toujours**. Cinéphile invétéré, rugbyman patenté, élève brillant, bringueur comme on en compte sur les doigts **d'une main, tu es bourré de qualités**. Je suis sûr que Caroline **s'en est rendu** compte. **C'est un luxe que d'avoir un jour croisé ta route**.

A Jeff, pour **plein de choses, mais surement pas pour ton dernier mix au ramier...** Celui-ci **m'a couté cher** ! En revanche, tu es bienveillant et peu avare en amitié. Je suis chanceux de te compter parmi mes amis.

A Karsher, car oui tu es et tu resteras mon idole. Je suis ravi de ta réussite **personnelle et professionnelle**. J'ai un seul espoir **c'est que tu n'ais pas retrouvé ta** pagaie pour pouvoir encore ce soir nous entonner ces quelques notes.

A Catalan, **pour ta mauvaise foi légendaire lorsque tu parles de l'USAP mais aussi pour ce superbe essai inscrit en bout de ligne avec le PORC**, que j'en suis certain, ce soir encore tu ne te priveras pas de nous rappeler.

A Naboo, **LE coach**. **Le peu de choses que je sais faire au rugby aujourd'hui je te le** dois.

A la Gnoute, pour tes spasmes toujours inattendus, pour ta qualité de musicien et pour tes biceps gras.

A Alexis, pour ton sourire indélébile, ton éléphant et nos canardises.

A Benoît et ta force herculéenne !

A Charles, mon alter égo de la mêlée.

A tous les Porcins, pour ces si belles années de réussites sportives et nos voyages **de fin d'années.**

Aux Truitators, pour nos meetings pêche qui sont passés progressivement de deux journées et une nuit à 1h30 du domicile conjugal, à huit jours à deux milles kilomètres de là. La pêche **n'est souvent que le prétexte pour nous réunir tous** ensemble, mais quel plaisir à chaque fois !

A Benjamin, **parce que derrière ton rire gras et ton accent du Tarn, on n'oublie** parfois que ce cache un médecin investit et profondément humain. Ta rencontre avec Camille a su apaiser ton côté chien fou, sans pour autant effacer ton humour et ton verbe acéré. Dommage que tes qualités canne en main ne soient pas à la hauteur de celles que tu possèdes à la guitare. Mais malgré tout, tu sais combien **j'aime être en ta compagnie.** Rentre vite Ben, tu me manques.

A Romain, **pour tous les bons et mauvais moments que l'on a pu** traverser ensemble. Parmi les innombrables évènements passés à tes côtes, si je dois en retenir 3, je citerai immanquablement la soirée sur le balcon à Limoges avec la poire de tonton Hubert à chanter à tue-tête, **la côte de bœuf/Château Pédesclaux 2010** au bord de la Dordogne et le petit grillou entre midi et quatorze heures suivant **l'annonce de la future naissance de Valentin.**

Sache que je suis ravi de votre nouvelle vie à quatre qui s'annonce (et qui a du **même démarrer à l'heure** où tu liras ces quelques lignes) en compagnie de ta tendre Manon.

A Arnaud, pour ta fourberie et ton humilité. Pour ta finesse de pêche dans la pellicule, pour tes croquettes involontairement tombées de ta poche, pour ton regard et ton sourire quand tu réussis une de tes espiègleries, pour ton excitation quand tu **entends le mot chasse ou braconnage. Tu es d'une générosité qui n'a d'égale que ta** gentillesse et ton endurance. Avec Annabelle et Agathe, vous êtes une famille comblée. Vivement notre prochain séjour à Gripp !

A Antoine. Notre rencontre pendant mon footing méridien, a été **le début d'une** extraordinaire amitié. En toi et en ta compagne Sonia **j'ai trouvé des gens touchants** et affectueux. En 30 ans, tu as déjà vécu énormément de choses et tu possèdes une empathie bien au-dessus de la moyenne. Cela participe, en plus de ta technique, au fait que tu sois certainement le meilleur ostéopathe de la région. Bonne continuation pour tous les merveilleux projets lancés à Peyrat le Château !

A la Verde, pour ton exagération sur les chips, les bonbons ou les bières. Tu es un **grand enfant, mais au fond c'est ce que l'on apprécie chez toi.**

A Béatrice, Christelle, Corinne, Stéphanie, Maryse, Sabrina, Brigitte, et toutes les autres personnes **aux cotés de qui j'ai eu la chance de travailler. Vous m'avez appris énormément de choses importantes à ma pratique professionnelle** quotidienne.

A tous ceux que j'ai oublié... Un grand merci !!!

Table des matières

Remerciements	8
Table des matières	21
Introduction	23
I. Insuffisance cardiaque :	25
I.1 Définition :	25
I.2 Classification NYHA de l'insuffisance cardiaque :	27
I.3 Épidémiologie :	28
I.4 Insuffisance cardiaque gauche :	30
I.5 Insuffisance cardiaque droite :	31
I.6 Insuffisance cardiaque diastolique et systolique :	32
I.7 Mécanismes d'adaptations :	34
I.7.1 Mécanismes physiques:	34
I.7.2 Mécanismes neuro-hormonaux:	36
I.8 Étiologies :	39
I.8.1 Étiologies de l'insuffisance cardiaque gauche :	40
I.8.2 Étiologies de l'insuffisance cardiaque droite :	41
I.9 Facteurs déclenchant d'une décompensation cardiaque :	42
I.10 Traitements :	43
I.10.1 But du traitement :	43
I.10.2 Stratégie thérapeutique :	44
I.10.3 Mesures hygiéno-diététiques :	45
I.10.4 Traitements médicamenteux :	46
I.10.5 Traitements non médicamenteux :	59
I.11 Algorithme de prise en charge de l'insuffisance cardiaque systolique :	67
I.12 Reconnaitre un patient insuffisant cardiaque à l'officine :	68
I.12.1 Arbre décisionnel :	69
I.12.2 Protocoles de référence pour chaque pathologie cardiaque :	71
I.12.2 Initiation de traitement :	73
I.12.3 Traitement de fond de l'insuffisance cardiaque chronique :	77
I.13 Impact d'une Insuffisance cardiaque sur les paramètres cinétiques :	79
I.13.1 Incidence sur l'absorption :	80
I.13.2 Incidence sur la distribution :	81
I.13.3 Incidence sur la métabolisation :	82
I.13.4 Incidence sur l'élimination :	84
II. La Dépression chez l'insuffisance cardiaque :	86

II.1	Qu'est-ce qu'une dépression ?	86
II.2	Hypothèses physiopathologiques :	87
II.3	Prévalence et incidence de la dépression chez l'IC :	89
II.4	Liens physiopathologiques entre dépression et IC :	91
II.4.1	Facteurs comportementaux :	92
II.4.2	Facteurs biologiques :	93
II.5	Les traitements de la dépression :	99
II.5.1	Traitements non pharmacologiques :	100
II.5.2	Les antidépresseurs :	101
II.6	Choix de l'antidépresseur chez l'IC :	111
III.	Rôles du pharmacien :	115
III.1	Dépistage d'un patient Insuffisant cardiaque dépressif :	116
III.2	Promotion des mesures hygiéno-diététiques :	117
III.3	Suivi et accompagnement du patient :	119
III.4	Interactions et automédication :	121
	Discussion :	123
	Conclusion	126
	Annexe 1 : Quelques définitions et schémas :	128
	Annexe 2 : Liste des abréviations	134
	Bibliographie	136

Introduction

L'insuffisance cardiaque est une pathologie grave de plus en plus fréquente dans les pays occidentaux. Les patients qui en souffrent, ne sont pas uniquement des « **cœurs malades** », ils sont parfois touchés par d'autres pathologies et le **retentissement d'une telle maladie sur leur état mental peut parfois être** important. Par ailleurs, au cours de mon stage de cinquième année dans le service de cardiologie du CHU de Toulouse Rangueil et lors de ma pratique officinale j'ai pu appréhender la baisse de moral, voir la dépression des patients atteints de pathologies cardiaques, **et notamment d'insuffisance cardiaque. Cela m'a d'autant** plus marqué que les patients ne sont pas toujours traités de façon optimale et se plaignent parfois au comptoir du désintéressement du corps médical pour la prise en charge de leur mal-être. De plus la double pathologie, cardiaque et psychiatrique de ces patients implique une vigilance accrue dans la délivrance des médicaments ainsi que dans les conseils à promulguer. **Le pharmacien d'officine a par conséquent un** rôle prépondérant à jouer dans la prise en charge efficace de ces patients. **C'est** pourquoi nous avons décidé de présenter cette thèse sur la Prise en charge de la dépression chez le patient insuffisant cardiaque.

Nous avons choisi, avec Monsieur Tellez, pour traiter ce sujet, d'aborder dans un premier temps la cardiopathie en détaillant les étiologies, les données épidémiologiques, la physiopathologie et les traitements.

Dans un second temps, nous avons traité la dépression, puis plus précisément la **dépression chez l'insuffisant** cardiaque en précisant les différentes hypothèses émises pour expliquer ce phénomène ainsi que les traitements à écarter et à

privilégier en se basant sur les dernières études disponibles.

Enfin dans un dernier chapitre, nous nous sommes arrêtés sur les rôles du **pharmacien face à ce déficit de prise en charge et au différentes actions qu'il peut mener** pour améliorer la qualité de vie et la prise en charge globale de ces patients.

I. Insuffisance cardiaque :

I.1 Définition :

L'insuffisance cardiaque est un état pathologique indiquant que la pompe cardiaque n'est plus capable d'assurer un débit sanguin suffisant pour satisfaire les besoins de l'organisme.

Pour assurer l'expulsion du sang dans l'ensemble de l'organisme, le cœur est habitué à compenser dans certaines situations : par exemple, en cas d'effort, il augmente sa fréquence et son débit. En cas de maladie des valves, des artères ou du muscle lui-même, **le cœur va fournir plus d'efforts pour remplir sa mission ce qui peut** entraîner, à la longue, des modifications physiologiques, par exemple son hypertrophie ou un épaississement des parois des ventricules. A leur tour, celles-ci diminuent ses capacités à compenser.

A ce stade, le cœur n'est plus capable de garantir un débit de sang suffisant pour couvrir les besoins du corps en oxygène, d'abord en cas d'effort puis même au repos.ⁱ

Le diagnostic **de l'insuffisance cardiaque est basé sur la symptomatologie (œdèmes, dyspnée, limitation dans les efforts quotidiens, ...), le dosage du BNP et/ou du NT-proBNP^(cf annexe) et de l'échocardiographie.**

Un nouvel algorithme simplifié pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque est proposé depuis 2016 : il faut bien sûr avoir des symptômes ou des signes d'insuffisance cardiaque, un BNP ou un NT-proBNP au-dessus des seuils fixés par **l'european society of cardiology** (BNP > 35 pg/mL ou NT-proBNP > 150 pg/mL) et enfin au moins une des quatre anomalies structurales ou fonctionnelles suivantes **mesurables à l'échocardiographie** : une dilatation de l'oreillette gauche (volume

indexé > 34 mL/m²), une augmentation de la masse ventriculaire gauche (MVG indexée 115 g/m² chez l'homme et 95 g/m² chez la femme), une augmentation du rapport E/E' moyen supérieur à 13 ou une baisse de E' septal et latéral moyen inférieur à 9 cm/sec (mesure de la congestion cardiaque).ⁱⁱ

Une fois le diagnostic **d'insuffisance cardiaque établie, le cardiologue pourra le graduer grâce à l'échelle NYHA que nous allons détaillée dans le chapitre suivant.**

I.2 Classification NYHA de l'insuffisance cardiaque :

La New York Heart Association a proposé une classification fonctionnelle de l'insuffisance cardiaque. Il s'agit de l'échelle de référence en cardiologie. Elle est graduée du stade 1 qui correspond à l'insuffisance cardiaque asymptomatique (diagnostiquée à l'échographie cardiaque et/ou avec le dosage du BNP/NT-proBNP mais avec retentissement presque nul pour le malade) au stade 4 qui représente l'insuffisance cardiaque terminaleⁱⁱⁱ :

- Stade I

- > Pas de dyspnée ni de fatigue dans la vie courante,
- > Aucune limitation des activités physiques.

- Stade II

- > Pas de gêne au repos, symptômes apparaissant à la suite d'activités physiques importantes,
- > Limitation modérée des activités physiques.

- Stade III

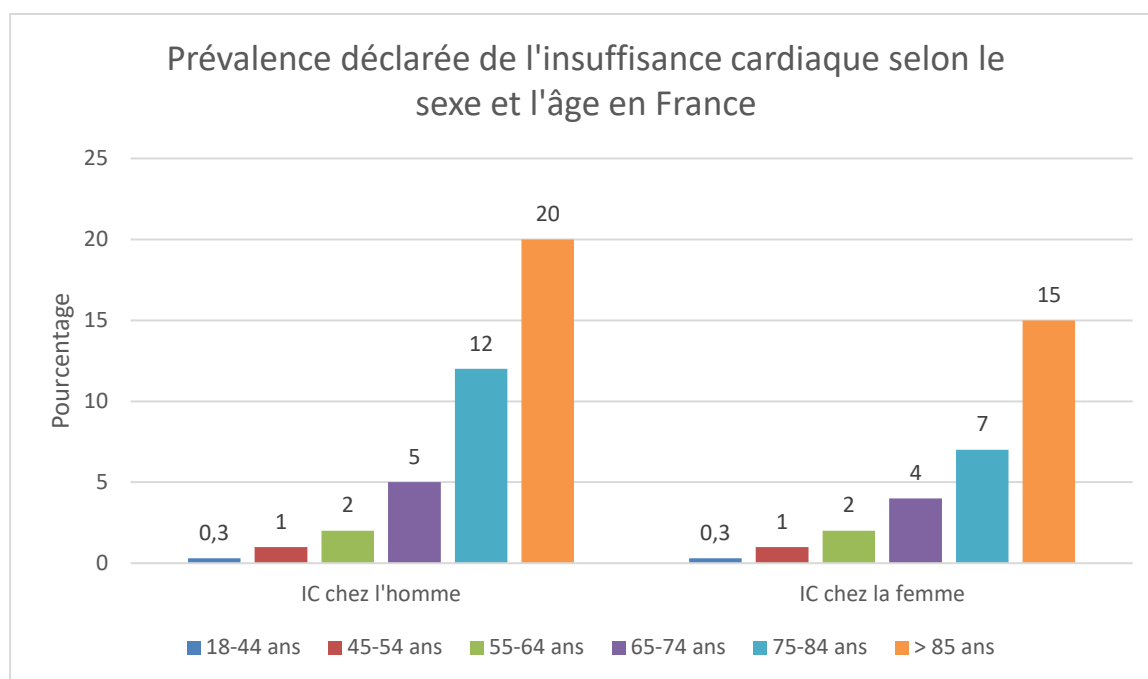
- > Pas de gêne au repos mais symptômes apparaissant pour des activités physiques ordinaires, même légères,
- > Limitation franche des activités physiques.

- Stade IV

- > Symptômes pouvant apparaître au repos,
- > Incapacité d'effectuer toute activité physique sans symptômes.

I.3 Épidémiologie :

L'insuffisance cardiaque est une affection fréquente (prévalence en France de 2,2%^{iv}. Par comparaison, le diabète a une prévalence de 4,6% en France^v et l'hypothyroïdie **primaire d'environ 2%**^{vi}) qui touche à part quasiment égale, les femmes et les hommes. La **prévalence augmentant avec l'âge**^{vii}.



Source : enquêtes handicap-santé ménages (2008, N=29931 dont 25036 adultes) et handicap-santé institution (HSI, 2009, N=9104 dont 8860 adultes) – INSEE – DREES.

En France, 1 100 000 personnes sont atteintes d'insuffisance cardiaque et autant souffre de dysfonction systolique asymptomatique. On dénombre 120 000 nouveaux **cas par an dans l'hexagone**^{viii}.

On observe, à l'échelle mondiale une augmentation de la prévalence dans les pays industrialisés du fait du vieillissement **de la population et d'une meilleure prise en charge** des cardiopathies ischémiques.

Malgré l'amélioration de la prise en charge thérapeutique, l'insuffisance cardiaque reste de mauvais pronostic (la moitié des patients décède dans les 4 ans suivant le diagnostic)^{ix}.

Nous allons voir dans les chapitres suivant que l'insuffisance cardiaque peut être multiple et toucher aussi bien la partie gauche que droite et affecter la fonction systolique comme diastolique.

I.4 Insuffisance cardiaque gauche :

Le ventricule gauche a pour rôle d'envoyer le sang issu des veines pulmonaires, via l'oreillette gauche, dans la circulation générale.

Une insuffisance ventriculaire gauche provoque une diminution du débit cardiaque.

Cela entraîne en aval, asthénie, insuffisance rénale, troubles des fonctions

cognitives, hypotension, défaillance multiviscérale...

En amont, la pression dans les capillaires pulmonaires va augmenter et un gradient

de pression oncotique va produire une exsudation liquidienne vers les alvéoles

pulmonaires expliquant la dyspnée ou, dans les cas les plus graves, un tableau

d'œdème aigu du poumon.

I.5 Insuffisance cardiaque droite :

Le ventricule droit éjecte du sang dans l'artère pulmonaire qui irrigue uniquement les poumons.

Une insuffisance ventriculaire droite **correspond à l'incapacité du ventricule droit à assurer un débit sanguin suffisant soit par défaut de la pompe soit par obstacle sur l'artère pulmonaire.**

Ce trouble est de plus en plus fréquent dans la population générale (En 10 ans, le nombre de personnes **souffrant d'insuffisance cardiaque a augmenté de 30 %**)^{xi} mais **sa cause est souvent l'aggravation d'une insuffisance ventriculaire gauche.**

Cette insuffisance entraîne une augmentation des pressions dans le territoire amont **(territoire veineux) s'accompagnant d'une stase sanguine responsable de l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs, hépatomégalie souvent pulsatile et douloureuse, turgescence jugulaire, troubles digestifs, oligurie, ...**

I.6 Insuffisance cardiaque diastolique et systolique :

+ L'insuffisance cardiaque associée à une dysfonction systolique^(cf annexe) du ventricule gauche est une insuffisance cardiaque "classique" ou "systolique" associée à une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) inférieure à 45%. Dans près de 90% des cas, on ne trouve pas d'explication à cette diminution de puissance du ventricule gauche. On parle alors de cardiomyopathie dilatée idiopathique.

+ L'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée, également parfois appelée insuffisance cardiaque diastolique^(cf annexe) correspond à la présence de symptômes et signes d'insuffisance cardiaque malgré la présence d'une fraction d'éjection du ventricule gauche normale ou subnormale (généralement FEVG $\geq 45\%$). C'est l'insuffisance cardiaque de remplissage. Elle est la conséquence d'un muscle cardiaque épaissi, rigidifié et c'est un volume réduit de sang, donc d'oxygène et des autres substances vitales qu'il transporte, qui sera par la suite envoyé dans l'organisme.

La première cause de l'insuffisance cardiaque diastolique est l'hypertension artérielle.^{xii} Mal ou non traitée, elle aboutit à la longue à un épaississement du muscle cardiaque, qui s'est heurté pendant des années à une forte pression des artères et a dû « pousser plus fort » pour maintenir un débit constant. Un rétrécissement de la valve aortique, entre le ventricule gauche et l'aorte, est une autre cause de l'insuffisance cardiaque diastolique. Avec l'âge, cette valve peut se calcifier et devenir un obstacle au libre passage du sang, obligeant le cœur à lutter

pour forcer le passage, conduisant à l'épaississement du muscle cardiaque et la réduction de sa puissance.

Enfin, certaines cardiomyopathies peuvent être d'origine génétique, suite à la **mutation d'un gène spécifique, telle la cardiomyopathie hypertrophique familiale.**

Dysfonctions diastolique et systolique coexistent très souvent.

Dans le chapitre suivant nous détaillons les mécanismes déployés par notre **organisme afin de s'adapter au mieux aux différents facteurs de l'insuffisance cardiaque. Hélas, ces modifications sont parfois délétères...**

I.7 Mécanismes d'adaptations :

I.7.1 Mécanismes physiques:

Tout d'abord, rappelons les 3 principaux déterminants du débit cardiaque :

– la pré-charge correspondant au volume télédiastolique^(cf annexe) (volume en fin de diastole) du ventricule gauche. Plus la précharge augmente, plus la force de

contraction est grande du fait d'une mise en tension plus importante des fibres

myocardiques. La précharge dépend de la volémie ainsi que du tonus veineux ;

– la contractilité du myocarde (inotropisme)^(cf annexe) : force de contraction

"intrinsèque" du myocarde indépendante des conditions de charge ;

– la post-charge : **ensemble des forces s'opposant à l'éjection du ventricule en**

systole, **c'est**-à-dire essentiellement la pression systémique pour le ventricule gauche et la pression artérielle pulmonaire pour le ventricule droit.

L'augmentation de la pré-charge (surcharge volumique du ventricule principalement causé par une insuffisance mitrale ou aortique) va entraîner en réaction une

dilatation du ventricule dans le but d'amplifier l'étirement des fibres myocardiques et par ricochet la force de contraction.

L'augmentation de la post-charge (surcharge barométrique essentiellement liée à une hypertension artérielle, un rétrécissement aortique ou plus rarement à un rétrécissement de la valve pulmonaire) provoque une hypertrophie du ventricule afin de maintenir un stress pariétal normal.

Enfin dernier déterminant du débit cardiaque, la force de contraction myocardique, peut également être altéré lors de :

– nécrose des myocytes (cardiopathie ischémique), atteinte primitive (cardiomyopathie dilatée idiopathique) ;

– origine toxique (alcool, anthracyclines, cobalt, interféron α , tacrolimus et hormones thyroïdiennes de synthèse sont les principaux agents^{xiii}). **L'action cardiotoxique de ces molécules est dose/dépendante et impacte primitivement le myocarde. Ces molécules entraînent la formation de radicaux libres qui vont oxyder les cellules musculaires. Il y a par la suite une fibrose qui se met en place et qui va perturber la contractilité du cœur.**

Cette altération de la contraction myocardique se traduit le plus souvent par une dilatation du ventricule gauche.

Ces modifications tissulaires **d'adaptation** ont au départ un effet positif puis au fur et **à mesure, deviennent délétères car provoquent une baisse d'élasticité des parois du ventricule et une diminution de la force de contraction cardiaque.**

I.7.2 Mécanismes neuro-hormonaux:

Ils mettent essentiellement en jeu le système sympathique et le système rénine – angiotensine – aldostérone (RAA) (*cf annexes*). Tout comme les mécanismes cités **précédemment, l'adaptation neuro-hormonale** visant à maintenir un débit systémique **normal devient également délétère et aggrave l'insuffisance** cardiaque.

L'insuffisance cardiaque est à l'origine d'une activation précoce des systèmes neuro-hormonaux, ayant pour but de maintenir une pression artérielle systémique par le biais d'une vasoconstriction artérielle et veineuse et d'une augmentation de la volémie.

Détaillons l'activation de chacun de ces 2 systèmes majeurs dans les sous-chapitres suivant.

I.7.2.1 Le système sympathique :

L'activation du système nerveux sympathique^(cf annexe) est la plus précoce, survenant dès le stade de dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique. Le taux de noradrénaline plasmatique est un excellent index pronostique, indépendant de la fraction d'éjection. Son activation est due à la diminution de la pression artérielle au niveau des barorécepteurs, accentuée par **l'altération** de l'endothélium vasculaire et à une hypertrophie vasculaire.^{xiv} Cette activation a pour but d'augmenter l'inotropisme et d'accélérer la fréquence cardiaque pour maintenir le débit, mais cette stimulation noradrénergique perd son efficacité du fait de la désensibilisation puis de la diminution du nombre des bêta-récepteurs adrénergiques myocardiques. Cette activation du système sympathique est en fait rapidement délétère. Les modifications des conditions de charge ventriculaire gauche, **l'augmentation** de la post-charge liée à la vasoconstriction artériolaire, **l'augmentation** de la pré-charge liée à la vasoconstriction veineuse et à la rétention hydrosodée favorisée par la diminution du débit sanguin rénal, favorisent l'altération de la fonction systolique de la pompe ventriculaire gauche. De plus, l'augmentation des catécholamines augmente les besoins d'oxygène du myocarde, entraîne une surcharge calcique intracellulaire au niveau des myocytes, favorisant l'ischémie et les troubles du rythme^{xvxi}.

I.7.2.2 Le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone :

L'activation du système rénine angiotensine^(cf annexe) est moins précoce et est cyclique. Elle est marquée à chaque poussée congestive de la maladie et dans l'insuffisance cardiaque terminale. Elle est secondaire à la diminution de la pression de perfusion au niveau de l'artère afférente du glomérule, à la stimulation bêta-adrénergique et aux modifications en sodium au niveau de la macula densa^(cf annexe). Malgré l'action faiblement inotrope de l'angiotensine II, les effets délétères de la stimulation du système rénine-angiotensine prédominent. La vasoconstriction artérielle, secondaire à l'élévation de l'angiotensine II, et la rétention hydrosodée, due à l'accroissement de la sécrétion d'aldostérone par les surrénales, augmentent la post-charge et la pré-charge, altérant la fonction systolique ventriculaire gauche.^{xvii} Ce système interagit de plus avec d'autres systèmes neuro-hormonaux, augmentant le tonus sympathique, la sécrétion d'ADH ainsi que la sécrétion de prostaglandines^{xviii}.

I.8 Étiologies :

Nous avons décrit dans ce chapitre les différentes causes d'insuffisance cardiaque gauche puis droite. Nous avons décidé de les énumérer de la plus fréquente à la plus rare.

I.8.1 Étiologies de l'insuffisance cardiaque gauche :

- Atteinte ischémique par athérosclérose coronarienne : première cause **d'insuffisance cardiaque dans les pays industrialisés, particulièrement avant l'âge de 75 ans^{xx}.**
- Pathologies valvulaires : rétrécissement aortique, insuffisance aortique, insuffisance mitrale, rétrécissement mitral
- Cardiomyopathie hypertensive.
- Cardiomyopathie toxique (alcool, anthracyclines, hormones thyroïdiennes, **tacrolimus, ...**) ou carencielle (avitaminose B1).
- Cardiomyopathie hypertrophique obstructive et non obstructive.
- Myocardite (le plus souvent virale ; maladie de Chagas en Amérique du sud).
- Cardiopathie de surcharge (hémochromatose et amylose).
- Cardiopathie congénitale non corrigée.
- Cardiomyopathie du post-partum.
- Myopathie.
- Insuffisance cardiaque par hyperdébit: ses étiologies les plus fréquentes sont **l'anémie, l'hyperthyroïdie, la présence d'une fistule artérioveineuse.**
- Cardiomyopathie rythmique due à un trouble du rythme rapide et prolongé, il s'agit en principe d'une altération réversible^{xxixxi}.

I.8.2 Étiologies de l'insuffisance cardiaque droite :

- Hypertension pulmonaire secondaire à un(e) :
 - insuffisance ventriculaire gauche ;
 - rétrécissement mitral ;
 - pathologie pulmonaire chronique, en général BPCO (cœur pulmonaire chronique);
 - embolie pulmonaire entraînant un cœur pulmonaire aigu et/ou chronique.
- Hypertension artérielle pulmonaire : le plus souvent primitive ou associée à une connectivite (sclérodermie).
- Cardiopathie congénitale avec shunt gauche – droit : communication inter-auriculaire, communication inter-ventriculaire.
- Valvulopathie droite (rare).
- Péricardite constrictive, tamponnade.
- Insuffisance cardiaque par hyperdébit.
- Infarctus du ventricule droit^{xxiii}^{xxiv}.

Après avoir disserté sur les causes de l'insuffisance cardiaque chronique gauche comme droite, nous allons évoquer **la crise aiguë pouvant découler d'une** insuffisance cardiaque, la décompensation cardiaque.

I.9 Facteurs déclenchant d'une décompensation cardiaque :

La décompensation cardiaque survient lors d'une aggravation aiguë d'une insuffisance cardiaque. Il s'agit d'une urgence vitale, dont les principaux signes évocateurs sont une dyspnée, une toux sèche en position couchée ou à l'effort, associés à une altération de l'état général (asthénie, confusion).

Les principaux facteurs déclenchants sont :

- non-observance du traitement ;
- écart de régime (notamment consommation de sel excessive ou hyperhydratation) ;
- infection (notamment pulmonaire) ;
- poussée hypertensive ;
- ischémie myocardique ;
- anémie ;
- troubles du rythme ou de la conduction ;
- **introduction récente d'un traitement inotrope négatif, d'un anti-inflammatoire non stéroïdien ;**
- **aggravation d'une insuffisance rénale ;**
- grossesse ;
- embolie pulmonaire ;
- **exacerbation d'une insuffisance respiratoire.**
- intoxication aux digitaliques ;
- autres médicaments et substances suspectés : corticoïdes, antagonistes calciques, anthracyclines, œstrogènes, alcool, ...^{xxv}

Notre prochaine partie sera axée sur la thérapeutique de l'insuffisance cardiaque.

I.10 Traitements :

I.10.1 But du traitement :

- Il est tout d'abord préventif :
- des pathologies pouvant évoluer vers l'insuffisance cardiaque (HTA, cardiopathies ischémiques, valvulopathies...),
- de la progression de la dysfonction systolique du VG asymptomatique vers l'insuffisance cardiaque ;
- Maintenir ou améliorer la qualité de vie, éviter les réhospitalisations.
- Prolonger la survie.^{xxvi}

I.10.2 Stratégie thérapeutique :

Elle est multiple et repose en premier lieu sur le traitement de la cause de **l'insuffisance cardiaque**. Associé à cela, on traitera les facteurs favorisant une décompensation cardiaque (infection, anémie, **arythmie**, ...) et on introduira les médicaments pour lesquels une diminution de la mortalité a été prouvée (voir **chapitres suivants**). Enfin un **contrôle rigoureux des signes d'insuffisances cardiaques congestives (œdèmes des membres inférieurs, prise de poids, ...)** sera mené par le médecin, mais également par le patient lui-même après une éducation thérapeutique **efficace**. Et ce sur du long terme, c'est-à-dire, bien souvent à vie.

Bien évidemment tout cela sera mis en place en accompagnement d'un suivi strict des mesures hygiéno-diététiques détaillées dans le chapitre suivant.

I.10.3 Mesures hygiéno-diététiques :

Comme vu précédemment, les mesures hygiéno-diététiques sont un pilier essentiel **de la prise en charge du patient insuffisant cardiaque. Elles reposent tout d'abord** par des mesures simples comme un rééquilibrage alimentaire permettant de réduire une dénutrition ou le plus souvent, un surpoids. Un régime hyposodé (< 6g de sel/jour), **une réduction de la consommation d'alcool et l'arrêt du tabac sont une part essentielle de l'hygiène de vie de l'insuffisant cardiaque.** Bien entendu cela **s'accompagnera d'une reprise d'une activité physique régulière (30 minutes par jour) n'entraînant pas de dyspnée (marche, vélo ou natation à faible intensité, jardinage, ...).**

Le médecin et le pharmacien s'assureront qu'une vaccination antigrippale et antipneumococcique est assurée pour le patient respectivement tous les ans et tous les 5 ans.

Ces 2 professionnels de santé devront par ailleurs être vigilant mais également **instruire le patient afin qu'il connaisse les traitements** à éviter ou à employer avec précautions : AINS et coxibs, anti-arythmiques de classe I, inhibiteurs calciques bradycardisants (vérapamil et diltiazem), antidépresseurs tricycliques, lithium, corticoïdes.

Le cardiologue pourra proposer une réadaptation cardiovasculaire qui est bien **souvent bénéfique notamment pour la qualité de vie chez l'insuffisant cardiaque** stable (stade II ou III de la NYHA). Durant celle-ci, le patient suivra une éducation thérapeutique lui rappelant tous ces points par une équipe multidisciplinaire^{xxviiixviiiixix}.

I.10.4 Traitements médicamenteux :

	IEC	ARA II	Diurétiques	β -bloquant	Anti aldostérone	Digoxine
Dysfonction systolique du VG asymptomatique (NYHA I)	Indiqués	En cas d'intolérance aux IEC	Pas indiqués	Post-IDM	IDM récent	En cas de FA
IC symptomatique (NYHA II)	Indiqués	Indiqués seuls (si intolérance aux IEC) ou en association aux IEC	Indiqués en cas de rétention hydrosodée	Indiqués	IDM récent	En cas de FA OU En cas d'amélioration des symptômes chez un patient en rythme sinusal
IC sévère (NYHA III – IV)	Indiqués	Indiqués seuls (si intolérance aux IEC) ou en association aux IEC	Indiqués	Indiqués	Indiqués	Indiquée
IC au stade terminal (NYHA IV)	Indiqués	Indiqués seuls (si intolérance aux IEC) ou en association aux IEC	Indiqués	Indiqués	Indiqués	Indiquée

Tableau 1: les traitements de l'insuffisance cardiaque *selon l'avancée de la maladie*

I.10.4.1 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

Ils sont recommandés en première intention chez tous les patients, symptomatiques ou asymptomatiques, présentant une dysfonction systolique du VG (FEVG < 40–45%).

Ils améliorent la survie^{xxx}, les symptômes, la capacité fonctionnelle et réduisent le **nombre d'hospitalisation**.^{xxxi}

Mécanisme d'action : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, vasodilatateurs artériels et veineux, diminuent la précharge et la postcharge, luttent contre le remodelage ventriculaire gauche.

Contre-indications : hypotension sévère, hyperkaliémie, grossesse et allaitement, sténose bilatérale des artères rénales ou sténose unilatérale sur rein unique.

L'insuffisance rénale est une contre-indication relative ; en cas d'insuffisance rénale modérée, un IEC peut être prescrit sous réserve qu'il n'entraîne pas de dégradation significative de la fonction rénale.

Principaux effets secondaires : toux (fréquence de 8% quel que soit l'IEC choisi), insuffisance rénale, hyperkaliémie, hypotension.

Ils doivent être initiés à petites doses et augmenter par paliers d'1 à 2 semaines jusqu'à la dose maximale tolérée ou jusqu'à la dose recommandée. Cette titration se fera sous contrôle de la Pression artérielle (PAS > 90 mmHg en orthostatique), de la fonction rénale (DFG > 30 ml/min/1.73m²) et de la kaliémie ([K⁺] < 5 mmol/L).

La posologie usuelle est généralement atteinte en 1 à 2 mois.

Spécialités les plus utilisées dans les grands essais cliniques : captopril (Lopril®), énalapril (Renitec®), lisinopril (Zestril®), ramipril (Triatec®).^{xxxii}

I.10.4.2 Diurétiques (sauf anti-aldostérone) :

Ils sont prescrits à visée symptomatique. Leur effet sur la survie ne sont pas connus.

Ils luttent contre la rétention hydrosodée et permettent donc d'améliorer les signes congestifs.

Mécanisme d'action : Les diurétiques, de manière générale, inhibent la réabsorption d'ions Na^+ et d'eau en échange d'une fuite d'ions K^+ , H^+ et Cl^- .

Les diurétiques thiazidiques agissent au niveau du tube contourné distal.

La cible des diurétiques de l'anse se trouve au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé.

Principaux effets secondaires : alcalose hypokaliémique et hypochlorémique lors de **surdosage, nécessitant la réalisation d'un ionogramme régulier.**

Les autres effets indésirables relativement fréquents sont l'hyperuricémie, l'ototoxicité.

Les diurétiques de l'anse (furosémide : Lasilix® et bumétanide : Burinex®) sont les plus utilisés.

Les diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide : Esidrex® et indapamide :

Fludex®) sont moins utilisés, mais peuvent être associés aux diurétiques de l'anse

en cas de réponse insuffisante sous surveillance rénale étroite ou seuls en cas **d'insuffisance cardiaque peu évoluée.**

Les diurétiques peuvent être prescrits à très haute dose en fonction de l'intensité du syndrome congestif.

I.10.4.3 Bêtabloquants :

Contre-indiqués en cas de décompensation cardiaque, ils ne doivent être prescrits **qu'en cas d'état stable (sans surcharge volumique) chez les patients présentant une dysfonction systolique du VG d'origine ischémique ou non, en association au traitement par IEC et en l'absence de contre-indication** (asthme ou BPCO sévère, hypotension artérielle sévère, bradycardie symptomatique).

Ils réduisent le nombre d'hospitalisations, améliorent les capacités fonctionnelles et diminuent la mortalité à long terme.

Les seules spécialités indiquées dans l'insuffisance cardiaque sont : le bisoprolol (Cardensiel® ou Soprol®), le carvedilol (Kredex®), le métoprolol succinate (Seloken®) et le nébivolol (Nébilox®).

Le sotalol est quant à lui formellement contre-indiqué (antiarythmique classe 3 → risque de torsade de pointe).

Leur introduction doit se faire à doses très progressives par palier de 1 à 2 semaines **minimums jusqu'à obtention de la dose maximale préconisée, sous contrôle de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.**

Le traitement par bêtabloquant est généralement débuté lorsque la posologie de **l'IEC a atteint les doses usuelles préconisées. Ce n'est majoritairement qu'à partir du 3ème mois que l'amélioration clinique est observée.**

Mécanisme d'action : Ils s'opposent aux effets délétères de la stimulation sympathique.

En antagonisant les récepteurs bêta-adrénergiques périphériques, ils provoquent une réduction de la vasoconstriction. Au niveau cardiaque, ils ralentissent la fréquence cardiaque et donc diminuent la consommation en O₂ du myocarde.

Principaux effets secondaires : Hypotension artérielle notamment orthostatique, impuissance, bradycardie, asthénie, syndrome de Raynaud, cauchemars, troubles digestifs (nausées, vomissements et diarrhées).

I.10.4.4 Antagonistes des récepteurs de l'aldostérone :

Les 2 molécules de **cette classe utilisées dans l'insuffisance cardiaque sont la spironolactone (aldactone®) et l'éplérénone (inspra®).**

La spironolactone a démontré son efficacité en termes de mortalité et réduction des hospitalisations pour récurrence d'insuffisance cardiaque, chez des patients au stade 3-4, en association avec les IEC. Attention cette association suppose une surveillance rapprochée de la kaliémie et de la fonction rénale.

Seule AMM de l'éplérénone : insuffisance cardiaque post-infarctus avec dysfonction systolique du ventricule gauche ($FEVG \leq 45\%$) en association avec le traitement par IEC et β -bloquant.

Mécanisme d'action : Ceux sont des antagonistes compétitifs des récepteurs de l'aldostérone, notamment au niveau du tube contourné distal et surtout du tube collecteur. Ils inhibent ainsi le transporteur Na^+/K^+ et de fait, la réabsorption hydrosodée et la fuite de potassium. L'effet diurétique est, bien que dose dépendant, relativement faible et sera fonction de la concentration plasmatique en minéralocorticoïde.

Principaux effets secondaires : hyperkaliémie, gynécomastie.

I.10.4.5 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) :

Les molécules possédant une AMM dans l'insuffisance cardiaque sont : le candésartan (kenzen® ou atacand®), le valsartan (tareg®) et le losartan (cozaar®).

L'étude ELITE 2 n'a pas montré de supériorité du losartan vis à vis du captopril dans l'insuffisance cardiaque, mais une tolérance supérieure (notamment la toux qui est moins fréquente)^{xxxiii}. Ils sont de ce fait une bonne alternative en cas d'intolérance aux IEC (diminution de la morbi-mortalité).

Ils peuvent être utilisés en association avec les IEC, si le patient reste symptomatique.

Mécanisme d'action : Les ARA2 sont des inhibiteurs compétitifs des récepteurs AT1 de l'angiotensine. Leurs effets pharmacologiques sont donc ceux des IEC moins les effets d'inhibition du catabolisme de la bradykinine. Ils induisent par le fait, moins de phénomènes de toux ou d'angio-œdème.

Principaux effets secondaires : hypotension artérielle, particulièrement orthostatique, toux (mal expliquée, mais moins fréquente que chez les IEC) et hyperkaliémie.

Une surveillance ionique et de la fonction rénale est nécessaire durant le traitement.

I.10.4.6 Agents inotropes positifs :

Ils sont utilisés uniquement en milieu hospitalier pour des insuffisances cardiaques réfractaires associées ou non à des signes de diminution de la perfusion systémique.

La molécule la plus utilisée est la dobutamine, plus rarement adrénaline et **noradrénaline, voire la dopamine. Il s'agit d'amines** sympathicomimétiques qui ont une action inotrope positive.

Des inhibiteurs de la phosphodiesterase comme la milrinone (corotrope®) ou **l'énoximone (perfane®) peuvent être administrés pour leur effet inotrope positif et** vasodilatateur périphérique.

I.10.4.7 Nouveau traitement : l'association sacubitril/valsartan :

L'association à dose fixe de sacubitril et de valsartan vient d'obtenir son AMM dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.

Il n'est disponible qu'en pharmacie hospitalière pour le moment, sous le nom commercial d'Entresto®. Il existe 3 dosages pour ce médicament : 24mg/26mg (sacubitril/valsartan), 49mg/51mg et 97mg/103mg.

Son service médical rendu (SMR) a été évalué comme important et son amélioration du service médical rendu (ASMR) a été évaluée à IV (mineur) par la HAS suite à l'étude PARADIGM-HF.

L'étude PARADIGM-HF est une étude de phase 3, randomisée en double aveugle, multicentrique qui a démontré une supériorité significative de l'association sacubitril/valsartan 97mg/103mg x 2 par jour, par rapport à l'énalapril 10mg x 2 par jour.

L'essai a été arrêté prématurément en raison de la supériorité significative des résultats obtenus avec entresto® en termes de mortalité toutes causes, de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation.

En termes de tolérance, les patients du groupe sacubitril/valsartan ont présenté une hypotension et un angio-œdème dans une proportion supérieure au groupe énalapril, mais une insuffisance rénale, une hyperkaliémie et une toux dans une moindre proportion que le groupe énalapril.

Au niveau pharmacologique, l'entresto® est composé d'un ARA II (valsartan) et d'un inhibiteur de la néprilysine (sacubitril). Ces 2 molécules présentent une action synergique sur l'insuffisance cardiaque : Le valsartan empêche les effets néfastes

cardiovasculaires et rénaux de l'angiotensine II en bloquant sélectivement les récepteurs AT1 ainsi que la libération d'aldostérone dépendante de l'angiotensine II. Cela prévient l'activation continue du système rénine-angiotensine-aldostérone et provoque une vasoconstriction, une rétention hydrosodée, une activation de la croissance et de la prolifération des cellules entraînant un remodelage cardiovasculaire mal adapté. Le LBQ657, métabolite actif du sacubitril en inhibant la néprilysine va augmenter la concentration des peptides normalement dégradés par la néprilysine comme les peptides natriurétiques. **L'inhibition de la néprilysine** entraîne également une augmentation de la concentration plasmatique en angiotensine II ce qui explique la non utilisation seul du sacubitril, mais uniquement **en association avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II** dont la pharmacocinétique est linéaire avec le sacubitril.

Les peptides natriurétiques exercent leurs effets physiologiques en activant des récepteurs membranaires à activité guanylate-cyclase, entraînant une augmentation des concentrations du second messager hormonal, la guanosine monophosphate cyclique (GMPC).

Ceci peut entraîner une vasodilatation, une natriurèse et une diurèse, une augmentation de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal, une inhibition de la libération de rénine et d'aldostérone ainsi qu'une diminution de l'activité sympathique, et des effets anti-hypertrophique et anti-fibrotique.

Malgré des effets si encourageant sur le papier, il subsiste quelques doutes quant à **l'usage en 1^{ère} intention de l'entresto®**. En effet l'étude PARADIGM-HF sur laquelle est basée l'AMM ne compare l'association sacubitril/Valsartan qu'à l'énalapril et non pas au valsartan seul afin de pouvoir mesurer l'intérêt du sacubitril. Ceci sera connu lors des résultats de l'étude PARAGON-HF en 2019.

L'essai PARADIGM-HF présente également quelques biais, notamment concernant les critères d'exclusions (**hypotension artérielle, IR sévère, hyperkaliémie, antécédent d'angioedèmes**). Les patients retenus au sein de l'étude étaient majoritairement **jeunes, asymptomatiques et avec une fraction d'éjection nettement dégradée**. De plus, on constate que 22% des patients possédaient un dispositif cardiaque implantable contre 36% en moyenne en Europe chez la population correspondante. **Or, on remarque dans les causes de décès dans l'étude que 45% le sont par mort subite, cause que les dispositifs implantables réduisent nettement.**

Autre interrogation que pourrait soulever l'utilisation à grande échelle et au long court de ce médicament, l'apparition de troubles cognitifs et démentiels ainsi que d'angioedèmes.

Pourquoi ? Parce que l'inhibition de la néprilysine minore également la dégradation d'autres peptides (peu sélectif), notamment la bradykinine et les peptides β -amyloïdes. La bradykinine augmente la perméabilité capillaire potentiellement responsable de l'apparition d'angioedèmes. Pour les peptides β -amyloïdes, il existe un lien entre leur accumulation cérébrale et l'émergence de troubles cognitifs.

Une étude chez le singe a montré après 2 semaines de traitement par entresto une augmentation de la concentration en peptides β -amyloïdes dans le liquide céphalo-rachidien mais pas dans le cerveau. En outre, la survenue de plaques amyloïdes au niveau cérébral n'a pas été mis en lumière chez des singes traités pendant 39 semaines.^{xxxiv}

Cette étude est toutefois peu probante car elle a été réalisée chez des singes jeunes alors que ces signes se retrouvent davantage chez le primate âgé.

En conclusion, l'usage de l'entresto en pratique clinique n'est à conserver qu'aux patients correspondant à la population sélectionnée **dans l'étude PARADIGM-HF**. Les effets secondaires, insuffisance rénale, hypotension artérielle, angioedèmes et syndromes démentiels seront à surveiller de près lors des premiers mois et années de commercialisation.

I.10.4.8 Autres traitements :

L'étude DIG a montré que les digitaliques (la digoxine en l'occurrence) diminuent le nombre de réhospitalisations pour décompensation cardiaque, mais ils ne réduisent pas la mortalité. Par conséquent la digoxine n'est plus un traitement indispensable de l'insuffisance cardiaque.

Ils gardent un intérêt dans le traitement des patients insuffisants cardiaques en fibrillation auriculaire et chez ceux présentant une dyspnée de classe III ou IV de la NYHA.^{xxxv}

Les anticoagulants quant à eux, ne sont délivrés qu'en cas d'arythmie emboligène associée ou si le ventricule gauche présente une dysfonction systolique sévère.

I.10.5 Traitements non médicamenteux :

On retrouve dans ce chapitre des thérapeutiques pouvant être proposées en cas **d'échappement au traitement médicamenteux et lors d'insuffisance cardiaque très sévère** menaçant la survie du patient. Ces thérapeutiques sont constituées de traitements électriques (stimulation multisite et défibrillateur automatique implantable), **des systèmes d'assistances circulatoires et de la greffe cardiaque.**

I.10.5.1 Stimulation multisite :

Il s'agit de l'implantation d'une sonde avec 3 électrodes situées au niveau de l'oreillette droite, du ventricule droit et du ventricule gauche.

Une stimulation électrique délivrée par la sonde va permettre de resynchroniser les **myocytes des 2 ventricules**. Ceci dans le but d'améliorer le remplissage ventriculaire gauche.

L'implantation d'un stimulateur multisite est indiquée chez le patient insuffisant cardiaque de stade II à IV, malgré un traitement médicamenteux bien conduit, avec **une fraction d'éjection ventriculaire inférieure** ou égale à 35% et dont la durée du QRS^(cf annexe) est supérieur à 120ms.

Les dernières études montrent une amélioration des symptômes de l'insuffisance cardiaque (moins d'essoufflement, moins d'œdèmes, qualité de vie améliorée), une diminution des hospitalisations pour décompensation cardiaque et un allongement de l'espérance de vie (notamment chez les patients symptomatiques)^{xxxvi}.

I.10.5.2 Défibrillateur automatique implantable (DAI) :

Le défibrillateur automatique implantable peut être utilisé dans l'insuffisance cardiaque en prévention primaire ou secondaire de la mort subite chez les patients présentant une FEVG < 35%.

Il est constitué d'une ou plusieurs sondes, dont au moins une est située dans le ventricule droit avec une électrode de défibrillation. Le défibrillateur possède également un capteur permettant l'analyse des signaux électriques cardiaques. En cas d'anomalie (tachycardie paroxystique ou d'arrêt cardiaque) une décharge électrique est émise afin de remettre le rythme cardiaque dans une zone "normale". Le DAI est parfois associé à une stimulation multisite. On parle alors de défibrillateur multisite.

Le facteur limitant à l'implantation d'un défibrillateur reste le prix qui est extrêmement élevé (entre 15000 et 20000€)^{xxxvii}.

I.10.5.3 Greffe cardiaque :

La transplantation cardiaque vise à remplacer le cœur endogène malade d'un patient par un cœur prélevé chez un autre patient en état de mort encéphalique.

Elle est indiquée chez le patient jeune (généralement <65 ans) dont l'insuffisance cardiaque sévère est **réfractaire au traitement médicamenteux**, en l'absence de comorbidités sévères ou de contre-**indication d'ordre psychologique**.

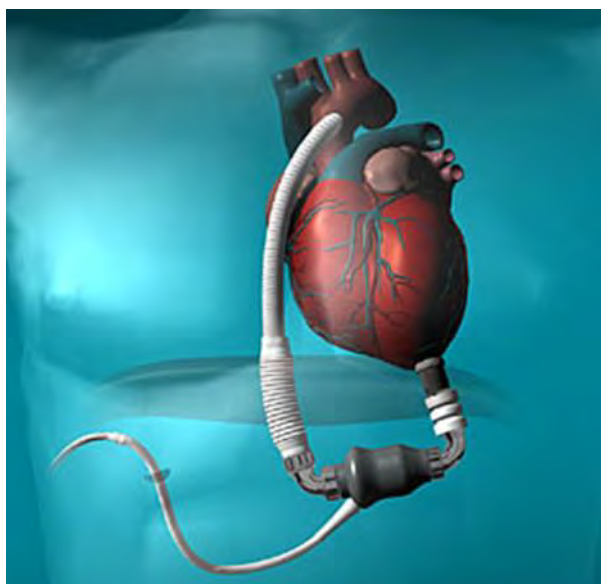
Le facteur limitant est la pénurie de donneur.

I.10.5.4 Assistance circulatoire :

Il s'agit d'assurer une décharge unie ou bi-ventriculaire, voire de prendre en charge totalement le travail du cœur défaillant.

La fiabilité et la miniaturisation des systèmes d'assistance circulatoire permet dorénavant de maintenir ces derniers pendant plusieurs mois, soit dans l'attente d'une greffe cardiaque ou bien de façon définitive pour les patients présentant une contre-indication à la transplantation (hypertension pulmonaire, néoplasie en rémission mais non guéri, âge avancé).

- Exemple d'un système d'assistance circulatoire univentriculaire gauche :
heartmate2®

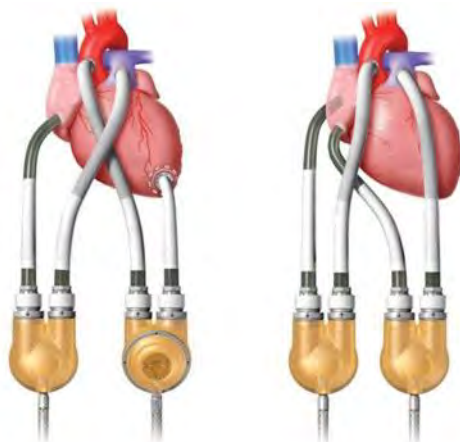


Il s'agit d'une pompe rotative à énergie électrique implantée entre la pointe du ventricule gauche et l'aorte du cœur natif qui est laissé en place. Un driver ("cerveau" de la pompe) situé au niveau de la paroi abdominale est raccordé à la turbine par un câble tunnelisé en sous-cutané. Le système fonctionne avec 2

batteries insérées au driver, assurant une autonomie de 5 heures. Au-delà le patient doit les remplacer par une autre paire préalablement chargée. Au domicile, le patient dispose d'un générateur qui est branché sur le secteur d'alimentation électrique classique. Ce générateur assure d'une part la charge des batteries dont le patient dispose. D'autre part, le patient peut connecter son cœur artificiel au générateur afin d'assurer l'alimentation de la turbine quand il se débranche des batteries. Le câble de connexion est relativement long, ce qui permet une certaine mobilité à l'intérieur d'une grande pièce sans avoir à repasser sur les batteries. En pratique, le générateur est placé dans la chambre du patient et assure l'alimentation pendant la nuit, tout en rechargeant les batteries.

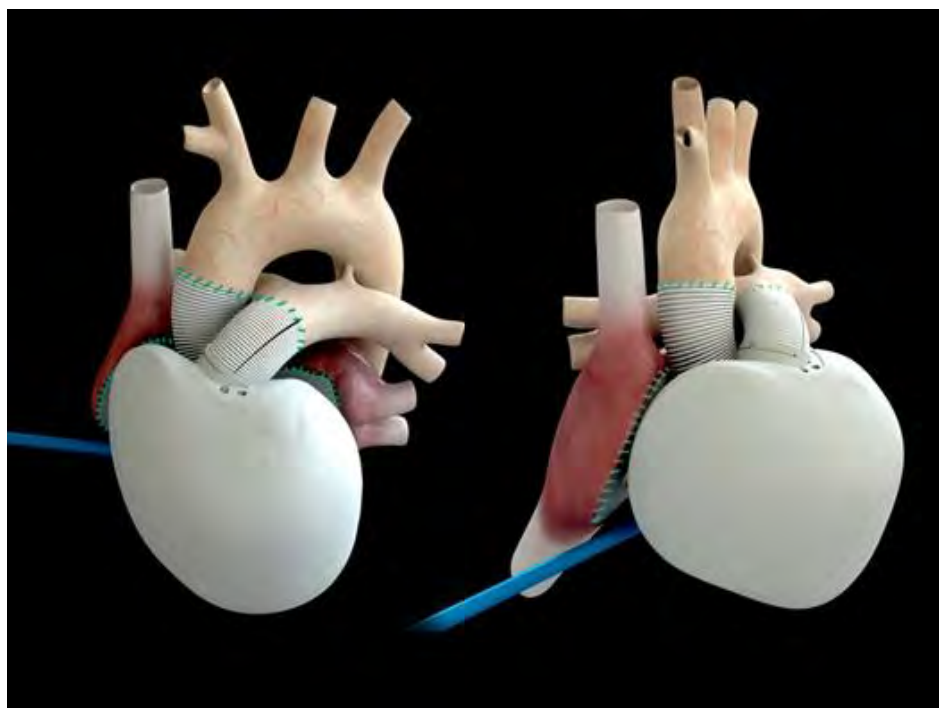
Le système Heartmate2 possède une durée de vie de 10 ans^{xxxviii}.

- Exemple d'un système d'assistance circulatoire bi-ventriculaire : Thoratec®



Le thoratec®, comme la plupart des assistances circulatoires bi-ventriculaire, est une pompe extracorporelle à énergie pneumatique reliant d'une part la pointe du ventricule gauche et l'aorte. Et d'autre part l'oreillette droite et l'artère pulmonaire^{xxxix}.

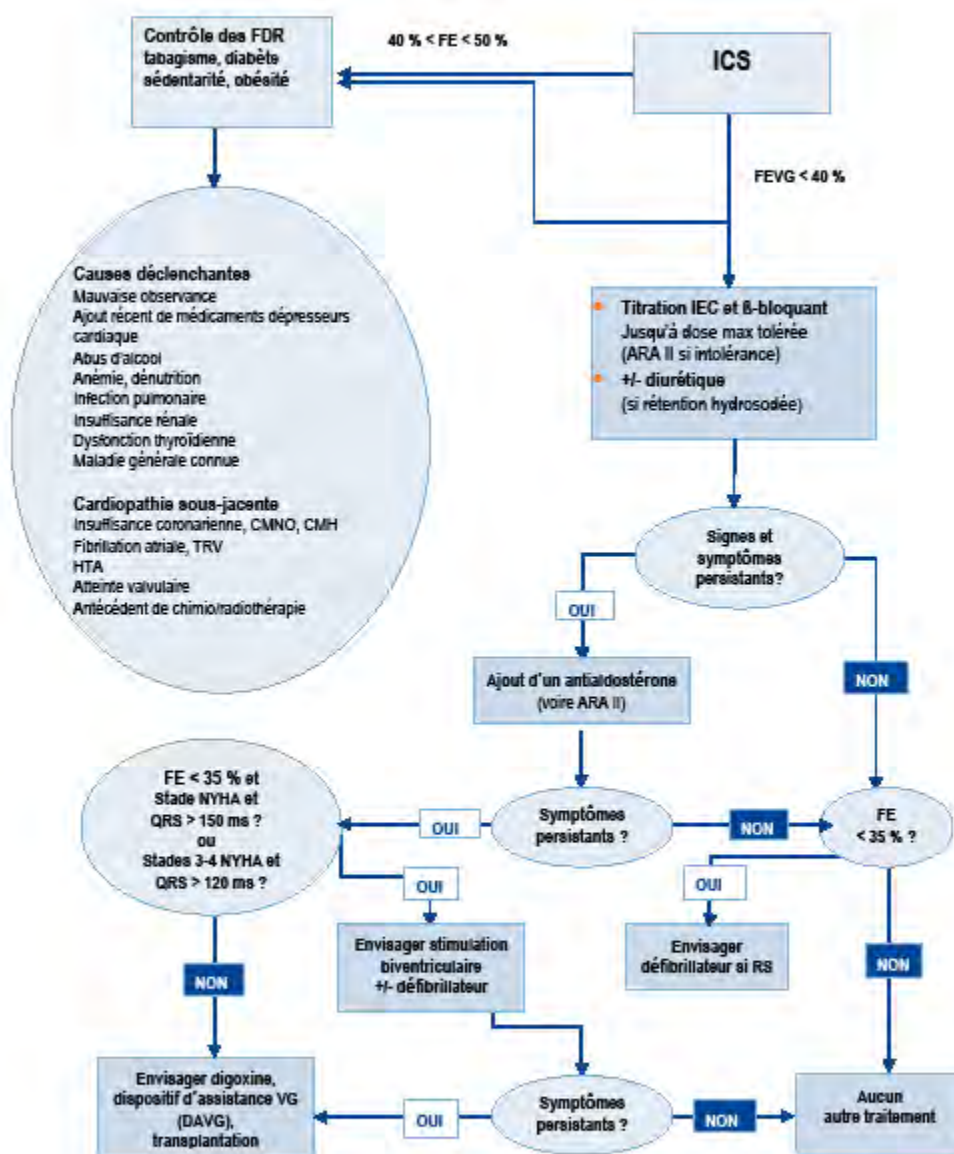
- Depuis quelques années un essai clinique est entrepris sur un cœur totalement artificiel de la société Carmat®. Aujourd'hui 5 patients en insuffisance cardiaque terminale ont bénéficié de ce cœur artificiel (à Paris, Nantes et Toulouse) et la survie a été de 1 à 9 mois^{xli}.



I.11 Algorithme de prise en charge de l'insuffisance cardiaque systolique :

Guide du parcours de soins « Insuffisance cardiaque »

Algorithme de prise en charge de l'ICS

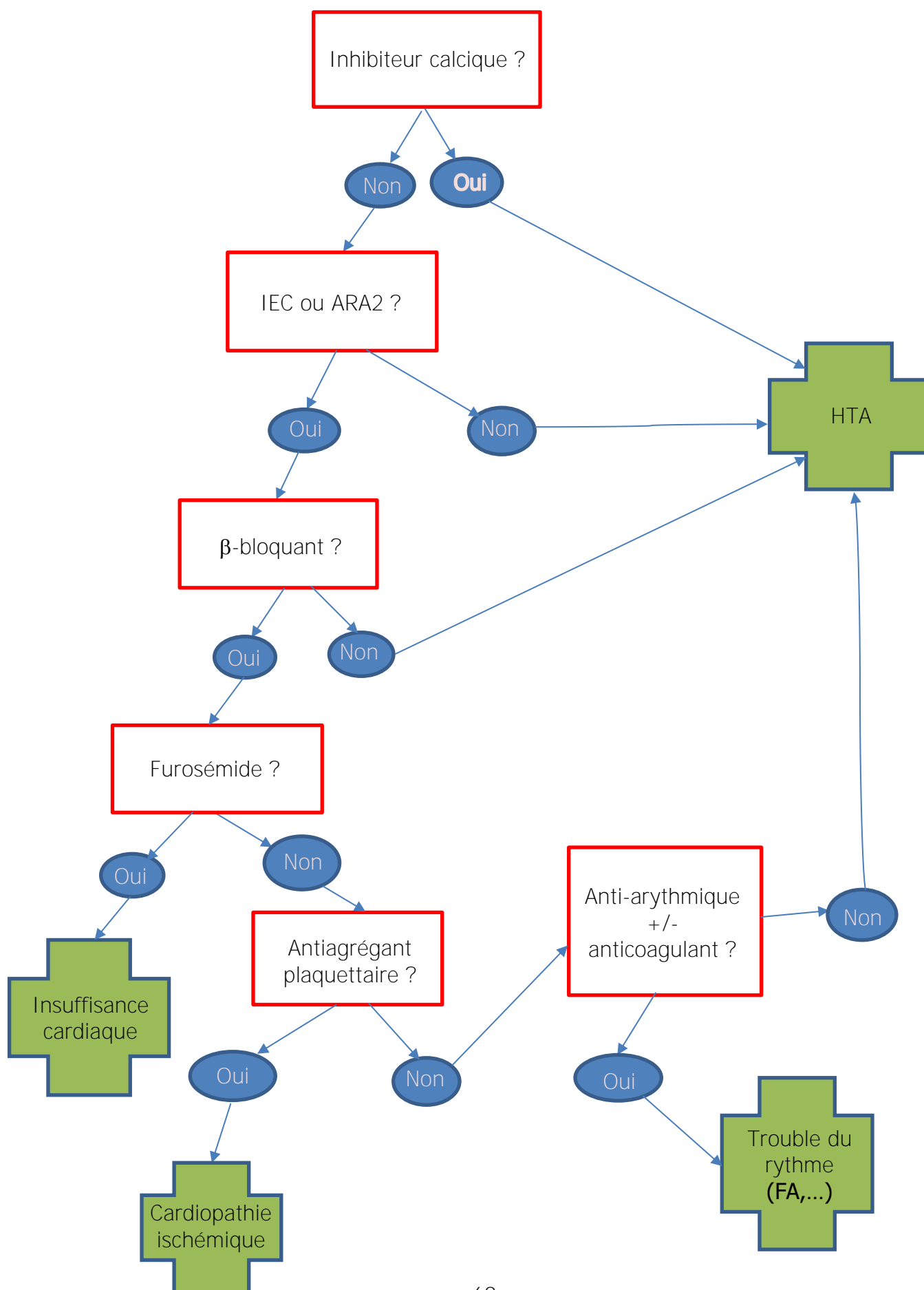


I.12 Reconnaître un patient insuffisant cardiaque à l'officine :

Pour le pharmacien il est primordial de savoir reconnaître un patient insuffisant cardiaque à la **lecture de l'ordonnance et/ou de l'historique**. Cela lui permettra **d'éviter les interactions et les contre-indications** médicamenteuses ainsi que de pouvoir dispenser de précieux conseils sur les mesures hygiéno-diététiques à adopter.

Nous allons voir au travers de 3 ordonnances types, les associations et les posologies des médicaments prescrits à repérer pour déterminer si un patient est insuffisant cardiaque. Les ordonnances ont été choisies afin de décrire au mieux les 2 cas de figures principaux : Une initiation de traitement chez un patient insuffisant cardiaque **nouvellement diagnostiqué, et un traitement de fond d'une insuffisance cardiaque** chronique stabilisée. Nous ne verrons pas ici le traitement de la décompensation **aigue d'une insuffisance cardiaque** car cela concerne des patients hospitalisés et **traités dans les services d'urgence et/ou de cardiologie**.

I.12.1 Arbre décisionnel :



Cet arbre décisionnel permet **d'aiguiller l'officiel** vers la pathologie cardiaque la plus **probable d'un patient lui présentant une ordonnance. Bien évidemment la** détermination de la cardiopathie se fera de façon plus certaine après avoir questionné le patient sur sa maladie : « que vous a dit le médecin ? », « vous a-t-on **dit que votre cœur était fatigué ?** », « êtes-vous essoufflé après un effort ? ».

La difficulté majeure réside bien souvent dans le fait que ces pathologies cardiaques **s'ajoutent les unes aux autres.**

Bien entendu, l'officiel devra connaître parfaitement les thérapeutiques de références pour chaque pathologie pour pouvoir reconnaître un patient hypertendu **d'un patient coronarien, hypertendu ou possédant une arythmie. Pour cela dans** notre paragraphe suivant, nous avons réalisé un tableau avec les recommandations pour chaque pathologie cardiaque majeure.

I.12.2 Protocoles de référence pour chaque pathologie cardiaque :


Nous avons rassemblé les protocoles de traitements pour les 4 grandes cardiopathies : **L'HTA**, la coronaropathie, les troubles du rythme avec en premier lieu **la fibrillation auriculaire**, et **l'insuffisance cardiaque**.

Pathologie Traitements	Insuffisance cardiaque ^{xlii}	Hypertension artérielle ^{xliii}	Coronaropathie ^{xliv}	Fibrillation auriculaire ^{xlv}
1 ^{ère} intention	<p>β-bloquant</p> <p>IEC (ou sartan)</p> <p>Spironolactone ou éplérénone, Furosémide si signes congestifs.</p>	<p>Monothérapie avec au choix : IEC (ou sartan), Inhibiteur calcique, diurétique thiazidique.</p>	<p>Nitré d'action rapide + β-bloquant ou inhibiteur calcique bradycardisant + aspirine + statine + IEC (si HTA ou IC ou diabète)</p>	<p>AVK + β-bloquant ou inhibiteur calcique bradycardisant</p>
2 ^{ème} intention	<p>Remplacer IEC par entresto</p>	<p>Bithérapie parmi : IEC (ou sartan), Inhibiteur calcique, diurétique thiazidique</p>	<p>Dérivé nitré d'action longue, nicorandil, ivabradine, clopidogrel, dihydropyridine</p>	<p>Digoxine, NACO</p>

3 ^{ème} intention		Trithérapie avec un IEC (ou sartan) + un inhibiteur calcique + un diurétique thiazidique		
-------------------------------	--	--	--	--

Nous allons par la suite voir au travers de cas concrets, l'application de cette reconnaissance comme si nous étions à l'officine.

I.12.2 Initiation de traitement :



SERVICE DE CARDIOLOGIE

[Redacted]

N° FINESS [Redacted]

Pr Victor A. [Redacted]
Responsable du service

N° RPPS [Redacted]

Télé

Circule d'identification du patient

Poids

M. [Redacted] [Redacted]
né le 17/02/1957.

Pr D. M. [Redacted]
N° RPPS [Redacted]

Pr P. Y. [Redacted]
N° RPPS [Redacted]

Dr P. B. [Redacted]
N° RPPS [Redacted]

Dr C. B. [Redacted]
N° RPPS [Redacted]

Dr C. D. [Redacted]
N° RPPS [Redacted]

Dr B. S. [Redacted]
N° RPPS [Redacted]

① Ramipril 1,25mg
1cp le matin pendant 14 jours
puis 1cp matin et soir pendant 14 jours

② Ramipril 5mg : à débiter dans 28 jours
1cp le matin pendant 1 mois.
Voir avec l'écouleur traitant pour passage à Ramipril 10mg
si TA \geq 14 mmHg

③ Bisoprolol 1,25mg : à débiter dans 2 mois
1cp le matin pendant 14 jours
puis 2cp le matin pendant 14 jours

④ Bisoprolol 5mg : à débiter dans 3 mois
1cp le matin

⑤ Furosemide 40mg 1cp le matin

Dr N. D. [Redacted]
N° RPPS [Redacted]

Dr P. D. [Redacted]
N° RPPS [Redacted]

Dr M. E. [Redacted]
N° RPPS [Redacted]


Dr B. G. [Redacted]
N° RPPS [Redacted]

Dr H. A. H. [Redacted]
N° RPPS [Redacted]

Dr V. P. [Redacted]
N° RPPS [Redacted]


Dr V. R. [Redacted]
N° RPPS [Redacted]

Identification du prescripteur :



Date : le 01/06/2017

Signature du praticien (obligatoire)



Dr V. R. [Redacted]
N° RPPS [Redacted]

7



SERVICE DE CARDIOLOGIE

Tel: [redacted]

Efficacité d'orientation du patient	
Taux	
Poids	

Pr V. [redacted]

Responsable du service

[redacted]

Pr [redacted]

ni le 17/08/1957

Dr N. D. [redacted]

[redacted]

⑥ Achat d'un autotaminate brisant à la pharmacie

Contrôler la Tension régulièrement.

Si TA ≤ 90 mm Hg ou ≥ 160 , consultez le Médecin Traitant.

Dr P. D. [redacted]

[redacted]

Pr D. M. [redacted]

[redacted]

⑦ Achat d'une balance pré-personne

Contrôle du poids 2-3 fois par semaine le matin à jeun.

Si prise de poids ≥ 1 kg sur 2 semaines, 7 doses de furosemide à 80mg le matin + Consultez Médecin généraliste

Dr M. F. [redacted]

[redacted]

Pr P. V. [redacted]

[redacted]

Dr B. G. [redacted]

[redacted]

Dr F. B. [redacted]

[redacted]

Recevez vous Cardiologue le 16 Août à 14H30 A.B.A.

Dr P.-A. B. [redacted]

[redacted]

Dr C. E. [redacted]

[redacted]

Dr V. P. [redacted]

[redacted]

Dr C. C. [redacted]

[redacted]

Dr B. S. [redacted]

[redacted]

Dr V. n. [redacted]

[redacted]

5-022-00076-006

Identification du prescripteur :

[redacted]

Date : le 01/06/2017

Signature du praticien (obligatoire)

[Signature]

lay 2/2

7

Cette prescription émanant d'un cardiologue présente plusieurs éléments clés quant à la détermination de la pathologie dont souffre le patient (insuffisance cardiaque).

Tout d'abord, nous retrouvons le protocole « BID » comprenant une association d'un Béta-bloquant, d'un ou plusieurs Diurétiques et d'un Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, caractéristique du traitement de l'insuffisance cardiaque.

S'il s'était agi d'une initiation de traitement pour un patient souffrant d'un syndrome coronarien (Angor, infarctus du myocarde), nous aurions retrouvé le protocole « BASIC » (Béta-bloquant + Antiagrégants + Statine + IEC + contrôle des facteurs de risque). De même si la prescription avait concerné un patient présentant un trouble du rythme cardiaque nous aurions retrouvé un antiarythmique +/- un anticoagulant.

De plus, nous constatons une augmentation à doses progressives de l'IEC, Ramipril ici, puis du bêta-bloquant (bisoprolol), révélateur d'une initiation de traitement d'une IC.

Enfin, on aperçoit sur l'ordonnance, une nécessité de contrôle du poids très régulièrement. Ceci est pour vérifier toute survenue d'un œdème signant une possible décompensation de l'insuffisance cardiaque.

I.12.3 Traitement de fond de l'insuffisance cardiaque chronique :

cerfa
N° 14485101

Ordonnance bizona

Articles L. 3223, 3° et 4°, L. 321-1 et R. 16-45 du Code de la sécurité sociale.

<p>Identification du prescripteur (nom, prénom et fonction)</p> <p>DOCTEUR DANIEL L.</p> <p>MÉDECINE GÉNÉRALE</p> <p style="text-align: right;">COMMUNIQUE</p>	<p>Identification de la structure (adresse complète de cabinet de prescripteur et N° A.M.P. ou SIRET)</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
--	--

Identification du patient

N° [REDACTED] *Micrrette*

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste au hors liste)
(AFFECTIION HAUNERANTE)

aldactone 25 ¹/₂ le matin del 16A.

Lasilis 40 un comprimé le matin

1 comprimé à midi

saquinavir 5 ²/₂ un comprimé matin pendant 10 jours

Bisoprolol 3,75 ¹/₂ le matin del 16A.

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

effescor 37,5 mg

50 ¹/₂ un comprimé matin et soir

Diazol 20

une gélule par jour

effralgan 500 3 boîtes

à 3 mois, à renouveler

pour 3 mois

1/12/17

Quiconque se rend complice de fraude ou de fausse déclaration en matière de prestations financières, d'arrivées ou de d'imposition, est puni de l'emprisonnement. (Articles 413-1 à 413-3, 441-1 et 441-5 du Code pénal, article L. 167-1 à 14 du Code de la sécurité sociale.)

S 3321b

L'ordonnance de Mme B. comporte, elle aussi, le protocole « BID », avec du bisoprolol, du ramipril et 2 diurétiques (furosémide et spironolactone).

Le furosémide a été majoré d'1/2 comprimé pendant 10 jours car la patiente présentait un œdème des membres inférieurs. La tension était à contrôler 3 fois par semaine à la pharmacie durant cette période. La posologie quotidienne a été par la suite maintenue de façon chronique, à 60mg de furosémide.

L'absence de traitement antiagrégant plaquettaire et antiarythmique (pas forcément systématique, tout dépendant des comorbidités), et l'association d'un IEC, d'un bêtabloquant et d'un ou plusieurs diurétiques, aiguillent l'officiel vers un traitement d'une insuffisance cardiaque.

Le reste de la prescription concerne un RGO, un syndrome dépressif et des douleurs arthrosiques.

En conclusion, pour l'officiel, la distinction d'un patient insuffisant cardiaque par rapport à un patient hypertendu ou coronarien réside avant tout dans la reconnaissance du protocole « BID », de dose d'IEC et de β -bloquant en augmentation progressive en initiation de traitement, et d'un diurétique de l'anse à haute dose (surtout chez le patient en stade III et IV).

I.13 Impact d'une Insuffisance cardiaque sur les paramètres

cinétiques :

En rendant le cœur incapable d'assurer un débit sanguin suffisant pour répondre aux besoins de l'organisme, l'insuffisance cardiaque va perturber la totalité des paramètres cinétiques ; de l'absorption à l'élimination, en passant par la distribution et la métabolisation.

I.13.1 Incidence sur l'absorption :

Les circulations sous-cutanées et musculaires sont prioritairement « sacrifiées » au bénéfice de la perfusion des organes vitaux lors des situations hémodynamiques critiques. De ce fait, l'hypoperfusion tissulaire accompagnant l'insuffisance cardiaque peut ralentir de façon considérable l'absorption des médicaments administrés par voie intramusculaire et/ou sous-cutanée ainsi que par voie percutanées (patchs et crèmes). A l'extrême, dans des situations de choc cardiogénique, leur absorption est quasi nulle.

Pour les médicaments administrés per-os, leur absorption digestive est également réduite en conséquence de l'hypoperfusion splanchnique et de la stase veineuse au niveau du système porte.

Etant donné que l'état de la microcirculation périphérique (cutanée, sous-cutanée, musculaire et mésentérique) est délicat à mesurer et à évaluer, la perfusion intraveineuse sera à privilégier pour l'administration médicamenteuse dans les situations de défaillance cardiaque sévère^{xlvi}.

La deuxième composante cinétique pouvant être altérée par l'insuffisance cardiaque est la distribution.

I.13.2 Incidence sur la distribution :

Nous avons vu précédemment que l'insuffisance cardiaque est responsable d'une rétention hydrosodée. Cette dernière va entraîner une augmentation du volume plasmatique et du volume extracellulaire. Ceci abouti à une hypoalbuminémie par **dilution qui s'ajoute à l'amointrissement de la synthèse hépatique d'albumine consécutive à l'hypoxie hépatique. En bout de chaine, cela** provoque une élévation de la fraction libre des médicaments, notamment ceux possédant une forte affinité pour les protéines de transport.

Nous en profiterons pour rappeler ici que seule la fraction libre du médicament est active.

La modification de la **fraction libre par rapport à la fraction liée d'une molécule** donnée est déterminante surtout si celle-ci présente une affinité importante pour les protéines plasmatiques et un index thérapeutique étroit.

Illustrons nos dires avec un exemple : pour un médicament présentant une fixation aux protéines plasmatiques de 98%, une simple réduction de 2% de la fixation débouche sur une hausse de 100% de la quantité libre de la substance (4% contre 2%). Ainsi, si le médicament présente une marge thérapeutique étroite, il y aura une **intensification très importante de l'effet et en parallèle de la toxicité^{xlvii}**.

Parlons dans le chapitre suivant de l'impact de l'insuffisance cardiaque sur la métabolisation.

I.13.3 Incidence sur la métabolisation :

La métabolisation d'un médicament correspond à sa biotransformation, par une réaction enzymatique, en un ou plusieurs composés actifs ou inactifs pharmacologiquement. Cette transformation peut avoir lieu au sein de plusieurs **tissus de l'organisme (intestin, rein, peau, poumon, ...)**. Néanmoins, la métabolisation des médicaments a lieu essentiellement dans le foie et plus précisément au niveau des microsomes des hépatocytes. En effet, on retrouve dans **ces derniers de nombreux enzymes impliqués dans les réactions d'oxydoréductions, d'hydroxylations** ou de conjugaison. Les plus connus et ceux ayant le rôle le plus prépondérant dans ces actions, sont les isoenzymes du cytochrome P450.

La diminution du débit sanguin hépatique retrouvé lors d'une insuffisance cardiaque va donc tirer à la baisse **l'activité de métabolisation et de dégradation du foie**. Ceci est aisément compréhensible lorsque l'on sait que 10% du volume sanguin est situé dans le foie et que cet organe est traversé par 1,5 litre de sang par minute en **situation normale**. L'**insuffisance rénale** souvent retrouvée dans les stades III et IV d'**insuffisance cardiaque** (50% de ces patients ont un DFG < 60 ml/min/1,73m² selon l'étude PRIME II) est responsable d'une anémie (66% des patients IR et IC). Cette dernière est aggravée par l'**hémodilution** et la carence martiale parfois retrouvée suite à un déficit d'absorption du fer au niveau intestinal. Cette anémie retrouvée dans les **stades sévères d'insuffisance cardiaque** s'ajoute à l'hypoperfusion hépatique pour engendrer une insuffisance hépatique.

Selon une étude publiée dans l'**European Journal of internal medicine** en 2013, une atteinte hépatique (élévation des γ GT > 38 UI/L chez la femme et > 65 UI/L chez l'homme) est observée chez 44% des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque.

Cette élévation des γ GT est corrélée à l'importance de l'insuffisance cardiaque.

Toujours selon cette même étude, 31% des patients avec un stade I sur l'échelle NYHA présentent des γ GT augmentées ; 41,5% avec un stade II et 57% avec un stade III ou IV^{xlviii}.

Dernier paramètre cinétique modifié également par l'insuffisance cardiaque, l'élimination.

I.13.4 Incidence sur l'élimination :

L'étape finale du devenir du médicament est son élimination ou son excrétion hors de l'organisme.

Cette élimination se fait majoritairement suivant 2 grandes voies : la voie hépatique et la voie rénale.

Pour l'élimination hépatique, elle concerne les grosses molécules et les molécules non hydrosolubles, c'est-à-dire celles qui ne sont pas ou peu excrétées au niveau rénal. Ces molécules sont éliminées avec la bile majoritairement sous forme conjuguées et peuvent subir une réabsorption après hydrolyse, au niveau intestinal. On parle alors de cycle entéro-hépatique.

Cette voie d'excrétion n'est que peu perturbé par l'insuffisance cardiaque.

En revanche la voie rénale, qui est la voie d'élimination majoritaire, est nettement plus impactée par une insuffisance cardiaque. En effet, une insuffisance rénale est détectée chez plus d'1 insuffisant cardiaque sur 3. Cette prévalence peut même être augmentée chez les patients de plus de 75ans et atteints de comorbidités (diabète, HTA mal équilibrée). Cette proportion varie fortement en fonction du stade NYHA d'insuffisance cardiaque. Selon une publication parut dans le Journal of the American college of cardiology en 2001, Une insuffisance rénale fonctionnelle survient chez 15 à 20% des patients en classe II et 30 à 50% des patients en classe III-IV.

De ces études, on peut donc dire que le pourcentage d'insuffisance rénale sévère augmente avec la classe NYHA^{xlix}.

De ces 4 points concernant l'impact cinétique de l'insuffisance cardiaque, on s'aperçoit qu'à chaque étape la cinétique est potentiellement altérée. Nous allons donc voir dans le prochain paragraphe les médicaments antidépresseurs

principalement **concernés et l'attitude à avoir au comptoir pour un pharmacien afin**
de minimiser le risque de sur ou sous-dosage pour un patient insuffisant cardiaque.

II. La Dépression chez l'insuffisance cardiaque :

II.1 Qu'est-ce qu'une dépression ?

Si l'on prend la définition de l'OMS, « la dépression constitue un trouble mental courant, caractérisé par la tristesse, la perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de faible estime de soi, des troubles du sommeil ou de l'appétit, d'une sensation de fatigue et d'un manque de concentration. »¹

Cependant les signes d'une dépression chez l'insuffisant cardiaque sont bien souvent masqués derrière les symptômes cardiaques. On retrouve préférentiellement chez cette population des symptômes somatiques – fatigabilité, difficultés à aller au bout de ses tâches, des malaises – plutôt que les symptômes cognitifs classiques.

L'outil diagnostique le plus fréquemment utilisé est le DSM-IV-TR^(cf annexe) (Diagnostic and statistical Manual of Mental disorders, 4eme version, texte révisé) regroupant 9 symptômes. Une dépression est avérée si au moins 5 manifestations sur les 9 sont retrouvées.

II.2 Hypothèses physiopathologiques :

La physiopathologie de la dépression n'est pas parfaitement expliquée et repose sur plusieurs hypothèses neurobiologiques.

La première hypothèse repose sur la théorie du "déficit monoaminergique". Cette première théorie propose que la dépression soit due en particulier à une déficience en noradrénaline (NA) et/ou en sérotonine (5-HT). Si cette première approche permet d'aborder facilement le mécanisme d'action des antidépresseurs, elle ne peut expliquer à elle seule la physiopathologie de la dépression. Il semble que ce déficit monoaminergique soit surtout présent chez les patients présentant un défaut du contrôle des impulsions.

La deuxième hypothèse est basée sur un fonctionnement anormal des récepteurs noradrénergiques et sérotoninergiques. L'activité noradrénergique et sérotoninergique pourrait être altérée par des mécanismes "downregulation" des récepteurs 5-HT et NA. A l'inverse, il a été suggéré que la dépression était en partie **la conséquence d'une augmentation pathologique de l'activité de certains récepteurs sérotoninergiques (5-HT_{2C}) associée à l'anxiété, mais aussi que l'augmentation de leur activité diminuerait en retour la fonctionnalité des récepteurs 5-HT_{1A}**. Cette perturbation des récepteurs pourrait elle-même être causée par une déplétion en neurotransmetteurs monoaminergiques.^{li}

D'autres hypothèses neuroendocriniennes sont aussi avancées. On retrouve chez le déprimé par exemple, une diminution de temps de latence du sommeil paradoxal, **une diminution de la sécrétion de l'hormone de stimulation de la thyroïde, ou une**

hypercortisolémie accompagnée d'une insensibilité relative de l'axe hypothalamo-surrénal.^{lii} Enfin d'autres anomalies ont été proposées, notamment des modifications de l'hormone de croissance, de la prolactine, de la mélatonine et de certains neuropeptides (substance P).

La dépression pourrait aussi être considérée comme une anomalie des mécanismes de transduction et le fait que le volume de certaines structures cérébrales, telle **l'hippocampe, soit diminué, ferait de la dépression une "pathologie neurodégénérative"**.^{liiiiv}

Le facteur neurotrophique (BDNF Brain-Derived Neurotrophic Factor) est un facteur de croissance impliqué dans la croissance des neurones (neurogénèse). En cas de "stress" comme dans la dépression, l'expression du BDNF est diminuée et associée à une atrophie de l'hippocampe et d'autres structures limbiques. Les antidépresseurs pourraient dans ce cas présent être des restaurateurs des fonctions hippocampiques en favorisant la synthèse de BDNF.^{lv}

Si ces hypothèses neurobiologiques peuvent rendre compte de certains aspects de la pathologie dépressive, elles ont été principalement élaborées pour mieux comprendre le mécanisme d'action des médicaments antidépresseurs. Elles ne peuvent bien évidemment pas expliquer en totalité la physiopathologie de la dépression.

II.3 Prévalence et incidence de la dépression chez l'IC :

Dans la population générale, selon le baromètre santé de l'INPES, on retrouve un épisode dépressif caractérisé sur les 12 derniers mois chez 7,5% des français de 15 à 75 ans. Cette proportion augmente avec l'âge et est maximale chez les 45-54 ans (10,3%).

Dans la littérature scientifique, on retrouve différentes études observationnelles, relatant une prévalence plus élevée dans la population insuffisante cardiaque, de dépression légère, modérée ou sévère que ce soit en ambulatoire (13 à 27%) ou en hospitalisation (21 à 70%).^{lviilviiiilixlxi}

Les pourcentages sont très fluctuants suivant les études en raison du mode de diagnostic de la dépression (auto-questionnaire, entretiens **structurés**, ...) de **l'hétérogénéité des cohortes** en termes **d'âge, de sévérité de la maladie cardiaque, ...**

On remarque dans l'ensemble de ces études, une fréquence d'apparition d'une dépression amplifiée chez les femmes (comme dans la population générale), ainsi que chez les patients cumulant les comorbidités.

Paradoxalement, on ne retrouve pas de corrélation établie entre sévérité de **l'insuffisance cardiaque et prévalence de la dépression. Les patients les plus déprimés n'étant pas nécessairement ceux dont la cardiopathie est la plus avancée.**

Dans une étude rétrospective de Faris concernant 396 patients hospitalisés souffrant **d'une cardiopathie non ischémique, on retrouve une dépression cliniquement** diagnostiquée chez 21% des individus. Chez ces derniers, le risque relatif de réhospitalisations est multiplié par 4 ($p=0,03$) et celui de décès toute cause par 3 ($p=0,004$).^{lxii}

Nous avons retrouvé dans différents travaux, le même phénomène, à savoir une surmortalité (toute cause et cardiaque) et une réadmission pour aggravation **d'insuffisance cardiaque plus fréquente chez les patients pour lesquelles une** dépression fait suite à une insuffisance cardiaque.

Malgré les limites des études que nous avons trouvées (cohortes faibles, suivis cliniques assez courts, patients principalement pris dans des grands CHU plutôt que dans des établissements de proximités sélectionnant ceux présentant une cardiopathie plus sévère et associant le plus de comorbidités, choix différents des critères de diagnostic de la dépression) on observe une convergence des données épidémiologiques tendant à désigner comme une comorbidité fréquente la survenue **d'une dépression chez le patient** insuffisant cardiaque. Et pire encore, que celle-ci influe négativement sur le pronostic de la maladie cardiaque.

II.4 Liens physiopathologiques entre dépression et IC :

Les raisons des très nettes augmentations de décès et de réhospitalisations dans la population déprimée, même faiblement, ne sont pas clairement établies. Plusieurs facteurs comportementaux et biologiques sont invoqués. Si les premiers paraissent plus évidents et bien éprouvés scientifiquement, la présence des seconds est de plus en plus **envisagée et étudiée. Bien entendu, ces 2 facteurs ne s'excluent pas l'un l'autre.**

II.4.1 Facteurs comportementaux :

Il est démontré que les sujets dépressifs sont souvent renfermés sur eux même et donc peu enclins à suivre les recommandations hygiéno-diététiques et **thérapeutiques, en particuliers en ce qui concerne l'autogestion, l'équilibre alimentaire et le maintien d'une activité physique adaptée et régulière.**

Le suivi de la restriction hydrosodée et de l'évolution de leur poids est probablement plus défaillant que dans la population générale.

Selon une méta-analyse de Ziegelstein, les patients dépressifs sont 3 fois moins observants que les patients non-dépressifs. Cette inobservance est sûrement **amplifiée par la polymédication liée au traitement de l'insuffisance cardiaque, l'âge avancé des patients et l'isolement social des patients déprimés.**^{lxiii}

Enfin on sait que les conduites addictives à risques sont plus fréquentes chez les **dépressifs. Or la consommation de tabac et d'alcool sont** des facteurs importants de décompensations cardiaques.

Quoique très difficiles à évaluer en pratique clinique, toutes ces réalités concourent à diminuer les chances de survies sans réhospitalisation des patients insuffisants cardiaques et déprimés.

Penchons-nous maintenant sur les hypothèses biologiques qui pourraient lier insuffisance cardiaque et dépression.

II.4.2 Facteurs biologiques :

Dans les facteurs biologiques impactés par la dépression selon plusieurs études internationales on retrouve des modifications neuro-hormonales, des modifications du rythme cardiaque, des modifications des mécanismes inflammatoires et de **l'hémostase.**

Nous allons détailler plus précisément ces modifications biologiques dans les différents paragraphes suivant.

II.4.2.1 Modifications neuro-hormonales :

Nous avons détaillé au sein de notre première partie l'activation neuro-hormonale des systèmes sympathique, rénine-angiotensine-aldostérone et des peptides natriurétiques résultant de l'augmentation des pressions de remplissage au cours d'une insuffisance cardiaque. Cette hyperstimulation est corrélée au pronostic de la maladie.

Lors d'un syndrome dépressif, on retrouve également plusieurs perturbations neuro-hormonales tel qu'une hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Celle-ci engendre, par une régulation centrale, un accroissement de l'activité adrénergique qui s'additionnerait avec celui induit par l'insuffisance cardiaque.

De plus l'hyperactivation hypothalamo-hypophysaire provoquerait une augmentation de la synthèse de GH qui sur plusieurs années décuplerait l'hypertrophie myocardique.

II.4.2.2 Modifications rythmiques :

Dans les différentes études traitant de la dépression chez les patients coronariens, la **surmortalité observée semble être une surmortalité subite. En effet, selon l'étude de Lampert en 2002, concernant les sujets coronariens, la surmortalité observée est nettement plus importante chez les sujets déprimés ayant un substrat arythmique significatif (hyperexcitabilité ventriculaire ou tachycardies ventriculaires non soutenues à l'Holter ECG, patients ayant un défibrillateur automatique implanté).**^{lxiv}

Une autre étude de Luukinen en 2003 a mis en avant une surmortalité subite chez des sujets déprimés sans cardiopathie préalablement connue, par rapport à des sujets sains non déprimés.^{lxv}

Cette **susceptibilité arythmique potentielle liée à l'existence d'une dépression n'a pas** encore été explorée chez les patients insuffisants cardiaques. Toutefois, on sait que **l'équilibre vago-sympathique est très perturbé, à la fois chez les sujets dépressifs et chez les patients insuffisants cardiaques.**

Dans ces deux populations, on a observé une diminution de la variabilité de la **fréquence cardiaque et de l'intervalle QT**^(cf annexe), une diminution de la sensibilité du baroréflexe, etc. Chez les insuffisants cardiaques, ce déséquilibre vago-sympathique est clairement associé à une surmortalité.

La valeur pronostique chez les sujets déprimés sans cardiopathie n'est en revanche pas connue.

L'équilibre vago-sympathique peut s'améliorer avec l'administration de bêtabloquants et de bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone. En parallèle, et de manière intéressante, les patients déprimés qui s'améliorent avec une

psychothérapie comportementale ou la prise d'un antidépresseur de type IRS voient l'équilibre vago-sympathique se restaurer, contrairement aux patients non répondeurs à ces traitements.

Il semble donc que ce soit plus la rémission des symptômes que la nature des approches antidépressives qui améliore l'équilibre vago-sympathique.

II.4.2.3 Modifications inflammatoires :

Plusieurs perturbations du système immunitaire, comme une augmentation de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1 et IL-6, etc.), des protéines **d'inflammation aiguë (protéine C réactive, etc.)** ou de médiateurs apoptotiques (Fas/Fas Ligand), ou une diminution des cytokines anti-inflammatoires (IL-10), sont **associées à la fois à l'existence d'une dépression (même infraclinique) et à la progression d'une insuffisance cardiaque.**

Cette activation inflammatoire est par ailleurs significativement plus importante chez les patients insuffisants cardiaques déprimés que chez les non-déprimés.

En revanche, elle s'atténue ou disparaît chez les sujets déprimés répondant aux traitements antidépresseurs, contrairement aux non-répondeurs.^{lxvi}

D'autres travaux seront nécessaires pour déterminer si cette inflammation est un marqueur ou la cause des manifestations dépressives et si cette dysimmunité pourrait conduire à des approches thérapeutiques.

II.4.2.4 Modifications de l'hémostase :

Dernière piste de perturbations biologiques pouvant expliquer le mauvais pronostic d'une dépression chez le sujet insuffisant cardiaque, la modification de l'hémostase.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de grande étude traitant de cette hypothèse chez l'insuffisant cardiaque. Cependant des études chez le patient coronarien et déprimé montrent un lien entre dépression et athérosclérose. On retrouve une hyperagrégabilité plaquettaire, une diminution de la fibrinolyse **physiologique**, ... Leur impact chez les patients insuffisants cardiaques avec des artères coronaires saines est inconnu.

Dépression et insuffisance cardiaque sont ainsi associées à des dysfonctionnements de grands systèmes homéostasiques assez similaires, voire communs. Un énorme **travail d'investigation reste à** mener pour explorer de manière concurrente ces diverses voies biologiques et clarifier leur impact chez les patients insuffisants cardiaques, avant de pouvoir un jour envisager des approches thérapeutiques plus ciblées.

II.5 Les traitements de la dépression :

Dans un premier temps, nous allons aborder sans rentrer vraiment dans les détails techniques, les traitements non pharmacologiques. Puis dans un second temps nous traiterons des possibilités pharmacologiques existantes sans prendre en compte la cardiopathie.

II.5.1 Traitements non pharmacologiques :

Le traitement le plus connu est la psychothérapie. Elle permet par la discussion de transformer les idées négatives et le comportement en une approche plus réaliste et plus positive. La technique la plus utilisée contre la dépression est la **psychothérapie cognitive et comportementale. Cette thérapie propose au patient d'analyser** comment ses pensées influencent son humeur et ses sentiments.

Ce type de thérapie se révèle être tout aussi efficace qu'un traitement par antidépresseurs et permettrait d'éviter la rechute avec plus de certitude.

D'autres psychothérapies incluent les thérapies de groupe, de couple ou familiales et se concentrent sur les problèmes relationnels et le développement de relations plus saines entre les uns et les autres.^{lxvii}

L'activité sportive est un axe non négligeable dans la prise en charge du patient déprimé. Il est indéniable qu'une pratique sportive régulière permet un mieux-être et doit être une composante du traitement à part entière.

La méditation permettrait également une amélioration dans le ressenti des patients et une diminution du risque de rechute.

D'autres approches moins conventionnelles comme la luminothérapie, l'acupuncture ou la sophrologie, doivent encore prouver leur intérêt dans la prise en charge du patient dépressif.

II.5.2 Les antidépresseurs :

Les traitements antidépresseurs sont le plus largement classés selon leur modulation de la transmission monoaminergique :

La première catégorie comprend les antidépresseurs qui augmentent la transmission sérotoninergique : les Inhibiteurs dit Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) : fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, citalopram, escitalopram

La seconde regroupe les antidépresseurs qui augmentent de manière mixte les transmissions sérotoninergique et noradrénergique :

- Les imipraminiques (ou tricyclique) : imipramine, amitriptyline, clomipramine, dosulépine, doxépine, trimipramine
- Les antagonistes alpha 2 : mirtazapine, miansérine
- Les inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNA) : venlafaxine, milnacipran, duloxétine,
- Ceux ayant des mécanismes atypiques agissant indirectement en augmentant les transmissions monoaminergiques : tianeptine, agomélatine

Le troisième groupe, le plus ancien, inhibe la dégradation des monoamines : Les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAOs) : moclobémide ("sélectif"), iproniazide ("non sélectif").

Un quatrième groupe regroupe des molécules inhibant sélectivement la recapture de la noradrénaline mais ces composés ne sont pas commercialisés en France.

II.5.2.1 Mécanisme d'action :

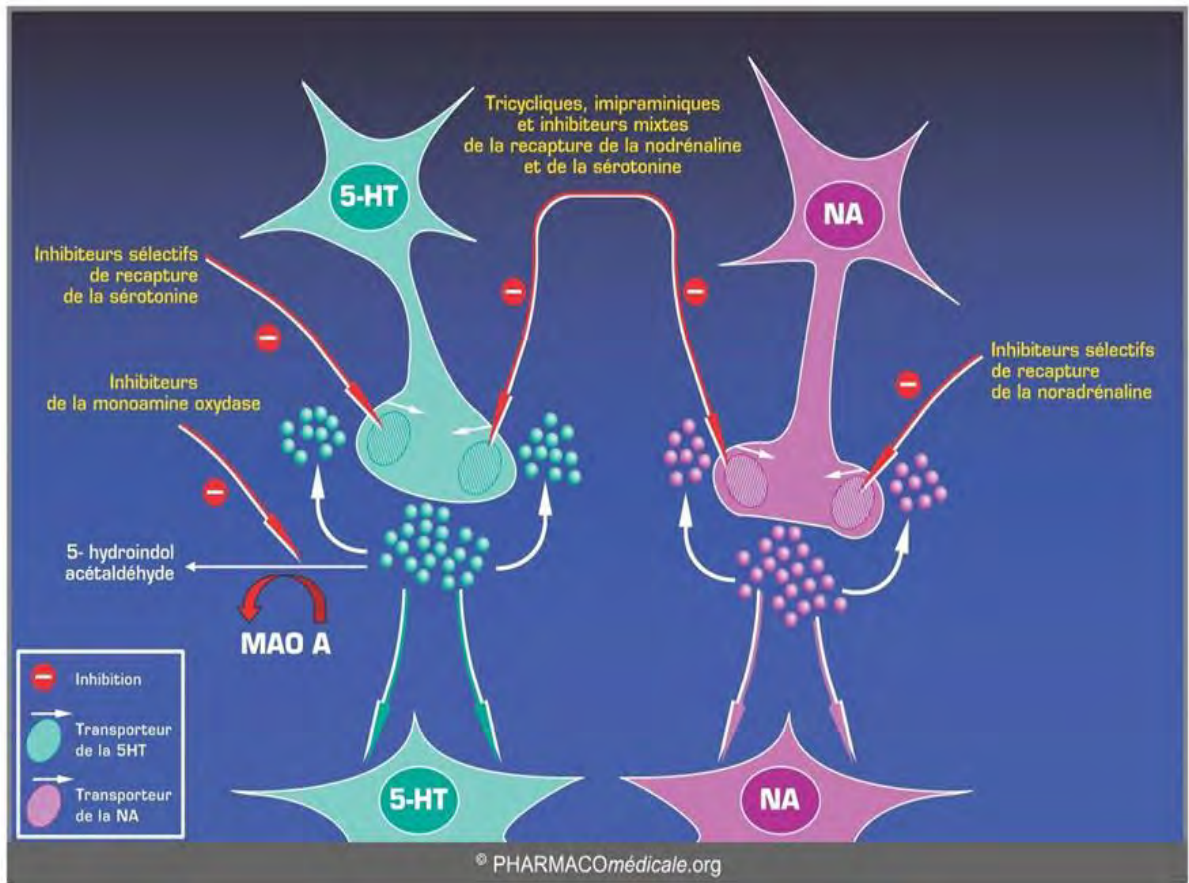
II.5.2.1.1 Impact sur la transmission mono-aminergique :

La Noradrénaline est synthétisée en présynaptique à partir de la phénylalanine et de la tyrosine ; l'enzyme clef de la régulation de cette synthèse est la tyrosine-hydroxylase.

La 5HT est synthétisée à partir du tryptophane. Ces amines sont ensuite acheminées vers l'extrémité axonale ou elles sont stockées dans des vésicules. Elles sont libérées sous l'effet de l'influx nerveux (exocytose calcium dépendante) dans l'espace synaptique. Des mécanismes d'élimination surviennent immédiatement après cette libération : la recapture et le catabolisme enzymatique. La recapture des neurotransmetteurs se fait par transport actif sodium dépendant. C'est à ce niveau qu'interviennent les antidépresseurs tricycliques (TCA) ; en empêchant cette recapture, ils facilitent la transmission monoaminergique. Cette inhibition de la recapture se fait sur toutes les mono-amines pour certains antidépresseurs (les TCA), sur une seule pour d'autres (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la 5HT).

La dégradation des mono-amines fait intervenir deux types d'enzymes : la monoamine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). C'est à ce niveau qu'agissent les inhibiteurs de la MAO (IMAO), ralentissant la dégradation des neurotransmetteurs.

La miansérine et la mirtazapine augmentent la libération de la noradrénaline et de la Sérotonine centrale par un effet α_2 antagoniste présynaptique. Ils inhibent, plus faiblement que les tricyclique cependant, la recapture de la noradrénaline.



II.5.2.1.2 « Down-régulation » centrale :

On a longtemps cru que le point commun de tous les antidépresseurs était la « down-régulation » des récepteurs bêta centraux, c'est-à-dire la diminution du nombre des récepteurs bêta lors de l'administration chronique d'antidépresseurs, puisque cette down-régulation intervenait une quinzaine de jours après le début de l'administration du produit. Dans la mesure où l'effet clinique des antidépresseurs se faisait sentir au bout de ce délai, on a cru trouver ainsi une explication rationnelle à leur activité. Malheureusement, on a depuis découvert des antidépresseurs n'entraînant pas de « down-régulation » des récepteurs bêta-adrénergiques et cliniquement actifs, notamment certains antidépresseurs inhibiteurs du recaptage de la sérotonine.

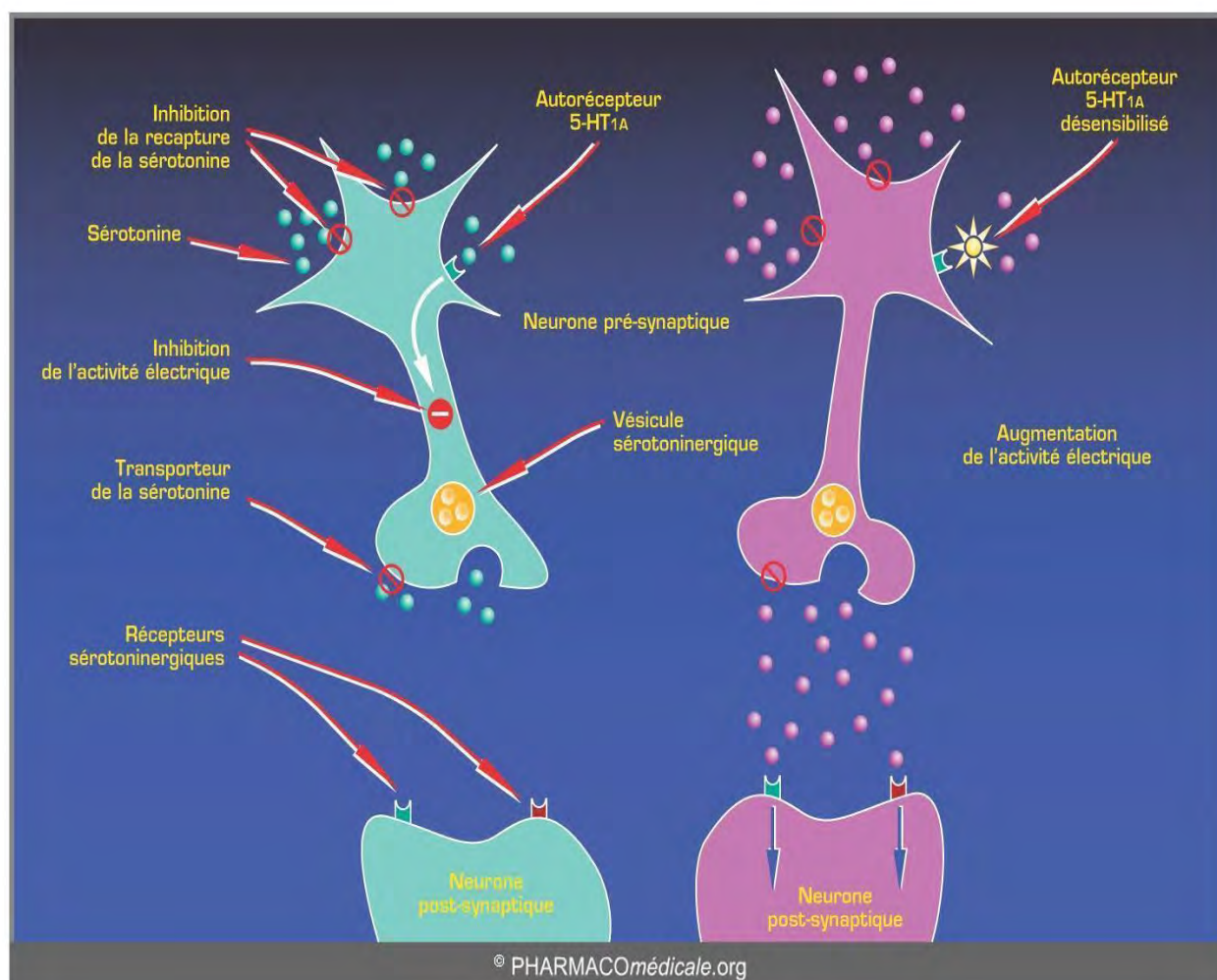
Bien que la down-régulation des récepteurs bêta soit observée avec la fluvoxamine, la fluoxétine et la sertraline, elle n'existe pas pour le citalopram et la paroxétine, mais tous ces inhibiteurs du recaptage de la sérotonine normalisent la densité et la fonction des récepteurs 5-HT1 et 5-HT2.

On suppose donc que l'action commune des antidépresseurs serait liée à une action sur la down-régulation **des récepteurs sérotoninergiques, en l'occurrence celle des 5-HT1A.**

Le récepteur sérotoninergique 5-HT1A est un autorécepteur présynaptique dit "inhibiteur". Ce récepteur est présent au niveau neuronal, au niveau de la partie somatodentritique. Au début de la prise en charge par antidépresseurs (IRS), la stimulation des récepteurs 5-HT1A somatodentritiques provoque une inhibition de l'influx sérotoninergique vers la synapse neuronale. Mais l'augmentation

extracellulaire de la concentration en sérotonine lié à la poursuite de l'inhibition de la recapture, provoque une "down-régulation" des récepteurs 5-HT_{1A}. Cette disparition de l'expression des récepteurs 5-HT_{1A}, va libérer l'influx nerveux vers la synapse et permettre une plus forte libération sérotoninergique dans la fente synaptique.

Ainsi, après 3 à 4 semaines d'antidépresseurs, l'état dépressif du patient peut s'améliorer car les autorécepteurs trop stimulés, finissent par être désensibilisés et donc la décharge par le neurone sérotoninergique recommence à être efficace. Il y a à nouveau la libération de sérotonine au niveau des terminaisons axoniques.^{lxviii}



II.5.2.2 Effets indésirables :

Nous avons regroupé dans un tableau les effets secondaires majeurs des différentes classes d'antidépresseurs.

Classe ou molécule	Type d'effet	Gravité	Fréquence	Détails
ISRS	Troubles digestifs	+ Effets transitoires le plus souvent	+++	Nausées, vomissements, constipation +/-
	Insomnie	+	+	
	Céphalées	+	+	
	Hypersudation	+	+	
	Baisse de la libido et troubles sexuels	++	+++	Un des EI les plus fréquents (à dépister)
	Syndrome de sevrage	++	+	Plus fréquent avec la paroxétine. Prévoir une décroissance posologique avant arrêt
	Syndrome sérotoninergique	+++	rare	Association d'un ensemble de symptômes : hyperthermie,

				agitation, myoclonies, convulsions, coma.
	Elévation de la pression artérielle	+	rare	
	Réaction anaphylactique, Œdème de Quincke	+++	rare	
Citalopram et Escitalopram	Troubles du rythme, allongement QT	+++	+	Eviter association avec un autre médicament susceptible d'allonger le QT
Fluoxétine et paroxétine	Inhibiteurs CYP2D6	++	-	Le métoprolol est substrat de cette isoenzyme.
IRSNa	Nausées	++	+++	
	Troubles sexuels	++	+++	
	Hypertension artérielle	++	+++	
	Vertiges et somnolences	+	+	
	Tremblements	+	+	
Imipraminiques	Manifestations neurologiques	++	++	Trémulations fines de la langue et des mains, tremblements lents

				de repos, crises convulsives
	Hypotension orthostatique	++	+	Liée à l'action au niveau central du système sympathique
	Tachycardie et arythmie	++	+	Prolongation du QT lié à l'action antiarythmique la proche de celui de la quinidine
	Sécheresse de la bouche, troubles gengivo-dentaires	+	+++	Effet atropinique
	Sueurs abondantes	+	+	Surtout nocturnes
	Troubles génito-urinaires	+	+	Rétention d'urine, dysurie
	Diminution de la libido, perte de l'érection	++	++	
	Effets gastro-intestinaux	+	+	
	Troubles de la vision	+	rare	Mydriase et paralysie de l'accommodation, liée à l'effet atropinique
Antagonistes α_2 -noradrénergique	Prise de poids	+++	+	

	Œdèmes	+	+	renforce la prise de poids
	Troubles neurologiques	+	+	Tremblements, myoclonies, convulsions
	Somnolences	+	++	Dans les premières semaines du traitement (antagonisme H1)
	Effet sédatif	+	++	
	Accès maniaque	+	++	Peut justifier la prise concomitante d'un thymorégulateur
	Hypotension orthostatique	+	+	
IMAOs	Hypotension orthostatique	++	+++	
	Accès hypertensifs soudains	++	rare	En cas de prise alimentaire de tyramine (beurre, fromage)
	Virages maniaques	++	++	
	Prise de poids	+	Rare	
	Syndrome sérotoninergique	+	rare	Après co- administration d'un médicament sérotoninomimétique direct ou indirect (tramadol)

Troubles sexuels + rare ATDs les moins responsables de troubles sexuels

II.6 Choix de l'antidépresseur chez l'IC :

Les différents antidépresseurs disponibles présentent une efficacité relativement similaire. Le choix de l'antidépresseur sera donc basé sur les éventuels effets secondaires cardiovasculaires. L'effet potentiellement létal en cas de prise massive d'un antidépresseur est aussi à prendre en compte pour l'administration d'un antidépresseur plutôt qu'un autre.

Selon la Haute Autorité de Santé, dans la population générale, il est recommandé de prescrire en première intention pour un épisode dépressif modéré à sévère : un ISRS, un IRSNa, ou un médicament de la classe des « autres antidépresseurs », à l'exception de la tianeptine et de l'agomélatine.

Les antidépresseurs imipraminiques (tricycliques) sont recommandés en deuxième intention en raison de leur risque de toxicité cardio-vasculaire.

La tianeptine et l'agomélatine sont recommandées en troisième intention, en raison respectivement du risque d'abus et de dépendance de la tianeptine et de la toxicité hépatique de l'agomélatine.

Les IMAO ne sont recommandés qu'en dernier recours, après échec des autres alternatives thérapeutiques, en prescription spécialisée du fait de leurs nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses.^{lxix}

Dans notre cas, en nous focalisant sur les patients présentant une cardiomyopathie, et en comparant chaque famille d'antidépresseurs, on peut d'ores et déjà écartés l'utilisation des Antidépresseurs imipraminiques et des IMAOs.

En effet les premiers, par leur effet atropinique et leur impact cardiaque (arythmie et tachycardie) ne sont pas compatibles avec le traitement d'une cardiopathie.

Les seconds par leurs profils d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses sont également à proscrire.

Les médicaments de ces 2 classes sont contre-indiqués chez l'insuffisant cardiaque.

Le pharmacien devra donc être particulièrement vigilant en cas de prescription d'une molécule d'une de ces 2 classes chez un patient qui lui apparait comme insuffisant cardiaque.

Les inhibiteurs mixtes de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine présentent les mêmes effets secondaires que les ISRS auxquels on peut rajouter une hypertension et des dysfonctions sexuels plus importantes. Ces médicaments ne seront donc pas à utiliser en première intention.

De même les antagonistes α_2 -noradrénergiques présentent des effets indésirables assez embêtants (somnolence et sédation notamment) ainsi qu'un risque d'œdème et de prise de poids pouvant altérer la surveillance pondérale déjà nécessaire chez l'insuffisant cardiaque. Ils seront à garder en cas d'échec au traitement par sertraline.

La classe d'antidépresseurs à privilégier nous semble être les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. En effet aux vues des études plus nombreuses avec cette classe et le profil d'effets secondaires, ils paraissent d'une utilisation sûre chez l'insuffisant cardiaque. Bien évidemment, nous préférons la sertraline aux autres molécules de cette classe. Elle est la molécule la plus étudiée chez l'insuffisant cardiaque et de plus, elle n'est ni inhibiteur du CYP2D6 (comme la fluoxétine ou la

paroxétine) ni responsable d'allongement de l'intervalle QT (contrairement aux citalopram et escitalopram).

L'effet inhibiteur du CYP2D6 de la fluoxétine et de la paroxétine n'est pas très important en pratique (à condition d'éviter l'utilisation du métoprolol comme β -bloquant) contrairement au risque de torsades de pointes induit par le citalopram et son énantiomère.

Ce risque est d'autant plus grand chez l'insuffisant cardiaque, que le traitement, notamment par les diurétiques de l'anse, peut entraîner un déséquilibre de la kaliémie potentialisant l'allongement de l'intervalle QT sur l'ECG.

En plus de l'effet positif sur la dépression la sertraline réduirait l'activation plaquettaire et donc le risque thrombotique selon une méta-analyse d'Alvarez et Pickworth publiée dans la revue « Pharmacothérapie ».^{lxx} Or comme nous avons vu précédemment, la dépression est responsable d'une hyper-coagulation sanguine. Cela pourrait, par ricochet, entraîner un effet protecteur au niveau cardiaque.

Enfin, dernier avantage des ISRS en général, un surdosage seul n'entraîne pas la mort du patient. Ceci est aussi à prendre en compte chez le dépressif pour lequel on retrouve des idées suicidaires.

Une méta-analyse regroupant 26000 individus publiée en 2009 par Cipriani dans le Lancet ayant pour but de mettre en avant le « meilleur » antidépresseur a convenu de la place de la sertraline comme traitement de référence de la dépression. Le critère de supériorité est le rapport efficacité/acceptabilité au bout de 8 semaines de traitement par un des 12 antidépresseurs sélectionnés (ISRS, imipraminiques ou IRSNa).

L'étude suggère l'utilisation de l'escitalopram en deuxième intention.^{lxxi} Dans notre cas, chez le sujet présentant une insuffisance cardiaque, il nous apparaît plus **judicieux d'écarter ce médicament responsable de torsade de pointe.**

Nous préférons en deuxième intention, la fluoxétine chez un patient nécessitant un antidépresseur psychostimulant, ou la mirtazapine pour celui nécessitant un antidépresseur sédatif.

Nous allons, maintenant que la pathologie cardiaque et la dépression ont été traitées, nous intéresser plus en profondeur aux rôles que peut jouer le pharmacien dans le suivi et le bon traitement de son patient.

III. Rôles du pharmacien :

Le pharmacien par sa place de professionnel de santé du quotidien, proche de ses patients et garant du bon usage du médicament est un pilier incontournable dans la prise en charge du patient insuffisant cardiaque et dépressif. Nous allons voir dans ce chapitre, toutes les facettes du suivi d'un de ces patients par le pharmacien d'officine.

III.1 Dépistage d'un patient Insuffisant cardiaque dépressif :

Comme nous l'avons vu dans notre première partie, le protocole « BID » ainsi que l'augmentation progressive des β -bloquants et des IEC permettent au pharmacien d'aiguiller son « diagnostique » vers une insuffisance cardiaque. Bien sûr il faudra également questionner le patient « que vous a dit le médecin ? », « êtes-vous essoufflé lorsque vous montez les escaliers ? ».

Pour la dépression, il faudra garder à l'esprit que seulement un quart des patients insuffisants cardiaques dépressifs sont diagnostiqués. Et parmi cela, simplement 50% sont traités.^{lxxiilxxiii} Dans le cas où aucun antidépresseur n'est prescrit, le pharmacien pourra par la connaissance de ces patients, repérer une dépression par un sentiment de mal-être du patient et de perte de goût dans les activités de tous les jours. Il devra par la suite en informer le médecin généraliste afin de discuter de la mise en place d'une thérapeutique pharmacologique et/ou d'une psychothérapie. Le pharmacien se devra d'être une force de proposition dans le choix de l'antidépresseur (sertraline si possible) et surtout rappeler la contre-indication entre les traitements par imipraminiques et la cardiopathie.

Une fois le patient « étiqueté » comme insuffisant **cardiaque dépressif, l'officiel** devra le mentionner sur la fiche-**patient de son logiciel informatique et si ce n'est pas déjà fait, avec l'accord du patient, lui ouvrir le dossier pharmaceutique.**

III.2 Promotion des mesures hygiéno-diététiques :

Les mesures hygiéno-diététiques sont un pilier essentiel dans la prise en charge du patient à la fois insuffisant cardiaque et déprimé.

Le 1er point qui nous vient à l'esprit est la réduction de la consommation quotidienne de sel (<6g). Elle est indispensable pour limiter l'hypertension et par conséquent les contraintes hémodynamiques s'opposant à la systole ventriculaire.

Une alimentation équilibrée, riche en fibre et faible en glucides simples et acides gras saturés augmentent l'espérance de vie. En outre elle permet de diminuer le risque de survenue de comorbidités type diabète ou athérosclérose.

Le tabac et l'alcool, responsables, en excès, d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque, d'une augmentation des accidents vasculaires et d'une diminution de l'espérance de vie, sont à bannir. Une consommation journalière modérée, sans dépasser 2 verres pour les femmes, et 3 verres pour les hommes, de vin rouge peut être conservé.

L'état d'hydratation devra être à surveiller chez le patient insuffisant cardiaque en s'assurant, notamment en période de canicule, que la prise de diurétique soit diminuée par le médecin. Le pharmacien rappellera au patient de boire régulièrement au cours de la journée et d'éviter de sortir aux horaires les plus chaudes de la journée.

Enfin, la pratique d'une activité physique adaptée et régulière sera à encourager par le pharmacien. Celle-ci participe à une réduction de la dépression et du risque cardiovasculaire.

Le pharmacien pourra offrir au patient volontaire un entretien pharmaceutique lui exposant l'intérêt du respect de ces mesures d'hygiène de vie et pourra par la même occasion lui soumettre l'idée d'un accompagnement dans l'arrêt du tabac (avec ou sans substituts nicotiniques, homéopathie, plantes,...), dans le rééquilibrage alimentaire et dans le choix d'une activité sportive optimale pour ce type de patient (sports d'endurance à privilégier). L'officinal aura à cœur également de diriger son patient vers d'autres professionnels de santé compétents (tabacologues, diététiciens, centre d'addictologie,...) pour une prise en charge optimale et globale.^{lxxivlxxv}

III.3 Suivi et accompagnement du patient :

Le pharmacien, dès le début de la maladie, devra rappeler au patient l'importance du suivi de différents éléments relatifs à la maladie cardiaque et/ou dépressive.

En premier lieu, le pharmacien proposera une balance en expliquant bien l'intérêt d'un suivi bihebdomadaire du poids. Toute prise de poids devra entraîner une consultation médicale ou le suivi d'un protocole établi avec le cardiologue (augmentation du diurétique de l'anse le plus souvent, tout en se méfiant d'un potentiel effet secondaire lié, le cas échéant, aux médicaments antidépresseurs). Le patient se verra également vanter l'utilité de l'utilisation d'un auto-tensiomètre à domicile et du port des bas de compression pour réduire les œdèmes et les risques d'hypotension orthostatique.

Toutes les automesures sont à encourager pour que le patient soit acteur de la prise en charge de sa pathologie. Ainsi l'observance n'en sera qu'améliorée. Cette dernière est prépondérante pour le traitement aussi bien de l'insuffisance cardiaque que de la dépression. L'officiner rappelle que le traitement antidépresseur ne sera pleinement efficace qu'au bout de plusieurs semaines et que celui-ci est à prendre sur du long court (plusieurs mois à plusieurs années suivant les cas). Concernant les médicaments à visée cardiovasculaire, la notion de traitement à vie, devra être entendue par le patient.

Le pharmacien s'assurera également que le patient ne manque jamais de traitement et lui avancera son traitement si le rendez-vous médical est postérieur à la prise du

dernier comprimé. En effet l'arrêt du traitement antidépresseur ou cardiaque pourra entraîner une décompensation et une réhospitalisation. Compliance et espérance de vie sont étroitement liées.

Des conseils simples pour éviter les oublis de prise peuvent être proposés par le pharmacien comme d'associer la prise quotidienne du médicament à une tâche qu'il a l'habitude de faire, par exemple se brosser les dents. Les piluliers permettent aussi de visualiser les prises. Enfin, la réalisation d'un plan de prise par le pharmacien peut être une solution d'aide au patient.

Dans l'accompagnement du patient, le pharmacien favorisera la vaccination annuelle antigrippale ainsi que celle antipneumococcique tous les 5 ans. On expliquera que toute affection bronchique « fatigue » la pompe cardiaque et est à risque d'entraîner une décompensation cardiaque.

III.4 Interactions et automédication :

Les pathologies aussi bien cardiaque que psychiatrique sont sujettes à des interactions et/ou des contre-indications médicamenteuses. Le pharmacien, en tant que spécialiste du médicament, en sera le rempart.

Ces contre-indications peuvent concerner des médicaments listés comme avec prescriptions facultatives.

Nous établissons un tableau regroupant les principaux médicaments ciblés, le type **d'interaction et/ou de contre-indications ainsi que l'alternative de premier choix** à favoriser.

Médicaments	Type d'interaction	Alternative thérapeutique
AINS et Aspirine	Altération fonction rénale →rétention hydrosodée →décompensation cardiaque	Paracétamol
Vasoconstricteurs oraux ou nasaux (Pseudoéphédrine, naphazoline, oxymétazoline...)	Augmentation TA →décompensation cardiaque	Spray nasal hypertonique
Comprimés effervescents	Apport important de sodium (427mg dans 1 comprimé de doliprane® 500mg) →augmentation TA →aggravation IC	Comprimés secs, gélules ou sachets
Laxatifs stimulants (séné, Bisacodyl,...)	Désordre électrolytique →troubles cardiaques	Laxatifs de lest (psyllium, ispaghul) ou laxatifs osmotiques (macrogol, lactulose)
Tramadol	Syndrome sérotoninergique	Codéine
Lithium	Syndrome sérotoninergique	Valproate de sodium. Pour une femme en âge de procréer, préférer la lamotrigine
Triptans	-Augmentation TA →décompensation cardiaque. -Syndrome sérotoninergique	Paracétamol en première intention. Si insuffisant, Codéine. Si inefficace, sensibiliser le patient à un usage raisonné de ces molécules.

Discussion :

Nous avons vu tout au long de cette thèse, la **gravité de l'insuffisance cardiaque ainsi que la répercussion sur l'état psychologique du patient. Cependant, il nous est** apparu comme étonnant la faiblesse de la prise en charge des conséquences mentales de la maladie cardiaque malgré les résultats des dernières études (bien **qu'encore trop peu nombreuses) traitant la dépression chez l'insuffisant cardiaque.**

Ces dernières mettent pourtant en évidence une diminution de la morbi-mortalité et des réhospitalisations chez les patients insuffisants cardiaques et dépressifs correctement traités pour les 2 pathologies.

Cette problématique de prise en charge avec une vision polarisée, centré uniquement sur « **l'organe** malade » plus que sur le patient dans sa globalité, ne **nous semble pas propre à l'insuffisance cardiaque mais est à extrapoler à l'ensemble** des pathologies.

Il nous semble par le fait important que le pharmacien d'officine prenne cette place **vide d'oreille attentive** et « **d'entremetteur** » entre le patient et les autres professionnels de santé. Il pourrait par ce rôle aider le patient à comprendre sa pathologie et son traitement, **et ainsi optimiser l'observance. Par le dialogue et l'écoute, il pourrait déceler une pathologie** dépressive ou autre, sous-jacente et par la suite en informer le médecin généraliste. Il pourrait, grâce à son expertise sur le médicament, choisir en partenariat avec le prescripteur le traitement le plus adapté en prenant en compte le patient, ses antécédents, ses pathologies, ses traitements.

Pour cela il faut que les pharmaciens **s'investissent dans cette mission de santé** publique, **qu'ils** maîtrisent parfaitement les pathologies et les recommandations

officielles tout au long de leur carrière, via **de la lecture d'articles** ou de revues **spécialisées (prescrire notamment), via des formations continues et via l'échange** avec les stagiaires venant dans les officines. Mais il faudrait également un signe de la part des pouvoirs publics en proposant des outils, un statut officiel et une **rémunération en conséquence pour le temps passé et l'expertise apportée**. Cette rémunération pourrait être réalisé grâce à la diminution des couts de soins liés aux réhospitalisations évitables pour ces patients. Enfin on pourrait souhaiter en sus, une amélioration des échanges entre professionnels de santé via un partage des données et une communication simplifiée.

Le pharmacien pourrait être le professionnel de santé idéal pour cette mission pour plusieurs raisons :

- **Tout d'abord pour l'accessibilité. Par la répartition des officines sur le territoire, chaque patient potentiel, n'importe où il réside, a une pharmacie à moins de 10 minutes de chez lui. De plus, il y a en permanence un pharmacien prêt à nous écouter, sur une grande plage horaire quotidienne, et ce bien souvent du lundi au samedi.**
- Pour ses connaissances scientifiques.
- Pour la confiance que lui accorde les patients.
- Pour sa capacité à vulgariser les termes techniques et à schématiser des mécanismes complexes.
- Pour sa maîtrise et son utilisation depuis plusieurs années déjà du dossier pharmaceutique.
- Pour la possibilité de réaliser des entretiens dans une salle dédiée déjà en place depuis la promulgation de la loi HPST.

Tout cela n'aurait pour finalité que d'accompagner le patient dans sa maladie, d'optimiser la prise en charge, et ainsi de diminuer la morbi-mortalité, et par ricochet la facture pour la collectivité.

Conclusion

L'insuffisance cardiaque est une maladie chronique fréquente affectant de plus en plus de patients. La prise en charge « cardiologique » de la cardiopathie est actuellement optimale et permet d'augmenter l'espérance de vie de ces derniers. Cela dit, il ne faut pas omettre le fait que parmi les pathologies somatiques chroniques et invalidantes, **l'insuffisance cardiaque se caractérise non seulement par une limitation d'autonomie parfois majeure, mais aussi et surtout par le caractère anxiogène de la dyspnée et du risque permanent de la survenue d'un trouble aigu du rythme cardiaque et d'une mort subite.** Ces paramètres ont donc un impact certain **sur le moral et l'humeur du patient insuffisant cardiaque.** Ceci explique le fait que 20 à 30% des patients insuffisants cardiaques puissent être atteints de dépression. Or comme vu dans notre seconde partie, seul un quart de ces patients sont « étiquetés » comme insuffisant cardiaque dépressif. Cela met en avant la faiblesse de la prise en charge psychologique et psychiatrique des patients insuffisants cardiaques.

Certains hôpitaux commencent à proposer une consultation **d'un psychologue dans les services de cardiologie. Nous ne pouvons qu'encourager, après lecture des quelques rares études disponibles dans la littérature scientifique, la mise en place de ce genre d'initiative. En effet,** les interventions psychologiques pourraient entraîner une réduction des symptômes dépressifs, une amélioration de la qualité de vie et un **allongement de l'espérance de vie.**

Enfin, nous avons vu dans notre troisième partie que le pharmacien a un rôle prépondérant à jouer de par sa place de professionnel du médicament, **d'interlocuteur privilégié du patient et** de correspondant entre le patient et le

médecin généraliste. **L'officiel devra optimiser le traitement du patient, s'assurer de sa prise en charge globale et lui fournir tous les conseils nécessaires à la bonne compréhension des pathologies cardiaque et dépressive ainsi que de leur traitement.**

Il veillera à limiter les effets secondaires et les interactions médicamenteuses.

Il s'assurera, face à un insuffisant cardiaque présentant des signes de dépression, de la mise en place d'une prise en charge psychologique et du bon choix de l'antidépresseur. Dans le cas contraire il est de son devoir de contacter le prescripteur et de mettre en avant les bénéfices pour le patient.

Annexe 1 : Quelques définitions et schémas :

Bathmotrope : Se dit de l'excitabilité périodiquement variable du myocarde, de la fibre musculaire de celui-ci. Un médicament est bathmotrope positif s'il augmente cette excitabilité et bathmotrope négatif s'il la diminue.

Chronotrope : Qui concerne ou commande la régularité d'un rythme. (C'est une **fonction chronotrope qui règle le rythme du cœur.**) Ce terme est utilisé essentiellement pour qualifier un médicament : chronotrope positif, il accélère la fréquence cardiaque. Au contraire s'il est chronotrope négatif, il le ralentit.

Dromotrope : Relatif à la conductibilité de la fibre musculaire, et en particulier de la fibre musculaire cardiaque. Un médicament est un dromotrope négatif s'il diminue la conduction intra-cardiaque et dromotrope positif s'il l'augmente.

Inotrope : Se dit de la puissance de contraction des muscles et notamment du **myocarde. Un médicament est inotrope positif s'il augmente la puissance de contraction cardiaque et inotrope négatif s'il la diminue.**

Diastole : La diastole **est la période au cours de laquelle le cœur se relâche après s'être contractée.** On divise cette action en 3 moments, la protodiastole au début du remplissage, la mésodiastole au milieu et la télédiastole à la fin lorsque la cavité cardiaque est remplie à son maximum.

Systole : La systole est la contraction des chambres du cœur. Les quatre chambres du cœur connaissent une systole et une diastole pour que le sang soit propulsé à travers le système cardio-vasculaire.

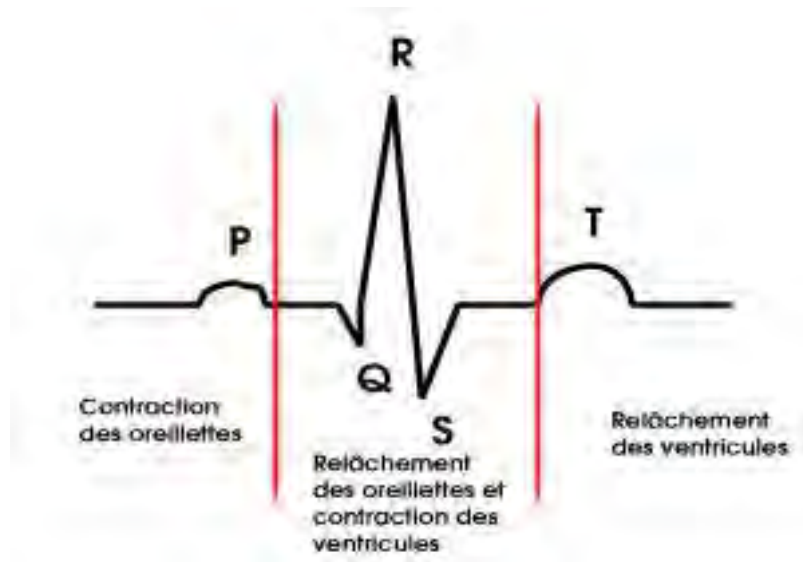
La systole est divisée en 3 phases pour caractériser le temps d'un souffle : protosystolique (en début de systole), mésosystolique (au milieu de la systole), télésystolique (fin). Le terme holosystolique caractérise la totalité de la systole.

Macula densa : Les cellules de la macula densa sont une différenciation de l'épithélium cubique de la paroi du tube contourné distal. Ces cellules, appartenant à l'**appareil juxta**-glomérulaire, détectent la concentration en chlorure de sodium dans le tube distal et sécrètent une substance paracrine (localement active) vasopressive qui agit sur l'artériole afférente adjacente pour diminuer le taux de filtration glomérulaire.

Electrocardiogramme : Le principe de l'ECG est d'enregistrer les impulsions électriques à l'origine des contractions cardiaques. Les impulsions électriques sont enregistrées à distance du cœur, à travers la peau, au moyen d'électrodes. L'appareil utilisé pour cet examen du cœur est appelé électrocardiographe, à ne pas confondre avec l'électrocardiogramme qui est le tracé obtenu.

Complexe QRS : Le complexe QRS symbolise à la fois la contraction ventriculaire (permettant l'éjection du sang vers les artères) notamment par le pic en R, dans le même temps, le relâchement des oreillettes entraîne le remplissage de celles-ci en attente d'un nouveau cycle.

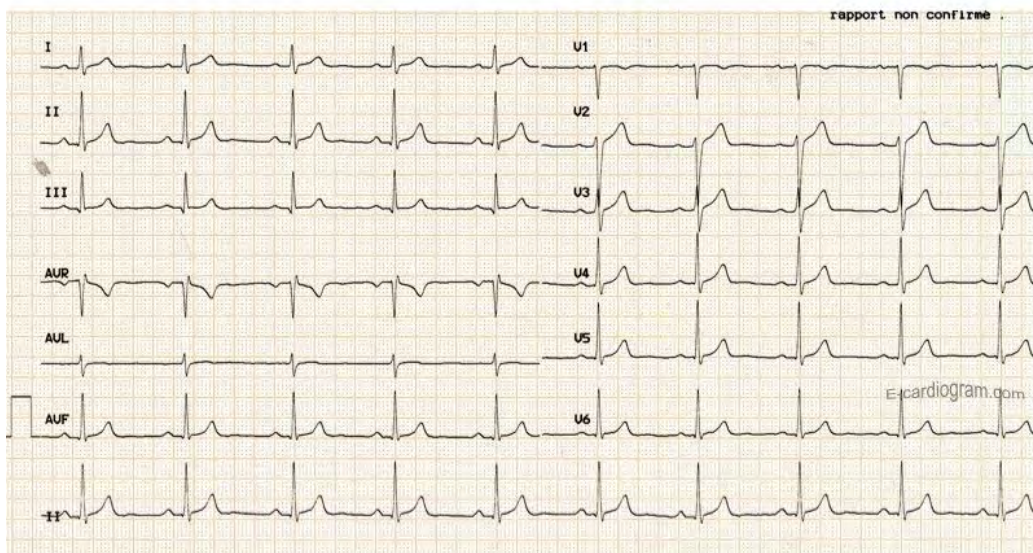
C'est un examen pratique et non invasif pour la quantité et la qualité des données récoltées sur un patient. Il est devenu un incontournable de cardiologie.



ECG normal :

ECG normal

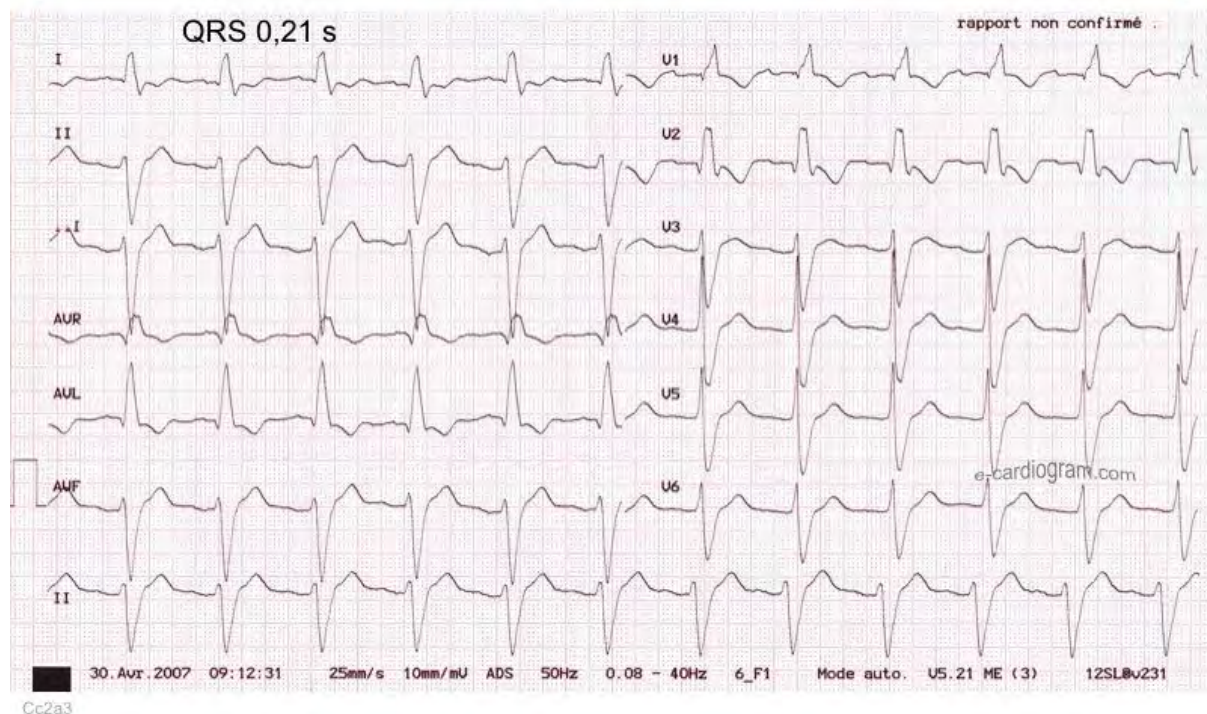
(homme 35 ans)



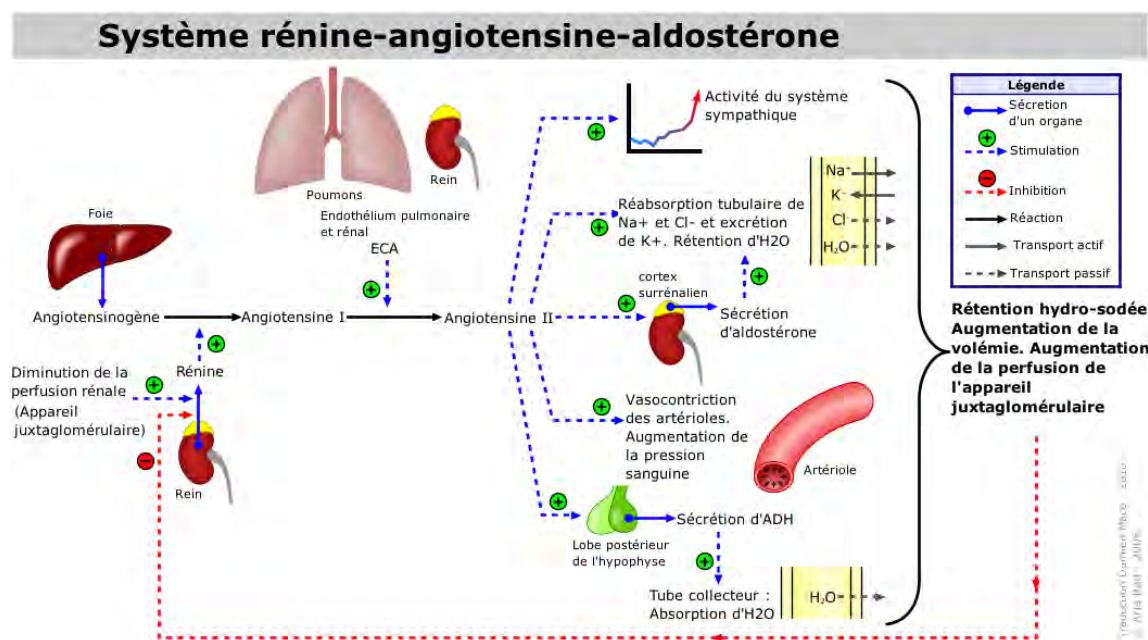
Nv1a4

ECG anormal avec QRS large : On peut retrouver ce tracé lors d'une myocardiopathie dilatée et/ou hypertrophique (mais pas que).

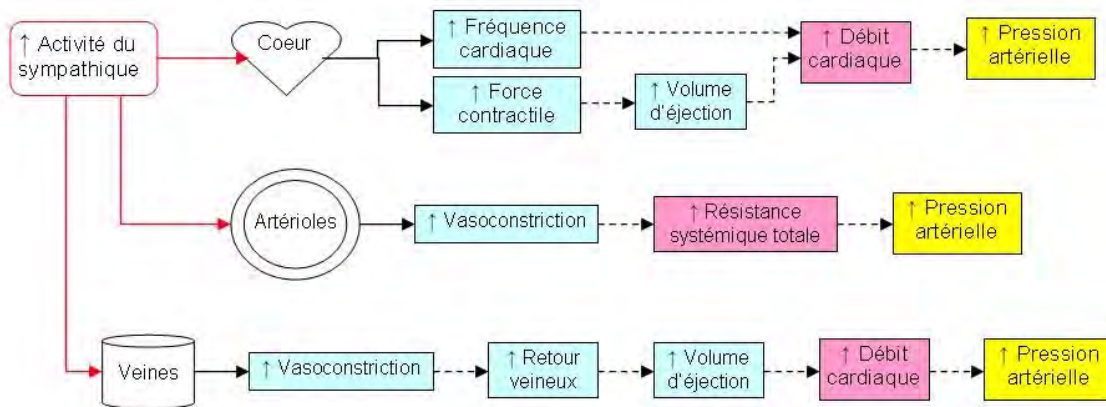
Complexes QRS larges (Cardiopathie dilatée)



Le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone :



Le système sympathique :



Le BNP et NT-proBNP : les peptides natriurétiques forment une famille dont le principal membre est le BNP (Brain Natriuretic peptide). Ces peptides sont synthétisés essentiellement par les myocytes cardiaques sous forme de précurseurs. Le proBNP (précurseur du BNP) est synthétisé essentiellement dans la paroi ventriculaire et sécrété sans stockage. Cette synthèse de proBNP est faible dans un **cœur normal et ce n'est qu'en situation** pathologique avec mise en tension anormale ou « distension » de la paroi ventriculaire que cette synthèse et sécrétion deviennent importantes.

C'est lors de sa sécrétion dans la circulation que le proBNP se clive en deux

fragments : le BNP, **doué d'une activité biologique, et le NT-proBNP, inactif.** Les effets physiologiques du BNP sont essentiellement natriurétique et vasodilatateur.

Les taux sanguins de BNP et de **N-proBNP augmentent dans l'insuffisance cardiaque** congestive et vont ainsi pouvoir être utilisés comme marqueurs biologiques.

Plusieurs facteurs influent sur la synthèse et la sécrétion de BNP et de N-proBNP,

tels, **la masse ventriculaire, le degré d'étirement de la paroi ventriculaire,**

l'angiotensine et les catécholamines. Ces taux sanguins sont essentiellement corrélés

à la sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche (VG), et notamment à la dysfonction diastolique et aux pressions de remplissage ventriculaire gauche.

DSM-IV-TR : **Il s'agit de l'outil diagnostique le plus fréquemment** utilisé en psychiatrie pour établir un diagnostic de syndrome dépressif majeur.

Il est basé sur 5 critères A, B, C, D, E, avec au sein du critère A, 9 sous critères.

- Critère A : présenter au moins cinq symptômes sur neuf qui durent depuis au moins deux semaines :
 1. Humeur dépressive
 2. **Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir**
 3. Perte **d'appétit** et de poids **d'au** moins 5% par mois
 4. Insomnie ou hypersomnie (plus rare)
 5. Agitation ou retard au niveau psychomoteur
 6. Fatigue ou perte **d'énergie**
 7. Sentiment de culpabilité dévalorisation de soi
 8. Diminution de **l'aptitude** à penser ou à se concentrer
 9. Pensée de mort et de suicide récurrentes

- Critère B : Ces symptômes ne répondent pas aux critères **d'épisode** mixte
- Critère C : Ces symptômes provoquent une détresse chez la personne ou une diminution du fonctionnement au niveau social ou au travail
- Critère D : **Ces symptômes ne sont pas reliés à l'utilisation de médicaments ou d'une substance ni a un problème médical**
- Critère E : Les symptômes ne sont pas mieux expliqué par un deuil

Annexe 2 : Liste des abréviations

AINS : Antiinflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARA II : Antagoniste des **récepteurs de l'angiotensine II**

ASMR : Amélioration du service médical rendu

ATD : Antidépresseur

BNP : Brain Natriuretic peptide = peptide cérébral natriurétique = peptide natriurétique de type B

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

CHU : Centre hospitalo-universitaire

COMT : Catéchol-O-méthyltransférase

DAI : Défibrillateur automatique implantable

DFG : Débit de filtration glomérulaire

FA : Fibrillation auriculaire

FDR : Facteur de risque

FEVG : **Fraction d'éjection ventriculaire gauche**

HAS : Haute autorité de santé

HTA : Hypertension artérielle

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

IC : Insuffisance cardiaque

IDM : Infarctus du myocarde

IEC : **Inhibiteur de l'enzyme de conversion**

IL : Interleukine

IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase

INPES : **Institut national de prévention et d'éducation pour la santé**

IRSNa : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : Inhibiteurs sélectif de la recapture de la sérotonine

NYHA : New-York heart association = Association cardiaque de New-York

PAS : Pression artérielle systolique

RGO : Reflux gastro-**œsophagien**

SMR : Service médical rendu

SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone

TCA : Tricyclic antidepressant = Antidépresseur tricyclique

TNF : Tumor necrosis factor = Facteur de nécrose tumorale

VD : Ventricule droit

VG : Ventricule gauche

Bibliographie

- ⁱ La revue Prescrire, « **prendre en charge l'insuffisance cardiaque, première partie** - définition, épidémiologie et pronostic.pdf ».
- ⁱⁱ Ponikowski et al., « 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart FailureThe Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC ».
- ⁱⁱⁱ HAS, « **HAS: points critiques du parcours de soins, l'insuffisance cardiaque.pdf** ».
- ^{iv} Saudubray et al., « **Prévalence et prise en charge de l'insuffisance cardiaque en France** ».
- ^v Laurence Mandereau-Bruno¹, (l.mandereau-bruno@invs.sante.fr), Pierre Denis², Anne Fagot-Campagna², et Sandrine Fosse-Edorh, « **Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012** ».
- ^{vi} **société française d'endocrinologie**, « SFEndocrino-hypothyroïdie ».
- ^{vii} Christine de Peretti, Clémence Pére, et Philippe Tuppin, « **Prévalence de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte en France apports des enquêtes déclaratives handicap santé.pdf** ».
- ^{viii} « Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire ».
- ^{ix} La revue Prescrire, « **prendre en charge l'insuffisance cardiaque, première partie** - définition, épidémiologie et pronostic.pdf »; Delahaye, Mercusot, et Sediq-Sarwari, « **Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque en Europe : épidémie du 21^e siècle ?** »
- ^x INVS, « **L'insuffisance cardiaque / Maladies cardio-neuro-vasculaires / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil** ».
- ^{xi} Franzin-Garrec, « **Une maladie chronique en augmentation alarmante** ».
- ^{xii} Zerbib, « **Insuffisance cardiaque diastolique , physiopathologie, diagnostic , traitement** ».
- ^{xiii} « **Cardiotoxicité** » Analytical Toxicology ».
- ^{xiv} Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires, « **Item 250 : Insuffisance cardiaque de l'adulte** ».
- ^{xv} Jondeau, « **ic physiopathologie et clinique.pdf** ».
- ^{xvi} La revue Prescrire, « **prendre en charge l'insuffisance cardiaque, première partie** - définition, épidémiologie et pronostic.pdf ».
- ^{xvii} Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires, « **Item 250 : Insuffisance cardiaque de l'adulte** ».
- ^{xviii} Jondeau, « **ic physiopathologie et clinique.pdf** ».
- ^{xix} La revue Prescrire, « **prendre en charge l'insuffisance cardiaque, première partie** - définition, épidémiologie et pronostic.pdf ».
- ^{xx} La revue Prescrire.
- ^{xxi} La revue Prescrire.
- ^{xxii} CHU Besançon, « **Cours: Insuffisance ventriculaire gauche** ».
- ^{xxiii} La revue Prescrire, « **prendre en charge l'insuffisance cardiaque, première partie** - définition, épidémiologie et pronostic.pdf ».
- ^{xxiv} CHU Besançon, « **Cours: Insuffisance ventriculaire droite** ».
- ^{xxv} Ponikowski et al., « 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart FailureThe Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC ».
- ^{xxvi} HAS, « **HAS: points critiques du parcours de soins, l'insuffisance cardiaque.pdf** ».
- ^{xxvii} Juillière et al., « [Therapeutic education for heart failure ».
- ^{xxviii} Juillière, Trochu, et Jourdain, « **Importance de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge multidisciplinaire de l'insuffisance cardiaque** ».
- ^{xxix} HAS, « **HAS: points critiques du parcours de soins, l'insuffisance cardiaque.pdf** ».
- ^{xxx} « **Effect of Ramipril on Mortality and Morbidity of Survivors of Acute Myocardial Infarction with Clinical Evidence of Heart Failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators** ».
- ^{xxxi} Borghi et al., « **Effect of Zofenopril and Ramipril on Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Heart Failure** ».
- ^{xxxii} La revue Prescrire, « **prise en charge de l'insuffisance cardiaque, troisième partie** - les médicaments de l'insuffisance cardiaque chronique.pdf ».

-
- xxxiii Pitt et al., « Effect of Losartan Compared with Captopril on Mortality in Patients with Symptomatic Heart Failure ».
- xxxiv THOMAS A MARCINIAK, « 207620 Sacubitril plus valsartan (Entresto) for reducing the risk of cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. »
- xxxv « The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure ».
- xxxvi HAS, « rapport d'évaluation des défibrillateurs cardiaques implantables avec sondes endocavitaires 2015-09-29 17-26-44 810.pdf ».
- xxxvii HAS.
- xxxviii HAS, « CEPP HEARTMATE II LVAS 13 janvier 2015 (4765) avis.pdf ».
- xxxix HAS, « cepp-thoratecpvad.pdf ».
- xl carmat, « coeur artificiel carmat ».
- xli Miller et al., « Use of a Continuous-Flow Device in Patients Awaiting Heart Transplantation ».
- xlii Ponikowski 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 ».
- xliiii HAS, « algorithm hta mel.pdf ».
- xliv Task Force Members et al., « 2013 ESC Guidelines on the Management of Stable Coronary Artery Disease ».
- xlv Camm et al., « Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation ».
- xlvi pharmacomedicale.org, « Variabilités pharmacocinétiques ».
- xlvii Lainscak et al., « Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cardiovascular Drugs in Chronic Heart Failure ».
- xlviii Poelzl et al., « Concomitant Renal and Hepatic Dysfunctions in Chronic Heart Failure ».
- xlix Al-Ahmad et al., « Reduced Kidney Function and Anemia as Risk Factors for Mortality in Patients with Left Ventricular Dysfunction ».
- i OMS, « Définition de la dépression ».
- ii Stahl, *Psychopharmacologie essentielle*.
- iii Nemeroff et al., « Adrenal Gland Enlargement in Major Depression. A Computed Tomographic Study ».
- iiii Drevets, « Neuroimaging and Neuropathological Studies of Depression ».
- liv Sheline et al., « Increased Amygdala Response to Masked Emotional Faces in Depressed Subjects Resolves with Antidepressant Treatment ».
- lv Park et Lee, « Alterations in Serum BDNF and GDNF Levels after 12 Weeks of Antidepressant Treatment in Female Outpatients with Major Depressive Disorder ».
- lvi Koenig, « Depression in Hospitalized Older Patients with Congestive Heart Failure ».
- lvii Murberg et al., « Depressed Mood and Subjective Health Symptoms as Predictors of Mortality in Patients with Congestive Heart Failure ».
- lviii Jiang et al., « Relationship of Depression to Increased Risk of Mortality and Rehospitalization in Patients with Congestive Heart Failure ».
- lix Vaccarino et al., « Depressive Symptoms and Risk of Functional Decline and Death in Patients with Heart Failure ».
- lx Jünger et al., « Depression Increasingly Predicts Mortality in the Course of Congestive Heart Failure ».
- lxi Faris et al., « Clinical Depression Is Common and Significantly Associated with Reduced Survival in Patients with Non-Ischaemic Heart Failure ».
- lxii Faris et al.
- lxiii Eze-Nliam et al., « The Association of Depression with Adherence to Antihypertensive Medications ».
- lxiv Lampert et al., « Emotional and Physical Precipitants of Ventricular Arrhythmia ».
- lxv Luukinen, Laippala, et Huikuri, « Depressive Symptoms and the Risk of Sudden Cardiac Death among the Elderly ».
- lxvi Parissis et al., « Comparison of Circulating Proinflammatory Cytokines and Soluble Apoptosis Mediators in Patients with Chronic Heart Failure with versus without Symptoms of Depression ».
- lxvii Csillik, Aguerre, et Bay, « Psychothérapie positive de la dépression ».
- lxviii « pharmacomedicale.org ».
- lxix HAS, « depression adulte fiche de synthèse pec.pdf ».
- lxx Alvarez et Pickworth, « Safety of Antidepressant Drugs in the Patient with Cardiac Disease ».
- lxxi Cipriani et al., « Comparative Efficacy and Acceptability of 12 New-Generation Antidepressants ».
- lxxii Kato et al., « Depressive Symptoms Are Common and Associated with Adverse Clinical Outcomes in Heart Failure with Reduced and Preserved Ejection Fraction ».

^{lxxiii} Rutledge et al., « Depression in Heart Failure ».

^{lxxiv} HAS, « **HAS: points critiques du parcours de soins, l'insuffisance cardiaque.pdf** ».

^{lxxv} HAS, « manifestations dépressives recommandations.pdf ».

RESUME :

L'insuffisance cardiaque est une pathologie grave et souvent invalidante pour le patient. En effet, 50% des patients atteints sont décédés dans les 4 ans suivant le diagnostic. De plus il y a une perte d'autonomie, une dyspnée pouvant avoir un caractère anxiogène, et un risque permanent de mort subite qui vont chez 20 à 30% des patients insuffisants cardiaques entrainer un syndrome dépressif. Or seulement un quart de ces derniers vont être diagnostiqué et sur cette proportion à peine 50% seront traités.

Pourtant la dépression est un facteur de mauvais pronostic pour la pathologie cardiaque et un traitement adapté permet de diminuer la morbi-mortalité. Il est donc important de s'occuper, en parallèle de la pathologie cardiaque, de la santé mentale du patient.

Parmi l'arsenal thérapeutique à la disposition des soignants, la sertraline apparait comme l'antidépresseur à privilégier. A l'inverse certains, comme les IMAO ou les tricyclique, sont contre-indiqués.

Le Pharmacien d'officine aura donc à cœur de prendre en charge de façon globale son patient insuffisant cardiaque dépressif en lui accordant une écoute, des solutions pour la vie quotidienne (automesures, observance, ...), mais aussi en étant un pivot essentiel entre le patient et les différents professionnels de santé concernés par le traitement de la double pathologie. Ceci dans l'unique but d'augmenter la qualité de vie et l'espérance de vie de ces patients.

DISCIPLINE administrative : Pharmacologie

MOTS-CLES : Insuffisance cardiaque, dépression, traitements, pratique pharmaceutique

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Pharmacologie, UMR 152 IRD-UPS
35, chemin des maraichers, 31400 TOULOUSE**

Directeur de thèse : Tellez Stéphane