

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2019

TOU 2019 / TOU3 / 2025

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

VINCENT ESCOUBOE

**PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET
NOUVELLES PERSPECTIVES DE TRAITEMENT
PHARMACOLOGIQUE**

LE JEUDI 23 MAI 2019

Directeur de thèse: Professeur Etienne CHATELUT

JURY

Président: Professeur Catherine MULLER-STAUMONT

1^{er} assesseur: Professeur Etienne CHATELUT

2^{ème} assesseur: Docteur Johann OLIVIER

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} janvier 2019**

Professeurs Emérites

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

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

| | |
|------------------------|---------------------------|
| Mme AYYOUB M. | Immunologie |
| M. CHATELUT E. | Pharmacologie |
| Mme DE MAS MANSAT V. | Hématologie |
| M. FAVRE G. | Biochimie |
| Mme GANDIA P. | Pharmacologie |
| M. PARINI A. | Physiologie |
| M. PASQUIER C. (Doyen) | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROQUES C. | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROUSSIN A. | Pharmacologie |
| Mme SALLERIN B. | Pharmacie Clinique |
| M. VALENTIN A. | Parasitologie |

Universitaires

| | |
|---------------------------|--------------------------|
| Mme BARRE A. | Biologie |
| Mme BAZIARD G. | Chimie pharmaceutique |
| Mme BERNARDES-GÉNISSON V. | Chimie thérapeutique |
| Mme BOUTET E. | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme COUDERC B. | Biochimie |
| M. CUSSAC D. (Vice-Doyen) | Physiologie |
| M. FABRE N. | Pharmacognosie |
| M. GAIRIN J-E. | Pharmacologie |
| Mme GIROD-FULLANA S. | Pharmacie Galénique |
| Mme MULLER-STAU MONT C. | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme NEPVEU F. | Chimie analytique |
| M. SEGUI B. | Biologie Cellulaire |
| Mme SIXOU S. | Biochimie |
| 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 JUILLARD-CONDAT 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 |
| M. BROUILLET F. | Pharmacie Galénique |
| Mme CABOU C. | Physiologie |
| Mme CAZALBOU S. (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme CHAPUY-REGAUD S. | Bactériologie - Virologie |
| Mme COLACIOS 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-VIDAL 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. OLI CHON 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-DIALLO 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 LARGEAUD L. | Immunologie |
| M. MOUMENI A. | Biochimie |
| M. METSU D. | Pharmacologie |
| Mme PALUDETTO M.N. | Chimie thérapeutique |
| M. PAGES A. | Pharmacie Clinique |
| Mme SALABERT A.S | Biophysique |

Assistant Associé des Universités

| | |
|---------------|-------------|
| Mme MARTINI H | Physiologie |
|---------------|-------------|

REMERCIEMENTS

A mon président du jury,

Madame Catherine MULLER-STAUMONT

Professeur des Universités en Toxicologie et Hygiène industrielle

IPBS - CNRS UMR 5089

Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury.

J'espère que mon travail aura suscité votre intérêt autant que vos enseignements en 3^{ème} année ont suscité le mien pour la cardiologie.

Je vous adresse mes sincères remerciements.

A mon directeur de thèse,

Monsieur Etienne CHATELUT

Professeur des Universités Hospitalo-universitaire en Pharmacologie

CRCT UMR 1037 IUCT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse.

La patience et la bienveillance dont vous avez fait preuve tout au long de la réalisation de ce travail est importante à mes yeux.

Je tiens également à saluer votre disponibilité et l'aide que vous m'avez accordé aux moments les plus cruciaux.

Recevez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au jury,

Monsieur Johan OLIVIER

Docteur en Pharmacie et Médecine

Service des Urgences des Hôpitaux de Toulouse

Je te remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse.

Je suis particulièrement heureux de pouvoir présenter ce sujet que tu m'as aidé à trouver.

Pour ca, pour notre amitié et pour tout le reste, merci à toi.

A Flore,

Merci à toi pour tout le bonheur que tu m'apportes chaque jour et pour le plus beau des cadeaux que l'on puisse recevoir. Tu es ma raison de vivre.

A Paul,

Je te dédie ce travail mais tu resteras ma plus grande réussite. Je suis fier que tu puisses y assister.

A ma famille,

Merci à vous pour avoir toujours été là pour moi. Vous m'avez accompagné à travers bien des étapes et je souhaite en passer beaucoup d'autres à vos côtés.

A ma belle-famille,

Merci de m'avoir si bien accueilli et de la gentillesse dont vous faites tous preuve à mon égard.

A mes amis,

Clothilde, Christophe, Laurent, Caro et Baptiste, Emma et Adrien, Ben, Nina, Marie-Céline, Malorie et GuiGui. Merci à vous tous

A tous les autres qui ne sont pas présents aujourd'hui et que je remercie :

Les Zaras, Les Fesquets, Manon, Marie-Céline, Anne-so, Marion, Carole, les équipes officinales de la Pharmacie Saint-Agne, de la Pharmacie de la Place, de la Pharmacie Fondere, Nicolas, Eve...

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| REMERCIEMENTS | 5 |
| ABREVIATIONS | 14 |
| INTRODUCTION ET EPIDEMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE | 15 |
| PARTIE 1. PHYSIOLOGIE CARDIAQUE..... | 16 |
| 1.1. Bases d'anatomie cardiaque. | 16 |
| 1.1.1. Localisation: | 16 |
| 1.1.2. Structure générale:..... | 16 |
| 1.1.3. Système coronarien: | 18 |
| 1.1.4. Système nodal: | 19 |
| 1.2. Potentiel d'action et couplage excitation-contraction | 20 |
| 1.2.1. Propagation du potentiel d'action | 20 |
| 1.2.2. Synthèse du potentiel d'action. | 20 |
| 1.2.3. Couplage excitation-contraction et rôle du calcium :..... | 21 |
| 1.3. Système circulatoire | 24 |
| 1.3.1. Double circulation sanguine: | 24 |
| 1.3.2. Révolution cardiaque: | 25 |
| 1.3.3 Fonction et paramètres cardiaques..... | 28 |
| 1.4. Principaux mécanismes extrinsèques de régulation cardio-vasculaire..... | 30 |
| 1.4.1. Stimulation rapide par le système sympathique: | 30 |
| 1.4.2. Système Rénine Angiotensine Aldostérone | 31 |
| 1.4.3. Système arginine-vasopressine: | 33 |
| 1.4.4. Endothéline | 33 |
| 1.4.5. Autres vasodilatateurs:..... | 34 |
| PARTIE 2: PHYSIOPATHOLOGIE ET DIAGNOSTIC DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE | 36 |
| 2.1. Définition de l'insuffisance cardiaque. | 36 |

| | |
|--|-----------|
| 2.2. Nosologie | 36 |
| 2.3. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque..... | 37 |
| 2.3.1. Défaillance de la fonction systolique | 37 |
| 2.3.2. Défaillance de la fonction diastolique | 38 |
| 2.3.3. Interaction coeur droit et coeur gauche | 39 |
| 2.3.4. Physiopathologie des signes cliniques..... | 39 |
| 2.4 Etiologies..... | 40 |
| 2.4.1. Insuffisance Cardiaque Gauche à fraction d'éjection altérée | 40 |
| 2.4.2. Insuffisance Cardiaque Gauche à fraction d'éjection préservée | 41 |
| 2.4.3. Insuffisance Cardiaque Droite..... | 41 |
| 2.5. Symptomatologie clinique et bilan initial:..... | 42 |
| 2.5.1. Insuffisance cardiaque gauche:..... | 42 |
| 2.5.2. Insuffisance cardiaque droite | 44 |
| 2.5.3. Imagerie médicale..... | 46 |
| 2.5.4. Examens biologiques | 48 |
| 2.5.5. Recherche des facteurs aggravants..... | 52 |
| 2.5.6. Autres examens | 53 |
| 2.6. Evolution et pronostic | 54 |
| 2.6.1 Evolution | 54 |
| 2.6.2 Co-morbidités..... | 55 |
| 2.6.3 Facteurs de décompensations | 56 |
| 2.6.4 Facteurs de mauvais pronostic | 56 |
| 2.6.5 Complications..... | 57 |
| 2.6.6 Evaluation des besoins et élaboration du Plan Personnalisé de Santé..... | 57 |
| PARTIE 3: STRATEGIE THERAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE | 59 |
| 3.1. Education thérapeutique et adaptation du mode de vie | 59 |
| 3.1.1 Connaissance de la pathologie | 59 |

| | |
|---|-----------|
| 3.1.4 Troubles psychiques | 61 |
| 3.1.5 Effets indésirables et automédication..... | 62 |
| 3.2 Principaux médicaments de l'insuffisance cardiaque chronique..... | 62 |
| 3.2.1 Objectifs thérapeutiques: | 62 |
| 3.2.2 Diurétiques..... | 62 |
| 3.2.3 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion | 63 |
| 3.2.4 Bêta-bloquants..... | 64 |
| 3.2.5 Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II | 66 |
| 3.2.6 Antagoniste des récepteurs à l'aldostérone: Spironolactone /Eplérone | 67 |
| 3.3 Traitement de l'Insuffisance Cardiaque Chronique..... | 68 |
| 3.3.1 Insuffisance cardiaque systolique | 68 |
| 3.3.2 Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée..... | 78 |
| 3.3.3 Insuffisance cardiaque droite chronique..... | 80 |
| 3.4 Traitement de l'Insuffisance Cardiaque Aiguë | 81 |
| 3.4.1 Bilan symptomatique..... | 81 |
| 3.4.2 Traitement symptomatique de l'Insuffisance Cardiaque Aiguë..... | 82 |
| PARTIE 4. NOUVELLES PERSPECTIVES DE TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX | 87 |
| 4.1 Inhibiteur de la néprilysine:..... | 87 |
| 4.1.1 Mécanisme pharmacologique | 87 |
| 4.1.2 Etudes cliniques réalisées durant le développement: | 88 |
| 4.1.3 Recul et suivi:..... | 90 |
| 4.1.4 Indications et place dans la stratégie thérapeutique | 91 |
| 4.2 Sérélinaxine | 92 |
| 4.3 Traitement des troubles du cycle calcique intracardiaque..... | 93 |
| 4.3.1 Thérapie génique SERCA2..... | 93 |
| 4.3.2 Stabilisateur des canaux à ryanodine du recticulum sarcoplasmique | 94 |

| | |
|---|-----|
| 4.3.3 Le phospholamban..... | 95 |
| 4.4 Istaroxime..... | 95 |
| 4.5 Omecantiv mecarbil..... | 97 |
| 4.6 Inhibition de GRK 2 | 98 |
| 4.7 Vaptans | 98 |
| 4.8 Conclusion et autres perspectives..... | 98 |
| Partie 5. Rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque .. | 99 |
| 5.1 Prévention primaire | 99 |
| 5.1.1 Habitudes alimentaires..... | 99 |
| 5.1.2 Activité physique | 100 |
| 5.1.3 Arrêt du tabac..... | 101 |
| 5.1.4 Vaccination | 101 |
| 5.2 Prévention secondaire..... | 101 |
| 5.2.1 Education sur les signes d'alertes | 102 |
| 5.2.2 Contrôle de la pression artérielle et de la glycémie..... | 103 |
| 5.2.3 Contexte psycho-social et environnemental..... | 103 |
| 5.2.5 Observance du traitement..... | 104 |
| 5.3 Prévention tertiaire | 104 |
| 5.3.1 Principales interactions et contre-indications médicamenteuses | 105 |
| 5.3.2 Impact du traitement sur la vie du patient | 106 |
| 5.4. Formation du pharmacien | 106 |
| 5.4.1 Formation continue | 106 |
| 5.4.2 Actualités et alertes sanitaires..... | 107 |
| 5.4.3 Equipement de prise en charge d'urgence à l'officine | 107 |
| Conclusion..... | 109 |
| Bibliographie..... | 110 |
| Sources des figures..... | 116 |

Tables des annexes 118

ABREVIATIONS

| | | |
|--|--|---|
| ACH = Acétylcholine | Gq = Protéine G liée au GMPc | OG = Oreillette Gauche |
| ADH = Anti Diurétique Hormone | HTA = Hypertension Artérielle | O2 = Dioxygène |
| AINS = Anti-inflammatoire Non Stéroïdien | HTAP = Hypertension Artérielle Pulmonaire | PAS = Pression Artérielle Systémique |
| AMM = Autorisation de Mise sur le Marché | HVG = Hypertrophie Ventriculaire Gauche | PIV = Pression Intra-Ventriculaire |
| AMPc = Adénylate Mono Phosphate cyclique | Gs = Protéine G activatrice AMPc | PIA = Pression Intra-Auriculaire |
| ANF = Anti Natriurétique Factor | IC = Insuffisance cardiaque | PPS = Plan personnalisé de Santé |
| ARA 2 = Antagoniste des Récepteurs de l'AT 2 | ICA = Insuffisance cardiaque Aiguë | PKA/C/G = Protéine Kinase A/C/G |
| ARK = Agonist Receptor Kinase | ICC = Insuffisance cardiaque Chronique | PtA = Potentiel d'Action |
| ASAT = Aspartate aminotransférase | ICD = Insuffisance cardiaque Droite | PTD = Pression TéléDiastolique |
| ASI = Activité sympathomimétique intrinsèque | ICG = Insuffisance cardiaque Gauche | PTS = Pression TéléSystolique |
| AT1/2 = Angiotensine 1/2 | ICS = Insuffisance cardiaque Systolique | Qc = Débit cardiaque |
| ATP = Adénylate Triphosphate | IC-FEP = Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou IC Diastolique | Rc = Récepteur |
| AV = Auriculo-ventriculaire | IDM = Infarctus Du Myocarde | RCPG = Récepteur Couplé à une Protéine G |
| BNP = Brain Natriuretic Peptide | IEC = Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion | RP = Résistance Périphérique |
| BPCO = Broncho-pneumopathie Obstructive | IMC = Indice de masse corporelle | RS = Reticulum Sarcoplasmique |
| Ca2+ = Ion Calcium | IP3 = Inositol Triphosphate | SAS = Syndrome Apnée du Sommeil |
| Cl- = Ion chlore | IRA = Insuffisance rénale aigue | SCA = Syndrome coronarien aigu |
| CMD = Cardiomyopathie Dilatées | IRM = Image par Résonance Magnétique | SIV = Septum Inter-Ventriculaire |
| CO2 = Dioxyde de Carbone | ITK = Inhibiteur Tyrosine Kinase | SRAA = Système Rénine Angiotensine Aldostérone |
| CK-MB = Créatine kinase MB | IV = Intraveineuse | SSR = Soins de suite et de réadaptation |
| CPK = Créatine phosphokinase | K+ = Ion Potassium | Tnl = Troponine Inhibitrice |
| CRP = Protéine réactive C | LDH = Lactate déshydrogénase | Tp = Tropomyosine |
| DFG = Débit de Filtration Glomérulaire | Mg2+ = Ion magnésium | VCI = Veine Cave Inférieure |
| ECG = Electrocardiogramme | NA = Noradrénaline | VCS = Veine Cave Supérieure |
| EFR = Evaluation des Facteurs de Risque | Na+ = Ion Sodium | VD = Ventricule Droit |
| EI = Effets indésirables | NaCl = Chlorure de sodium | VES = Volume d'Ejection Systolique |
| ESC = European Society of Cardiology | NCX = Na+ / Ca2+ échangeur | VG = Ventricule Gauche |
| ETT = Echographie Trans-Thoracique | NO = Monoxyde d'Azote | VPN = Valeur prédictive négative |
| FA = Fibrillation auriculaire | NPR = Natriuretic Peptide Receptor | VPP = Valeur prédictive positive |
| Fc = Fréquence cardiaque | NFS = Numération Formule Sanguine | VO = Voie orale |
| FEVG = Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche | OAP = Œdème Aigu du Poumon | VTD = Volume TéléDiastolique |
| GMPc = Guanylate Mono Phosphate cyclique | OD = Oreillette Droite | VTS = Volume TéléSystolique |
| Gi = Protéine G inhibitrice AMPc | | |

INTRODUCTION ET EPIDEMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'insuffisance cardiaque est une pathologie complexe qui possède, selon le rapport de l'Institut de Veille Sanitaire de 2013, une prévalence de 2,3% soit un peu plus de 1 100 000 de personnes sur la totalité de la population française. Cette prévalence augmente sensiblement jusqu'à plus de 15% chez les personnes âgées de plus de 85 ans. Près de 50% de ces patients s'estiment "limités" de manière importante dans leur cadre de vie (notamment pour l'habillage, la toilette...) et également dans le cadre professionnel: parmi la population âgée entre 25 et 60 ans, seuls 38,8% des insuffisants cardiaque sont actifs contre 78% des personnes non atteintes. En 2008, on comptait plus de 360 000 patients hospitalisés pour des causes d'insuffisance cardiaque ou de cardiopathies ischémiques et plus de 60 000 décès. Rappelons que ces cardiopathies ischémiques sont la première cause d'apparition d'insuffisance cardiaque (environ 50% des cas). Selon l'European Society of Cardiology, l'âge moyen des patients est de 75 ans avec une mortalité forte de 50% à 4 ans dans les formes bénignes et allant jusqu'à 50% à 1 an dans les formes sévères.

Son incidence est constamment croissante de par la hausse de l'espérance de vie de la population générale mais aussi par la hausse de la qualité de la prise en charge des patients, qui voit leur espérance de vie augmenter et donc aussi le risque ultérieur de développer la pathologie.

Cette pathologie est donc une préoccupation majeure des services de santé publique pour laquelle de multiples avancées ont été réalisées, autant sur le plan médical via des nouvelles thérapeutiques, que sur le plan social via l'établissement d'un Plan de Santé Personnalisé corrélé à une approche pluridisciplinaire. On estime le coût des hospitalisations dues à une insuffisance cardiaque à 2% des dépenses publiques de santé totales. C'est dans ce cadre que le pharmacien d'officine s'inscrit parfaitement de par sa compréhension du contexte médical du patient, et de son contact privilégié avec le patient dans un but d'échange et d'éducation thérapeutique, afin de prévenir les décompensations à l'origine de la progression de la pathologie.

PARTIE 1. PHYSIOLOGIE CARDIAQUE.

1.1. Bases d'anatomie cardiaque.

(1, 2, 3, 4, 5)

1.1.1. Localisation:

Le cœur est logé dans le médiastin thoracique. Il est situé entre les deux poumons et repose sur le diaphragme au niveau du médiastin antérieur, et est en avant de la colonne vertébrale.

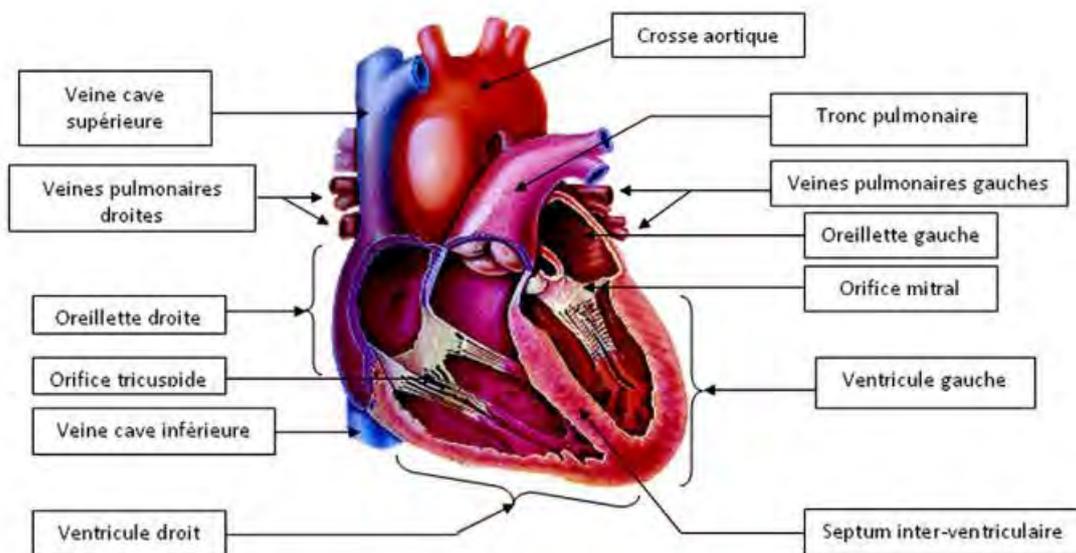


Figure 1. Structure interne du cœur

1.1.2. Structure générale:

1.1.2.1. Cavités cardiaques:

Le muscle cardiaque ou myocarde entoure 4 cavités cardiaques, les 2 oreillettes supérieures et les 2 ventricules inférieurs. On distingue l'oreillette droite (OD) de l'oreillette gauche (OG) séparées entre elles par le septum inter-auriculaire, et le ventricule droit (VD) du ventricule gauche (VG) séparés entre eux par le septum inter-ventriculaire. Il y a donc un cœur droit constitué d'une OD et d'un VD et d'un cœur gauche constitué d'une OG et d'un VG.

Le VD est en forme de croissant enroulé autour du VG. Il est segmenté en 2 cavités, l'une de remplissage et l'autre de chasse, séparées par une saillie musculaire: l'éperon de Wolf. La cavité de chasse est surtout occupée par la valve tricuspide, soutenue par des cordages musculaires à 3 piliers.

Le VG est en forme d'obus dont le sommet est situé à l'apex de cœur. Lui aussi est segmenté en 2 cavités: la cavité de remplissage occupée en partie par la valve mitrale et la cavité de chasse ouvrant sur le canal aortique. La valve mitrale est soutenue par des cordages musculaires à 2 piliers. Le volume que peut accueillir le VG est inférieur à celui du VD.

Le système valvulaire complexe assure l'écoulement unidirectionnel du sang à travers le cœur. Il fonctionne grâce à des mécanismes actifs liés aux cordages musculaires et aux variations de pression intra-cavitaires.

1.1.2.2. Communications:

- L'OD communique avec les 2 veines caves supérieure et inférieure (VCS et VCI), le sinus veineux coronaire et le VD via l'orifice auriculo-ventriculaire (AV) droit fermé par la valve tricuspide (composée de 3 valvules).
- L'OG communique avec les 4 veines pulmonaires et le VG via l'orifice AV gauche fermé par la valve bicuspidale ou mitrale (composée de 2 valvules).
- Le VD communique avec l'artère pulmonaire via l'orifice pulmonaire fermé par la valve pulmonaire (appareil à 3 valvules sigmoïdes).
- Le VG communique avec l'aorte via l'orifice aortique fermé par la valve aortique (appareil à 3 valvules sigmoïdes).

1.1.2.3. Structure externe:

La paroi cardiaque est une triple couche composée de l'intérieur vers l'extérieur:

- L'endocarde est une membrane endothéliale
- Le myocarde est une couche musculaire striée douée d'automatisme et régulée par un certain nombre de fonctions.
- Le péricarde est composé d'une double paroi: le péricarde séreux et le péricarde fibreux. On distingue au sein du péricarde séreux deux feuillets, le viscéral et le pariétal, séparés entre eux par un espace virtuel essentiel, la cavité péricardique. Elle assure le glissement des structures du cœur les unes par rapport aux autres lors des mouvements cardiaques.

La paroi cardiaque possède des capacités histologiques de distensibilité et d'élasticité, regroupées sous le terme de compliance de chambre cardiaque.

1.1.3. Système coronarien:

Le réseau coronarien correspond au système de vascularisation du cœur. Ses hautes capacités de vasodilatation artériolaire créent une réserve coronaire qui assure une oxygénation rapide et uniforme du cœur quel que soit l'intensité de l'activité cardiaque.

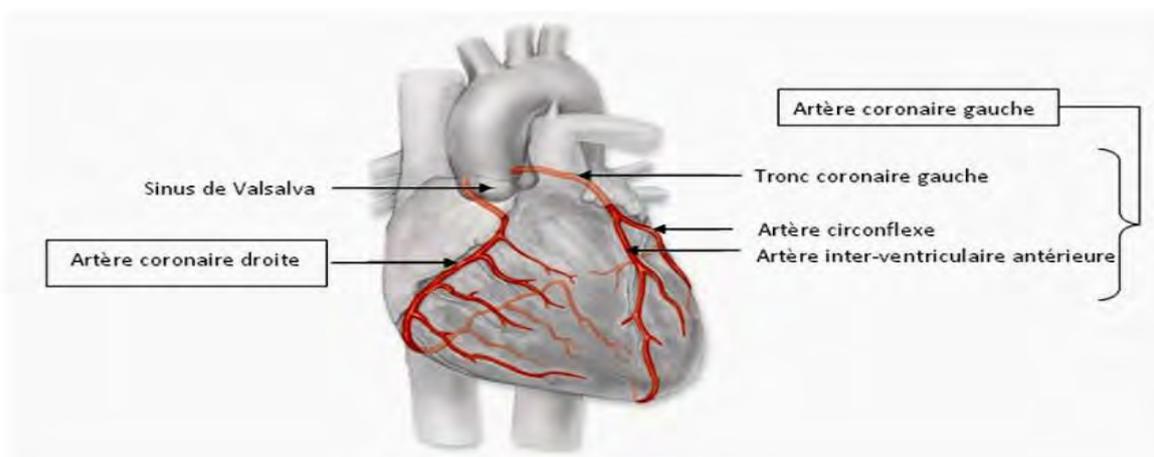


Figure 2. Artères coronaires

A partir du sinus de Valsalva ou sinus aortique partent les 2 artères coronaires droite et gauche qui vascularisent les oreillettes, les ventricules et le tissu nodal. Leurs différentes ramifications aboutissent au réseau veineux coronaire composé de 3 veines principales (la grande veine, la petite veine et la veine moyenne) et un certain nombre de veines accessoires. La grande et la petite veine coronaire se jettent dans le sinus veineux coronaire de l'OD, tandis que les veines accessoires se drainent directement dans les cavités à travers le myocarde.

1.1.4. Système nodal:

Le système électrique nécessaire à la synchronisation de la fonction cardiaque ou système nodal est réparti en plusieurs centres ou nœuds qui courent le long des parties internes des cavités cardiaques. Le nœud sino-auriculaire ou nœud sinusal de Keith et Flack est situé à la jonction de la VCS et de l'OD. A ce niveau partent 3 faisceaux de fibres jusqu'au nœud AV d'Aschoff-Tawara situé au-dessus du sinus coronaire. De là part le faisceau de His qui se sépare en 2 branches qui courent jusqu'au bout des 2 ventricules. Elles se connectent alors au réseau de Purkinje qui est un réseau de fibres nerveuses.

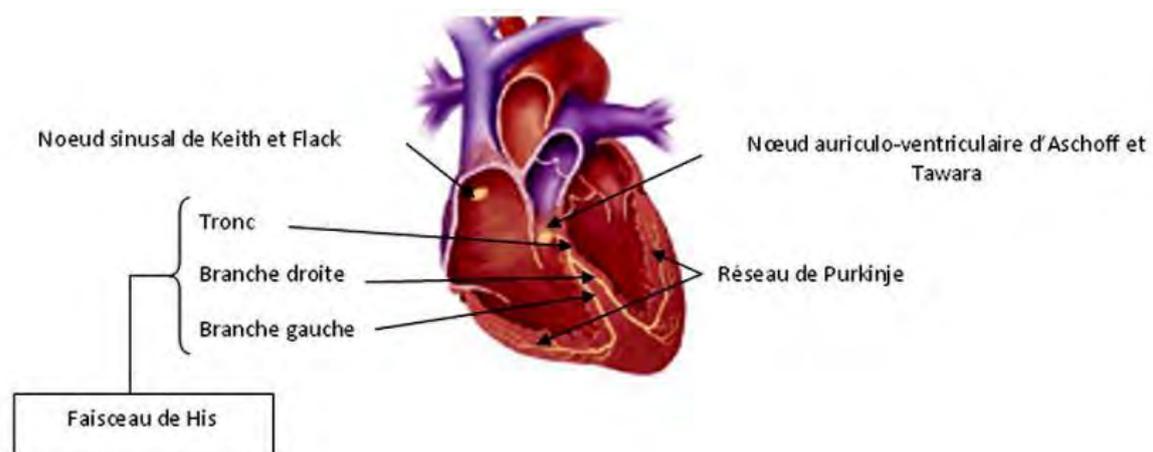


Figure 3. Système nodal cardiaque

Les fibres nerveuses du nœud AV sont des fibres à transmission lente, de faible automatisme alors que celles du faisceau de His ou du réseau de Purkinje sont à transmission rapide.

1.2. Potentiel d'action et couplage excitation-contraction

1.2.1. Propagation du potentiel d'action

(6)

On distingue deux types de cellules myocardiques: les cellules automatiques (qui génèrent spontanément des potentiels d'action PtA) et les cellules contractiles (possédant un potentiel de membrane de repos) qui assurent le travail mécanique. Les cellules automatiques sont regroupées en amas cellulaires le long du tissu nodal qui encadre cette activité essentielle. Il existe plusieurs amas ou nœud cellulaires et tous ont la capacité de générer l'automatisme cardiaque, mais l'activité des plus rapides s'impose aux autres. Le myocarde est composé de cellules contractiles sous forme de syncytium fonctionnel permettant une transmission quasi-immédiate des signaux et une contractilité synchrone.

La stimulation de ces dernières par un PtA provoque la dépolarisation de la membrane quand son potentiel de membrane franchit un certain seuil liminaire. Il se déclenche alors toute une série de réactions biochimiques qui aboutissent à des flux ioniques à travers des canaux membranaires. Cela modifie le potentiel de membrane, donc l'activité cellulaire en profondeur et affecte les cellules adjacentes.

La synthèse du PtA par les cardiomyocytes est dépendante et régulée par:

- le type cellulaire
- le système nerveux
- la température
- la concentration en O₂
- l'environnement ionique
- les traitements médicaux...

1.2.2. Synthèse du potentiel d'action.

(6)

Le premier amas cellulaire est le nœud sinusal et c'est lui qui dicte l'automatisme et la rythmicité cardiaque, donc le rythme sinusal détermine la fréquence des battements (en moyenne entre 60 et 100 battements par minute). Il ne possède pas de potentiel de repos stable mais un potentiel pacemaker car après chaque repolarisation, son potentiel tombe au plus bas à -70mV et remonte progressivement

à son potentiel seuil de -40 mV (grâce à une entrée lente de Na⁺ par les canaux *funny*, ou courant I_f) qui déclenche la génération du PtA. Celui-ci est suffisamment fort pour se propager assez vite et atteindre les autres nœuds avant qu'ils ne génèrent leur propre PtA. En cas d'interruption du PtA sinusal, c'est le nœud situé en aval qui génère le PtA etc.

Son action entraîne la dépolarisation de proche en proche des cellules contractiles des oreillettes et déclenche la contraction auriculaire. Ce PtA est relayé via des fibres à conduction lente à un deuxième amas, le nœud auriculo-ventriculaire à partir duquel un réseau de fibres à conduction rapide assure la propagation à toutes les cellules contractiles ventriculaires. Le faisceau de His permet la transmission rapide jusqu'aux parties inférieures des ventricules puis se connecte au réseau de Purkinje qui assure la propagation du PtA aux zones externes ventriculaires. Ce système assure que les parties en amont du nœud AV soient encore réfractaires quand le PtA touche les zones terminales du myocarde, les empêchant de tourner en rond (phénomène de *reentry*).

1.2.3. Couplage excitation-contraction et rôle du calcium :

1.2.3.1. Mécanisme physiologique de la contraction :

(2)

La cellule myocardique contractile possède un réseau de filaments épais et fins très structuré. Ils sont constitués d'unités fonctionnelles contractiles: les sarcomères. Ils sont constitués de bandes sombres (bande A) et de bandes claires (bande I). La bande A est traversée dans son milieu par une zone claire ou bande H, marquée en son centre par une ligne sombre M. Les sarcomères sont le résultat de l'interpénétration de 2 types de filaments: les filaments épais de myosine et les filaments fins d'actine.

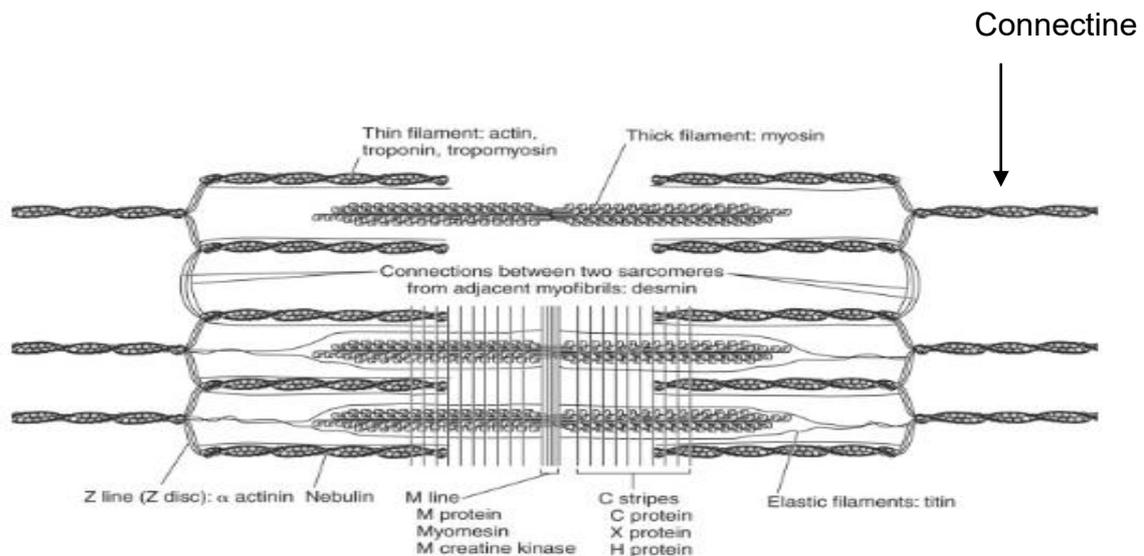


Figure 4 Représentation du sarcomère d'une cellule contractile.

Un filament épais est un assemblage de monomères de myosine. Chaque molécule de myosine se finit par une tête porteuse d'une ATPase et de sites d'interaction avec l'actine. On remarquera l'absence de tête de myosine au niveau de la bande H. La titine ou connectine est une protéine structurale aux propriétés élastiques qui stabilise les filaments épais en les rattachant au disque Z.

Un filament fin résulte de l'association de monomères d'actine, tropomyosine et troponine sous forme de double hélice. Au repos, la tropomyosine se positionne à l'intérieur de la double hélice d'actine et masque les sites d'interaction entre l'actine et la myosine. Le complexe de troponine est composé de troponine C (TnC) fixant le Ca^{2+} , troponine I (TnI) liée à l'actine et de la troponine T (TnT) qui assure la cohésion du complexe TnI-TnC.

Lors de l'initiation de la contraction, la fixation du Ca^{2+} sur la TnC provoque le déplacement de la TnI. Cela entraîne le pivot du complexe troponine/tropomyosine et libère l'interaction TnI/actine. La fixation de la tête de myosine sur l'actine permet la formation d'un pont transitoire et l'activation de l'ATPase de la tête de myosine. L'énergie créée permet de faire pivoter la tête de myosine qui réalise une traction sur le filament fin vers la ligne M du sarcomère, traduisant un raccourcissement du sarcomère par rapprochement des disques Z. Le mouvement engendré permet l'élongation de la connectine durant la contraction et son raccourcissement pendant la relaxation.

Ceci est la base structurelle du principe de Franck-Starling qui régit une bonne partie de la fonction dynamique cardiaque. En effet, ce principe définit que plus une fibre est étirée, plus son élasticité augmente, et plus grande sera l'énergie musculaire produite par son retour à l'état initial. Cela s'illustre avec la mise sous tension de la paroi ventriculaire lors du remplissage, dépendant de la quantité de sang dans le ventricule, et la force d'éjection du sang émis durant la contraction. En effet, plus la paroi est étirée, plus sa longueur augmente et son épaisseur diminue. Donc les fibres d'actine et de myosine sont rapprochées, facilitant la création des ponts et augmentant la contraction musculaire.

Il existe deux voies principales d'activation de la contraction cardiaque qui agissent de concert, et une règle fondamentale est que l'intensité de la contraction musculaire est fonction de l'amplitude de variation du taux de Ca^{2+} libre dans le sarcoplasme.

1.2.3.2. Voie des canaux calciques voltage-dépendants :

(2)

L'onde de dépolarisation arrive au niveau des canaux calciques voltage dépendant de type lents. La différence de potentiel ouvre les canaux calciques et une petite quantité de calcium rentre dans la cellule. Cela est insuffisant pour déclencher le pivotement de la tropomyosine, mais suffisant pour stimuler les canaux à ryanodine de haute affinité du réticulum sarcoplasmique (RS) qui relâche son stock très important de Ca^{2+} dans le sarcoplasme. On estime qu'il faut une variation du taux de Ca^{2+} de l'ordre de 100 pour déclencher la contraction. Cette voie essentielle nécessite donc une régulation du taux de Ca^{2+} très rapide. Pour diminuer le taux de Ca^{2+} très rapidement et déclencher la diastole, 90% du contenu du RS est une enzyme de recapture du calcium, la SERCA (SarcoEndoplasmic Reticulum Ca ATPase) qui assure la recapture de 70% du Ca^{2+} , les 30% restants sont évacués hors de la cellule via la pompe ATPase/ Ca^{2+} et les canaux échangeurs $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ (NCX). La SERCA est inhibée par le phospholamban pendant la systole, mais l'activation systolique de la protéine kinase C (activée par la PKA) et de la Protéine kinase Ca^{2+} /calmoduline-dépendante en début de diastole va lever son inhibition par phosphorylation du phospholamban. Ce processus représente 15% de la consommation d' O_2 totale du cœur et permet au RS de reconstituer son stock de

Ca^{2+} pour le cycle suivant. On signalera l'action de plusieurs catécholamines sur l'activité de la SERCA qui augmenteront son activité et donc la vitesse de relaxation du cœur (effet lusitrope positif).

1.2.3.3. Voie de la bêta-stimulation :

(2)

L'adrénaline et la dopamine activent leur récepteur membranaire couplé à une protéine G (RCPG) de type G_s : la stimulation entraîne une hausse de l'activité d'une adénylate-cyclase. La hausse du taux d'AMPc active une protéine kinase A (PKA) qui phosphoryle le récepteur à ryanodine du réticulum sarcoplasmique. Cela permet de relâcher une forte quantité de Ca^{2+} dans le sarcoplasme à l'origine de la contraction. Ce taux important d'AMPc active également la protéine kinase C (PKC), à l'origine entre autre de l'inactivation du phospholamban. Pour éviter tous risque de surexcitation, dès l'activation du récepteur, le système bêta-ARK (Agonist Receptor Kinase) s'active pour découpler le RCPG. D'autres messagers peuvent activer la G_s : vasopressine, histamine, glucagon, diverses prostaglandines, sérotonine...

1.3. Système circulatoire

1.3.1. Double circulation sanguine:

Le système cardiaque assure une double circulation sanguine: la petite ou circulation pulmonaire et la grande ou circulation systémique. Ce double trajet permet le transport du sang pauvre en O_2 (en bleu) vers les capillaires pulmonaires et celui du sang riche en O_2 (en rouge) vers les différents organes.

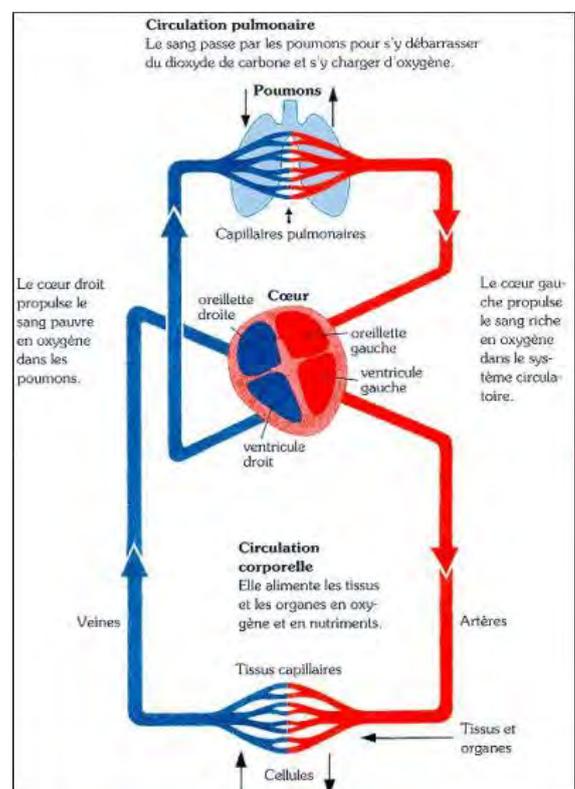


Figure 5. Double circulation sanguine cours

Ce schéma illustre aussi la compartimentation du médiastin qui correspond à une chambre de pression thoracique cloisonnée (partie supérieure du schéma). Ainsi, les forces de pression en amont/aval agissant sur les conditions de charge des ventricules seront différentes selon le ventricule.

Ex: VD est peu dépendant de sa pré-charge car celle-ci est extra-thoracique. A l'opposé, le VD est très sensible aux variations de sa post-charge représentée par la pression intra-pulmonaire qui est intra-thoracique.

1.3.2. Révolution cardiaque:

(1, 2, 3, 4, 5, 6)

Le cœur possède 2 pompes propulsives fonctionnant parallèlement, le cœur droit et le cœur gauche. Leur activité est périodique et autonome, on parle de cycle ou révolution cardiaque. On distingue 2 temps principaux: la diastole qui définit l'étape de remplissage du cœur et la systole qui définit l'étape d'expulsion du sang dans la circulation sanguine. La systole auriculaire précède la systole ventriculaire de quelques centièmes de secondes mais les activités cardiaques droite et gauche sont simultanées. Par convention, on définit le début de la révolution cardiaque en début de diastole.

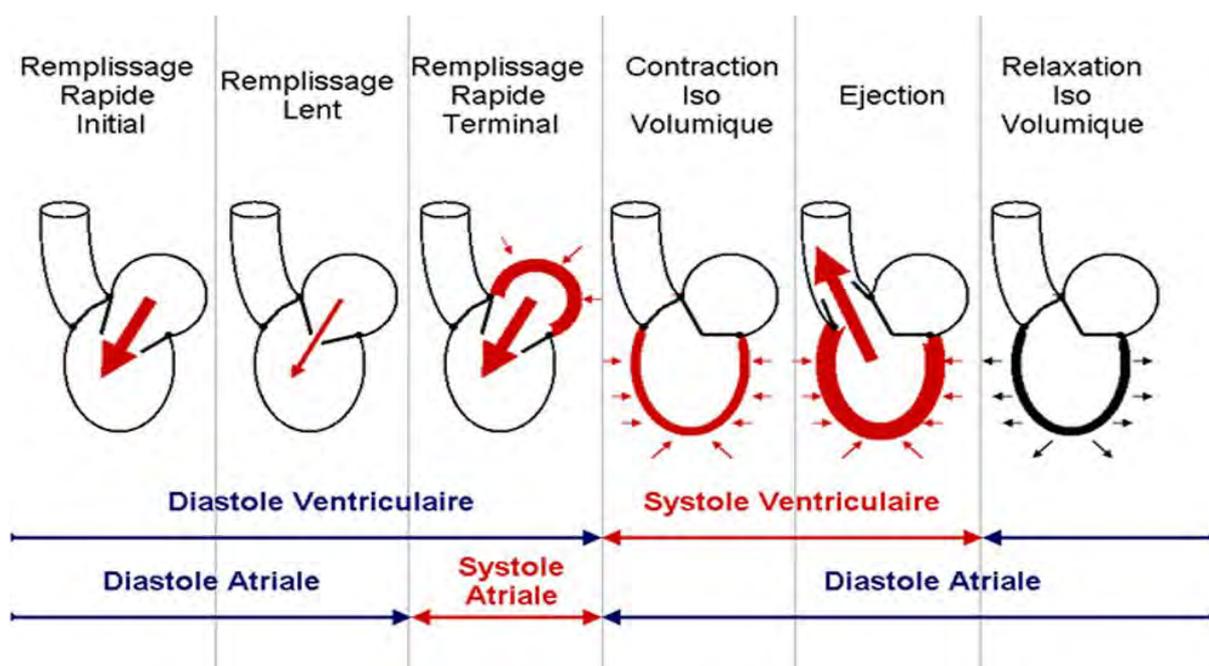


Figure 6. Synthèse du cycle cardiaque : détails des phases successives du cycle et place de la systole atriale.

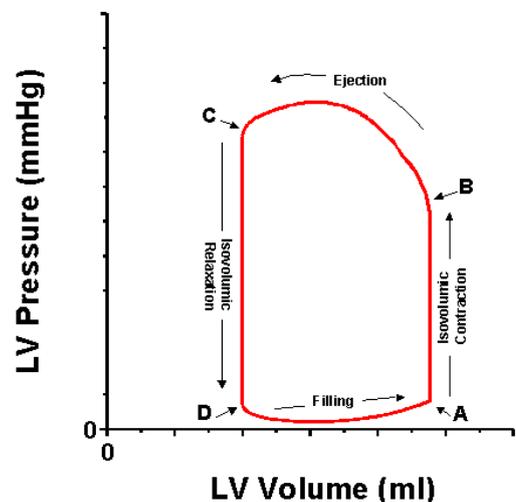
1.3.2.1. Remplissage ventriculaire:

La diastole débute avec la fermeture des valves sigmoïdes. La relaxation du ventricule gauche induit une baisse de la pression intra-ventriculaire (PIV) qui devient inférieure à la pression intra-auriculaire (PIA), provoquant l'ouverture des valves mitrale et tricuspide. Le volume intra-cavitaire indexé à la surface corporelle moyen est de 30 ml/m² pour une PIV de 0 mm Hg. Il y a passage du sang des oreillettes vers les ventricules en 3 temps:

- En protodiastole, l'entrée du sang dans le ventricule est un mécanisme actif de succion induit par la relaxation rapide du myocarde, prépondérant par rapport au gradient de pression. Le flux mitral est d'autant plus important que l'effet lusitrope est important.
- Le flux mitral ralentit car les PIA et PIV tendent vers l'équilibre amenant à la diastasis. Cette action est due au gradient de pression et à l'élasticité du myocarde durant sa relaxation passive.
- Le flux mitral réaccélère grâce à la systole auriculaire, précédant la systole ventriculaire, où un volume de sang supplémentaire est injecté dans le ventricule. Cela provoque une hausse transitoire des PIV où PIV devient supérieure à PIA induisant la fermeture des valves mitrale et tricuspide. On est en phase de télédiastole avec un volume intra-ventriculaire gauche ou Volume TéléDiastolique (VTD) de 80 ml/m² en moyenne et une Pression TéléDiastolique (PTD) de 8 mm Hg.

On remarquera sur la figure n°7 la faible augmentation de PIV pendant la phase de remplissage (*filling*), passant de 0 à 8 mm Hg pour un Volume passant de 30 à 80 ml/m², grâce aux capacités de distensibilité de la paroi cardiaque.

Figure 7. Variation de pression/volume du ventricule gauche selon les phases du cycle cardiaque



1.3.2.2. Contraction iso-volumétrique.

Les ventricules se retrouvent isolés. La contraction ventriculaire suit la contraction auriculaire de quelques centièmes de secondes. Elle provoque une compression de la cavité ventriculaire qui augmente encore la PIV sans augmentation du volume ventriculaire (partie verticale ascendante sur la figure n°6). La hausse de la PIV met un certain temps avant qu'elle ne soit supérieure à la pression aortique de 80 mm Hg pour le VG et la pression veineuse pulmonaire de 10 mm Hg pour le VD et provoque l'ouverture des valves sigmoïdes.

1.3.2.3. Ejection systolique:

L'ouverture des valves sigmoïdes entraîne l'expulsion d'un volume de sang ou volume d'éjection systolique (VES) dans les 2 circulations sanguines. Ce volume expulsé n'est qu'une partie (fraction d'éjection ou FE) du VTD. Ce VES atteint en général 50mL/m² soit environ 2/3 du VTD pour un cœur sain. Il reste un volume résiduel ou volume télésystolique (VTS) dans les ventricules, permettant de créer une réserve de sang pour augmenter plus ou moins le VES au prochain cycle.

1.3.2.4. Relaxation iso-volumétrique:

Lors de l'éjection du sang du VG dans l'aorte et du VD vers les veines pulmonaires, on observe une diminution de la PIV assez faible dans un premier temps due à la contrainte systolique ventriculaire. Une fois le VTS atteint, le ventricule se relaxe et la baisse de pression est beaucoup plus importante. A mesure que le myocarde revient à sa forme de repos (capacité d'élasticité), le ventricule se rétracte grâce à sa propriété de distensibilité, diminuant encore plus la PIV. Entre ces deux phénomènes, le volume du VG ne change quasiment pas. La PIV devient inférieure à la pression aortique et les valves sigmoïdes se ferment.

Sur la figure n°6 on illustre le caractère curvilinéaire de la pression cavitaire selon le volume du ventricule. On voit que pour un même volume, la pression varie selon:

- L'élasticité de la cavité (cf. compliance de la chambre cardiaque)
- Le degré de tension pariétale (cf. post-charge)
- Le volume du ventricule

1.3.3 Fonction et paramètres cardiaques

1.3.3.1 Fonction cardiaque

La fonction cardiaque est d'assurer un débit sanguin cardiaque normal sous un régime de pression de remplissage normale quelque soit les conditions de charge. Ces dernières sont dépendantes:

- De la **réserve de volume de remplissage** des ventricules pour la composante de pression, définie par les capacités de compliance de la chambre cardiaque. Cela traduit la capacité du cœur à accueillir un volume de sang supplémentaire, en cas de hausse du retour veineux par exemple, sans modification du débit cardiaque (Q_c) ou de la pression.
- De la **réserve de vitesse de contraction** du cœur pour assurer un VES constant sans augmenter le volume de remplissage. Le débit cardiaque est la capacité adaptative la plus importante et est sous le contrôle du système sympathique via les catécholamines.

Ces deux réserves seront les leviers principaux des mécanismes de compensation intrinsèques au cœur pour maintenir une fonction cardiaque optimale. A terme, la stimulation permanente du volume de remplissage et de la vitesse de contraction va aboutir à une hypertrophie ventriculaire délétère et à une down-régulation de la stimulation sympathique qui deviendra de moins en moins efficace, générant le contexte clinique d'IC.

1.3.3.2. Paramètres cardiaques:

(2)

Le débit cardiaque Q_c est le produit de la fréquence cardiaque F_c et du VES.

La pression P correspond au produit du Q_c et des résistances périphériques à l'expulsion/circulation du sang (RP totales).

Les trois déterminants du débit cardiaque sont:

- La pré-charge: tension de paroi ventriculaire générée en télédiastole par le volume de remplissage qui est défini par la quantité de sang injectée par le retour veineux et la volémie. Selon la loi de Franck-Starling, cette contrainte pariétale règle la force de contraction myocardique.
- La force de contraction ou inotropisme, est fonction de la qualité du myocarde. Cette force générée est indépendante des conditions de charge et est régulée par le système adrénergique.
- La post-charge: assimilable à la tension pariétale ventriculaire en systole. Elle représente l'ensemble des forces d'opposition à l'expulsion/écoulement du sang éjecté. Elle est surtout dépendante des résistances artérielles/artériolaires et de l'inertie du volume de sang à expulser.

Les valeurs de référence sont: (7)

$F_c = 60-100/\text{min}$

Index Cardiaque = $3,2-3,8 \text{ L/min/m}^2$

$Q_c = 3-4 \text{ L/min/m}^2$

FEVG = entre 40 et 50%

VES = 50 ml/m^2

PAS = 90/140 mm Hg

1.4. Principaux mécanismes extrinsèques de régulation cardio-vasculaire.

La plupart des mécanismes d'adaptation extrinsèques de la fonction cardiaque agissent sur le contrôle et le maintien de la pression artérielle systémique. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, ces mécanismes compensateurs sont interconnectés et engendrent au long terme un déséquilibre entre vasodilatateurs et vasoconstricteurs périphériques. L'évolution par poussées de l'IC correspond au moment où les vasoconstricteurs deviennent majoritaires, aboutissant à une augmentation des conditions de charge du VG contraignantes pour le cœur, qui doit s'adapter face à ce contrôle neuro-hormonal toxique, créant ainsi un cercle vicieux. Ces systèmes hormonaux sont des cibles importantes dans la prise en charge médicamenteuse pour tenter de rétablir l'équilibre neuro-hormonal.

1.4.1. Stimulation rapide par le système sympathique:

(2)

Les barorécepteurs carotidiens et aortiques détectent les baisses de pression artérielle. Cela active de manière très précoce (actif même au stade asymptotique des troubles du VG) le système sympathique qui libère de la Noradrénaline (NA) agissant sur deux types de récepteurs:

- Récepteurs bêta 1:
 - effet chronotrope et inotrope positif et vasodilatation artériolaire (notamment coronarienne) => action cardiaque directe
 - stimulation de l'appareil juxta-glomérulaire qui augmente la sécrétion de rénine et stimule le SRAA => action cardiaque indirecte
- Récepteurs bêta 2: répartition très variée dont les principaux sites sont
 - vasculaire: vasodilatation périphérique
 - pulmonaire: broncho dilatation
 - muscles et pancréas: effet hyperglycémiant par stimulation de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse hépatique

- Récepteurs alpha: vasoconstriction importante sur le tissu cutané, musculaire et rénal pour valoriser la perfusion des organes nobles tels que le cerveau ou le cœur.

A long terme, cette stimulation permanente, induit plusieurs effets:

- Baisse de la perfusion rénale: rétention hydrosodée et hausse de la post-charge
- Baisse de la perfusion musculaire à l'origine d'un essoufflement en cas d'efforts
- Perte de la capacité d'adaptation par inactivation du système bêta-ARK et Down-régulation du système sympathique par internalisation des récepteurs bêta.
- Hausse des taux intracellulaires d'ions Ca^{2+} à l'origine de troubles du rythme
- Besoin accru en O_2 par le myocarde le prédisposant à des accidents ischémiques

L'usage thérapeutique des bêtabloquants est important à ce niveau pour limiter la stimulation permanente et rétablir la disponibilité du levier d'adaptation.

1.4.2. Système Rénine Angiotensine Aldostérone

(7)

L'activation du Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA) intervient sur une régulation moins précoce que le système sympathique, mais à des effets plus importants au long terme. Il repose sur l'action de deux molécules principales, l'angiotensine 2 (AT2) et l'aldostérone.

Ce système hormonal se distingue par l'existence d'un SRAA circulant et d'un SRAA tissulaire:

- SRAA circulant s'active (notamment lors des évolutions par poussées de l'IC) lors d'une baisse de perfusion de l'artère afférente du glomérule. Il va exercer plusieurs actions comme la stimulation du système sympathique, la hausse de l'activité rénine circulante et des autres systèmes hormonaux pour augmenter la volémie et rétablir le débit sanguin rénal.

- SRAA tissulaire agit sur des périodes plus longues pour réguler le tonus musculaire et notamment cardiaque et rénal via le remodelage myocardique et vasculaire.

1.4.2.1. Action de l'angiotensine 2

L'angiotensinogène est synthétisé par le foie, et est bio transformé en angiotensine 1 (AT1) par action de la rénine majoritairement et la cathepsine. La rénine est une enzyme circulante synthétisée par l'appareil juxta-glomérulaire rénal. Sa sécrétion est stimulée par la baisse de la pression sanguine au niveau de l'artère rénale afférente détectée par des barorécepteurs artériolaires et également par activation du système sympathique par des récepteurs bêta 1. L'AT1 est transformé en AT2 par action de l'enzyme de conversion. L'AT2 peut interagir avec 2 RCPG: récepteur AT1 couplé à une adénylate cyclase et récepteur AT2 couplé à des phospholipases A2, C ou D selon la distribution tissulaire (qui est très large, expliquant les effets parfois opposés). En général on observe:

- Stimulation du récepteur AT1: effet vasoconstricteur périphérique et stimulation de la synthèse d'aldostérone et catécholamines => cible des ARA2 et IEC
- Stimulation du récepteur AT2: effet vasodilatateur périphérique et natriurétique

Remarque: il y a un fort intérêt thérapeutique à l'usage des inhibiteurs de la rénine mais ils ont été retirés du marché en France en 2017 en raison d'effets indésirables tels que des diarrhées très importantes et des accidents cardiovasculaires fréquents (AVC, hypotension, complications rénales).

1.4.2.2. Action de l'aldostérone

(8)

Synthétisée par les corticosurrénales et in situ dans certains organes, elle augmente la réabsorption du Na⁺ et l'élimination du K⁺. De plus, elle possède un rôle endocrine dans l'inflammation vasculaire, l'hypertrophie ventriculaire et vasculaire et le phénomène de fibrose interstitielle myocardique. Elle est une cible importante des

médicaments anti-aldostérone pour limiter la toxicité neuro-hormonale de remodelage tissulaire sur le myocarde.

Sa synthèse est activée par le système sympathique et l'interaction de l'angiotensine 2 sur son récepteur AT1 et est inhibée par le système parasympathique.

1.4.3. Système arginine-vasopressine:

(9)

La vasopressine ou hormone antidiurétique (ADH) est une hormone synthétisée par l'hypothalamus possédant 2 principaux récepteurs V1 et V2:

- V1 est un RCPG couplé à une phospholipase C => voie des Inositol Triphosphate (IP3) et hausse du calcium intracellulaire = effet de vasoconstriction périphérique
- V2 est un RCPG couplé à une adénylate cyclase qui stimule l'expression d'aquaporine au niveau du tube collecteur = effet antidiurétique

On notera également des effets de stimulation de la sécrétion d'aldostérone et de libération de facteurs de coagulation endothéliaux.

Sa sécrétion est stimulée par l'action de l'angiotensine et le déclenchement des barorécepteurs. Elle participe à l'apparition très tardive d'une hyponatrémie de dilution gravidique chez l'insuffisant cardiaque sévère. Une hausse du taux d'ADH est un facteur pronostic très défavorable. Des antagonistes des récepteurs V2 spécifiques sont à l'étude.

1.4.4. Endothéline

C'est un puissant vasoconstricteur artériel et de la microcirculation d'action paracrine sécrété par les cellules endothéliales exclusivement lorsque des hypoxies sont détectées. Son taux est très augmenté dans le cadre des IC chroniques.

1.4.5. Autres vasodilatateurs:

1.4.5.1. Peptides cardiaques natriurétiques: ANF et BNP

(10)

L'Atrial Natriuretic Factor et le Brain Natriurétique Peptide sont deux molécules synthétisées par le cœur.

ANF: synthétisé par les oreillettes (et par les ventricules en cas d'IC) en phase de stimulation aiguë sous forme d'un pro-peptide Pro-ANF.

BNP: synthétisé par les ventricules de manière très faible dans un cœur sain, il voit sa sécrétion exploser au sein d'un ventricule dilaté. Il est issu du clivage d'un pro-peptide proBNP en NT-proBNP inactif et BNP actif.

Ils entraînent une vasodilatation et un effet natriurétique modéré, ainsi que l'inhibition du SRAA, via l'interaction avec un récepteur RCPG couplé à une Gq, le NPR-A.

Ils sont dégradés par trois mécanismes:

- Internalisation par un récepteur NPR-C
- Lyse par endopeptidase neutre (ou néprilysine) des cellules endothéliales
- Elimination rénale (seule voie d'élimination pour le NT-proBNP)

La détermination dans le sang du taux l'ANF permet d'identifier des IC par surcharge de l'oreillette (notamment en cas de sténose mitrale), mais est peu utile en regard du dosage du BNP, aujourd'hui réalisé en routine et qui possède une forte valeur diagnostique.

=> Voir partie 2.5.4.2 pour plus d'informations

1.4.5.2. Monoxyde d'azote:

Le monoxyde d'azote (NO) est sécrété par les cellules endothéliales via le complexe Ca^{2+} /Calmoduline en réponse à la stimulation par l'Ach ou l'histamine. Il agit par diffusion dans les cellules musculaires voisines et active une guanylate cyclase qui augmente le taux de GMPc et active une Protéine kinase G. Celle-ci phosphoryle (sur

un substrat proche de celui de la PKA) les pompes à Ca^{2+} et permet la sortie du Ca^{2+} de la cellule. Cela entraîne une relaxation des muscles lisses, notamment vasculaires, à l'origine d'une vasodilatation.

1.4.5.3. Prostaglandines:

Les dérivés eicosanoïdes tels que la prostaglandine E2 et I2 ont des effets vasodilatateurs en agissant sur les canaux sodiques du tube collecteur qu'ils inhibent. Il convient donc de faire attention à la prise d'AINS qui inhibent la synthèse de ces prostaglandines et diminue le flux sanguin rénal. C'est un des facteurs de décompensation de l'IC sur lequel le pharmacien d'officine peut agir au plus près.

PARTIE 2: PHYSIOPATHOLOGIE ET DIAGNOSTIC DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

2.1. Définition de l'insuffisance cardiaque.

L'insuffisance cardiaque est un syndrome. Elle est définie comme l'incapacité du cœur à assurer un débit sanguin suffisant pour couvrir les besoins hémodynamiques du corps. Il y a un certain nombre de mécanismes d'adaptation intrinsèques et extrinsèques au cœur qui se mettent en place pour compenser cette incapacité mais ceux ci ont leurs limites.

2.2. Nosologie

On définit plusieurs "types" d'Insuffisance cardiaque:

- IC chronique (ICC) est une situation stable où le patient est asymptomatique ou présente une dyspnée d'effort
- IC aiguë (ICA) est une situation d'urgence où on verra l'apparition brutale de signes d'IC graves (OAP, choc cardiogénique...)
- IC gauche (ICG) présente un tableau clinique de signes pulmonaires (dyspnée, toux...)
- IC droite (ICD) présente un tableau clinique de signes congestifs veineux (reflux hépato-jugulaire, œdèmes de membres inférieurs...)
- On parlera d'IC globale si on note la présence de signes congestifs veineux et pulmonaires
- IC systolique (ICS) en cas d'altération ou de réduction de la FEVG
- IC "diastolique" (IC-FEP) en cas de FEVG préservée $\geq 40\%$

Pour l'European Society of Cardiology, on estime **qu'une FEVG normale est supérieure à 50%**. Depuis 2016, on a constaté que le nombre de patient souffrant d'ICFEP représente entre 30 et 40% des patients atteints d'IC. Cette part énorme a entraîné une tendance chez les sociétés savantes européennes en cardiologie à la création d'un nouveau groupe de classification dit "des patients à fraction d'éjection intermédiaire" (FEVG comprise entre 40 et 50%) mais dont la prise en charge est sensiblement identique à celle des patients atteint d'ICFEP: c'est-à-dire sans traitement améliorant la morbidité et la mortalité, en dehors du traitement étiologique et du traitement symptomatique. Pour la suite de l'exposé, nous ne tiendrons pas compte de ce troisième groupe qui n'ajoute rien à la présentation des stratégies thérapeutiques déjà bien établies et regrouperont dans la population des ICFEP tout patient avec une FEVG > 40%. (25)

Cela nous ramène donc aux recommandations HAS de 2012 qui considère que tout patient atteint d'une IC systolique, ou à fraction d'éjection altérée, possède une FEVG \leq 40%.

2.3. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque.

2.3.1. Défaillance de la fonction systolique

Une atteinte primaire du myocarde est à l'origine d'une diminution de la force de contraction systolique et donc du volume de sang éjecté (baisse de la FEVG). En compensation, il s'installe une dilatation ventriculaire (augmentation de volume) afin d'augmenter la pré-charge et donc stimuler la force de contraction du myocarde.

Dans le cas d'une IC chronique, la dilatation est progressive et peut être très importante, pouvant compenser la baisse du Qc pendant longtemps. Cependant, plus la dilatation est importante:

- Plus la réserve de volume est faible: donc il y a une importante baisse des capacités d'adaptation du cœur aux conditions de charge, notamment lors des variations rapides de pression artérielle ou des hausses du retour veineux

(pendant l'effort) => les PIV deviennent trop importantes, supérieures aux pressions capillaires, à l'origine des signes congestifs pulmonaires.

- La dilatation myocardique augmente les besoins cardiaques en O₂ alors que l'apport peut être limité par la baisse du Qc, à l'origine d'une dyspnée. De plus, on notera une hausse du risque ischémique.
- Le VTS est augmenté en fin de contraction, donc à l'origine d'une hausse de la post-charge. Pour compenser, on observe une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). Elle correspond à une hausse de l'épaisseur de la paroi ventriculaire, comme indiquée par la Loi de Laplace:

$$\text{Tension pariétale} = \frac{\text{post - charge} \times \text{diamètre VG}}{2 \times \text{épaisseur paroi}}$$

A terme, ce mécanisme altère la fonction diastolique par une perte de compliance. Donc dans toute ICS il y a un trouble diastolique associé.

2.3.2. Défaillance de la fonction diastolique

La fonction de remplissage est corrélée à la qualité et à la vitesse de la relaxation du myocarde pendant la diastole. On notera deux types d'altération:

- Atteinte primitive (type nécrotique, toxique...) de la structure de la paroi myocardique diminuant sa compliance.
- Atteinte secondaire à une gêne au remplissage comme dans le cas d'une HVG ou d'une cardiopathie hypertensive...

Cela aboutit à une hausse des pressions en amont des ventricules à l'origine des signes congestifs. A un certain stade, l'élévation des pressions est telle que le remplissage est interrompu avant son terme. Les ICD peuvent être "pures" et présenter une FEVG préservée ou être "associées" à une ICS.

Les mécanismes compensateurs ont une grande part de responsabilité dans l'augmentation des pressions de remplissages, et la création à long terme d'un contexte hémodynamique d'IC.

2.3.3. Interaction coeur droit et coeur gauche

Il est important de rappeler qu'il y a interconnexion entre les deux ventricules et qu'une modification de pression ou de volume de l'un affecte l'autre car ils sont contenus dans un espace virtuel clos délimité par le péricarde. En effet, le septum inter-ventriculaire (SIV) qui les sépare est censé se bomber à l'intérieur du VD durant la systole du VG. Mais si la pré-charge du VD est augmentée, le SIV se déplace dans le VG et diminue donc le volume de remplissage et donc l'éjection de celui-ci. En conséquence, la perfusion coronarienne et la fonction cardiaque du VD diminuent.

Ainsi, une atteinte primitive du cœur gauche ou droit aboutira à long terme à une atteinte globale.

2.3.4. Physiopathologie des signes cliniques

La baisse du Qc va être à l'origine des signes généraux tels que l'asthénie, la fatigue musculaire, hypotension...

La genèse des signes cliniques est secondaire à l'augmentation des pressions en amont du/des ventricules dysfonctionnels. Ainsi:

- La hausse de la PTD en amont du cœur gauche explique l'apparition d'une dyspnée d'effort au début pouvant être présente au repos dans les cas graves. Si ces pressions sont supérieures aux pressions intra-capillaires pulmonaires, on observera des œdèmes pulmonaires.
- Les hausses de pressions en amont du cœur droit entraînent l'apparition d'une hépatomégalie avec reflux hépato-jugulaire, visible par une turgescence jugulaire, des troubles hépatiques tels qu'une cholestase, cytolysse et/ou cirrhose, et même

un tableau d'anasarque (œdème généralisé) avec des ascites présentant ou non un épanchement pleural.

2.4 Etiologies

(11)

Il est essentiel dans la prise en charge de l'IC de déterminer la cause première pour la traiter également. Les cardiopathies peuvent évoluer vers une ICG et les atteintes systoliques sont le plus souvent associées à des anomalies diastoliques, mais pas l'inverse. Les quatre premières étiologies sont les causes les plus fréquentes.

2.4.1. Insuffisance Cardiaque Gauche à fraction d'éjection altérée

- Cardiopathies ischémiques: IDM ou altération ischémique progressive qui modifie le remodelage myocardique.
- Valvulopathies: les insuffisances aortiques et mitrales sont à l'origine d'une surcharge de volume alors que le rétrécissement aortique est à l'origine d'une surcharge de pression.
- HTA: augmentation des résistances périphériques à l'origine d'une hypertrophie ventriculaire compensatrice
- Cardiomyopathies dilatées (CMD): parmi les nombreuses origines possibles de CMD, on met en avant surtout les origines toxiques telles que l'alcool ou les imprégnations aux anthracyclines.
- Cardiomyopathies hypertrophiques
- Troubles du rythme
- Cardiopathies congénitales
- IC à débit élevé: hyperthyroïdie, maladie de Paget. Evolution fréquente vers IC à bas débit

2.4.2. Insuffisance Cardiaque Gauche à fraction d'éjection préservée

- Cardiopathies ischémiques: atteintes diastoliques précèdent le plus souvent une atteinte systolique
- HTA: responsable d'une HVG peuvent évoluer en CMD
- Cardiomyopathies hypertrophiques: peuvent évoluer en CMD
- Cardiomyopathies restrictives: amylose, hémochromatose
- Péricardite constrictive

2.4.3. Insuffisance Cardiaque Droite

- ICD liée à une cardiopathie gauche: voir plus haut
- ICD liée à un cœur pulmonaire chronique: pathologies pulmonaires chroniques (BPCO, asthme ancien, HTAP primaire ou secondaire, fibrose...), ou post-embolique
- ICD avec un tableau de cœur pulmonaire aigu: tamponnade, asthme aigu, embolie, pneumothorax, syndrome de détresse respiratoire aigu
- IDM du ventricule droit
- Atteintes valvulaires droites: atteinte tricuspide lors d'endocardite ou rétrécissement valvulaires lors de cardiopathies rhumatismales
- Cardiopathies congénitales: notamment alors d'une communication inter-auriculaire
- Péricardite constrictive
- Autres: tumeurs cardiaques, dysplasie arythmogène du ventricule droit, endocardite...

2.5. Symptomatologie clinique et bilan initial:

(11, 12)

2.5.1. Insuffisance cardiaque gauche:

2.5.1.1. Symptômes:

Le principal signe fonctionnel est la **dyspnée** qui peut être de plusieurs types:

- Dyspnée de décubitus (ou orthopnée): le patient est soulagé en position demi-assise
- Dyspnée paroxystique ou de crise en cas d'OAP
- Dyspnée d'effort que l'on évalue par la classification NYHA (*New York Heart Association*):
 - o Stade I: Absence de dyspnée et aucune incidence sur l'activité quotidienne
 - o Stade II: Dyspnée présente en cas d'effort important avec une faible limitation de l'activité quotidienne
 - o Stade III: Dyspnée importante présente en cas d'effort minime avec une forte limitation de l'activité quotidienne
 - o Stade IV: Dyspnée grave présente en permanence (même au repos) rendant impossible l'exécution des activités quotidiennes

L'European Society of Cardiology (ESC) a élaboré une deuxième classification complémentaire pour identifier 4 stades de la pathologie:

- Stade A: patient à haut risque mais sans troubles structurels et symptômes
- Stade B: patient avec troubles structurels cardiaques mais asymptomatique
- Stade C: patient souffrant de maladie cardiaque avec antécédents ou symptômes actuels d'IC

- Stade D: patient souffrant d'IC réfractaire nécessitant une approche spécialisée

Les stades A et B ne correspondent pas à de l'IC mais aident à identifier les patients à risque.

Les autres symptômes évocateurs sont:

- Toux et/ou hémoptysie
- Potentielle polypnée associée
- Asthénie et fatigabilité musculaire
- Prise de poids
- Œdèmes des membres inférieurs

Le bilan médical initial recherchera également tous les symptômes associés non évocateurs de l'IC, notamment chez la personne âgée, comme: troubles digestifs, insuffisances rénale et hépatique, ralentissement psychomoteur, troubles du comportement, perte d'autonomie, chutes...

2.5.1.2. Signes cliniques associés:

- L'auscultation révèle des bruits cardiaques anormaux:
 - galop protodiastolique: preuve d'une hausse de la PTD dans le VG
 - galop pré systolique: preuve d'un trouble de la relaxation
 - souffle holodiastolique: en cas d'insuffisance mitrale associée
 - éclat du deuxième bruit: en cas d'HTAP
- Bruits pulmonaires: crépitants et sibilants, murmure vésiculaire diminué en cas d'épanchement pleural
- Tachycardie constante

2.5.2. Insuffisance cardiaque droite

2.5.2.1. Symptômes:

- Dyspnée d'effort (à évaluer aussi selon NYHA)
- Œdèmes des membres inférieurs prenant le godet (très fréquent chez patient alité)
- Hépatalgie d'effort et sentiment de pesanteur au niveau de l'hypocondre droit

2.5.2.2. Signes cliniques associés:

- L'auscultation cardiaque peut révéler:
 - o tachycardie constante
 - o galop tricuspide
 - o signe de Carvalho: souffle holosystolique majoré par l'inspiration profonde (car augmente le retour veineux) en cas d'insuffisance tricuspide associée
 - o éclat du deuxième bruit en cas d'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP)
- Signes congestifs de l'ICD:
 - o turgescence des veines jugulaires avec reflux hépato-jugulaire
 - o tableau d'anasarque et notamment présence d'oligurie à un stade tardif
- Signe de Harzer: la dilatation du ventricule droit permet la palpation de battements cardiaques dans la région costo-xiphoidien

La corrélation entre l'association de la clinique, les symptômes et l'identification du type d'insuffisance cardiaque, sans compter l'exclusion des autres diagnostics

différentiels et le chevauchement potentiel de plusieurs types d'IC, est très difficile. C'est pour cela qu'on parle de tableau d'IC.

Selon l'ESC, le diagnostic d'IC est confirmé quand on a :

- Un bilan médical initial avec signes cliniques évocateur de la pathologie
- Une preuve objective de dysfonctionnement cardiaque au repos
- Facultatif: une réponse valable au traitement

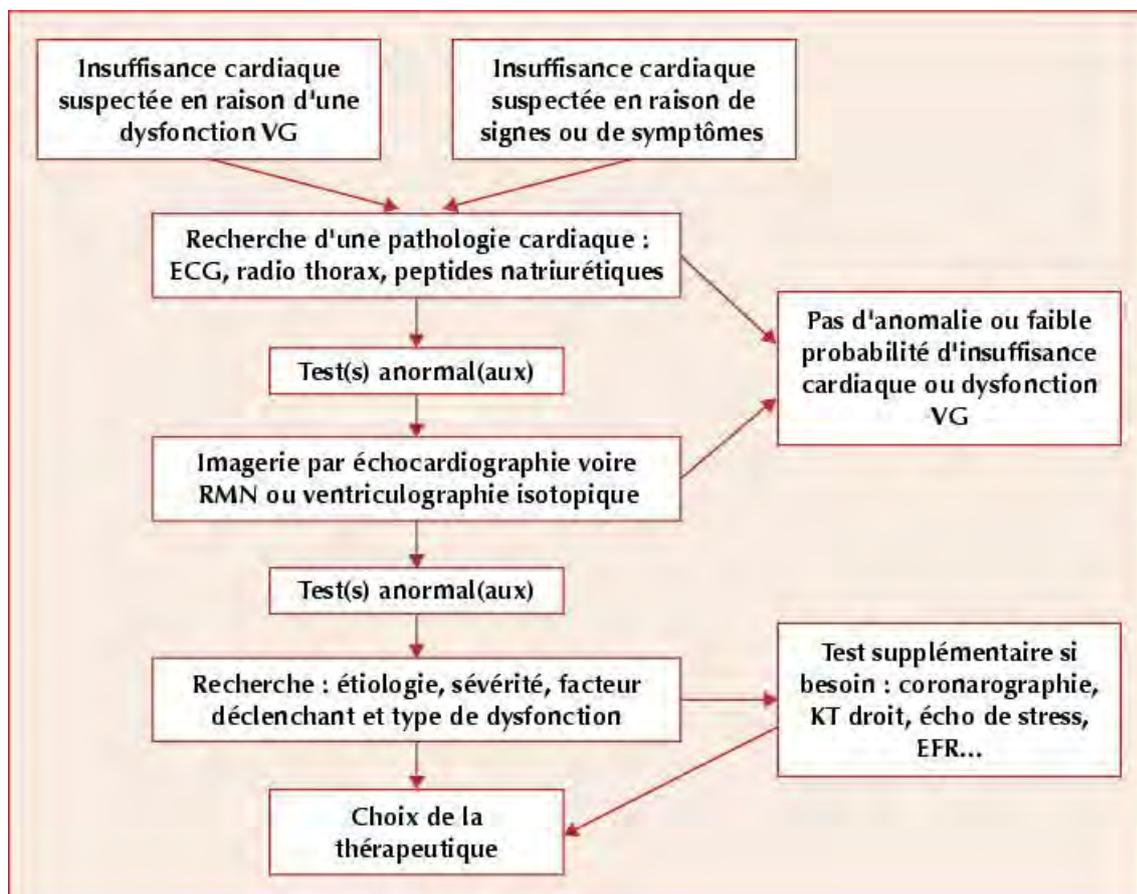


Figure 8. Algorithme pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque ou de la dysfonction ventriculaire gauche

L'outil de classification de Framingham est très utile dans le diagnostic de l'ICC (annexe 1), notamment en cas de clinique atypique.

2.5.3. Imagerie médicale

2.5.3.1. Electrocardiogramme (ECG)

Cet examen est à réaliser le plus précocement possible, notamment par le médecin traitant quand cela est possible. Il possède un intérêt diagnostique évident (car jamais normal en cas d'atteinte ventriculaire gauche) et un intérêt étiologique. Il permet d'identifier un grand nombre de pathologies associées valvulaires, des séquelles ischémiques en cas d'IDM récent ou ancien, et des troubles du rythme, notamment en cas de fibrillation auriculaire, de tachycardie ventriculaire ou bloc de branche.

Il est donc indispensable de le réaliser dans la recherche étiologique de l'IC et des co-morbidités associées, car il va orienter toute la stratégie thérapeutique initiale et va permettre le suivi et l'évolution de la prise en charge du patient.

2.5.3.2. Echographie trans-thoracique (ETT):

Examen de référence dans le diagnostic de l'IC, il apporte la preuve formelle et objective de dysfonctionnement cardiaque au repos. Il permet la mesure de plusieurs paramètres biologiques et de définir le type d'IC:

- Estimation de la FEVG pour l'IVG
- Estimation de la fonction systolique grâce à la mesure du flux mitral ou du retour veineux pulmonaire
- Observation des troubles de la relaxation
- Mesure précise du débit cardiaque

De plus, il permet d'orienter le diagnostic étiologique et de le confirmer par la recherche d'anomalies valvulaires, cardiomyopathiques dilatées, péricardiques... tout en recherchant les complications comme les thrombus intra-cavitaire, l'HTAP...

Enfin, il permet le suivi de la prise en charge thérapeutique selon l'évolution de la FEVG, de la taille des ventricules et de l'écoulement sanguin à travers les valves.

2.5.3.3. Radiographie thoracique

Elle permet de mettre en évidence l'hypertrophie ventriculaire, de mesurer l'index cardiothoracique (normal <0,5) et d'identifier des signes congestifs associés pulmonaires (œdèmes, épanchements...).

Elle possède surtout un intérêt étiologique en identifiant la cause de ces signes congestifs et d'éliminer, ou pas, une origine primitive pulmonaire, permettant un diagnostic différentiel, notamment pour la dyspnée.

2.5.3.4. IRM myocardique

Cet examen est très largement utilisé car possède deux intérêts majeurs:

- Etiologique: dépistage des signes de myocardites, d'amylose ou de micro infarctus
- Pronostique: mesure de la FEVG, dépistage de plaques de fibrose qui sont corrélées à l'apparition de troubles du rythme ventriculaire

2.5.3.5. Coronarographie

Une exploration coronarographique est réalisée de manière quasi systématique chez les patients de plus de 50 ans, car les troubles ischémiques coronariens sont la première cause d'IC.

L'avantage indéniable de cette technique est de pouvoir agir immédiatement sur un problème vasculaire détecté sur l'instant. Son impact préventif et curatif est très important.

2.5.4. Examens biologiques

2.5.4.1. Bilan sanguin initial:

- Ionogramme: dosage natrémie et kaliémie (hyponatrémie fréquente)
- NFS complète: recherche d'une anémie qui est un facteur de gravité, et dépistage de l'alcoolisme dans les CMD grâce à la mesure du Volume Globulaire Moyen (VGM)
- Bilan rénal: clairance de la créatinine, estimation du DFG, dosage de l'urée car une insuffisance rénale fonctionnelle est fréquente en cas d'IC
- Bilan hépatique: dosage ALAT et ASAT, γ -GT pour dépister un foie cardiaque (regroupant une nécrose hépatocytaire et une congestion hépatique), une cholestase, une insuffisance hépatique dans les cas sévères d'IC, un alcoolisme...
- Bilan martial: dosage fer et transferrine sanguins pour dépister une hémochromatose
- Bilan thyroïdien: dosage T4 et TSH
- Examens complémentaires:
 - Dosages protéines: recherche de dénutrition (car facteur de risque)
 - Dosage CRP: marqueur de l'inflammation pour recherche myocardite
 - Bilan lipidique et glycémie (+ Hémoglobine glyquée si patient coronarien)
 - Sérologie VIH 1 et 2 si patient jeune
 - Bandelette urinaire pour rechercher glycosurie et protéinurie
 - Autres dosages si carences quelconques, autres sérologies...
- Marqueurs cardiaques: voir chapitre suivant

2.5.4.2. Marqueurs cardiaques

(13)

Il existe plusieurs marqueurs cardiaques utilisés depuis longtemps en France:

- | | |
|--------------|--------------------|
| - ASAT | - CK-MB |
| - LDH | - Troponines |
| - CPK Totale | - CRP |
| - Myoglobine | - BNP et NT-proBNP |

L'ASAT, LDH et CPK sont des enzymes intracellulaires présentes dans de multiples organes, notamment le muscle cardiaque. En cas de cytololyse, induite par exemple durant un IDM, leur concentration va augmenter dans le sang. D'où leur intérêt dans le diagnostic de cet évènement ischémique mais pas dans le cadre d'une IC car trop peu spécifique.

La myoglobine est une protéine intracellulaire des muscles striés (myocarde et muscles squelettiques). Malgré une faible spécificité, elle possède une cinétique très rapide faisant d'elle le marqueur le plus précoce de l'IDM et sa forte VPN permet une exclusion du diagnostic en cas de valeur faible. Ce marqueur est très utilisé dans le diagnostic des récives d'IDM et en suivi de reperfusion après traitement thrombolytique. Il est souvent couplé au dosage de la Troponine.

La CK-MB est un isomère de la Créatine Kinase très présente au niveau cardiaque, mais non spécifique. Le dosage le plus utilisé est celui de la CK-MB massique qui permet un diagnostic précoce de l'IDM, de sa taille et du degré d'extension.

La Troponine est une famille de protéines structurelles des myocytes. Son dosage fait partie de la démarche de référence pour le diagnostic des accidents ischémiques cardiaques, notamment grâce à leur cinétique bien connue. Elle n'est pas recommandée dans le diagnostic, pronostic ou le suivi de l'IC.

La CRP est une protéine du mécanisme d'inflammation synthétisée surtout par le foie. C'est un marqueur pronostic utilisé dans les coronaropathies.

Le BNP et le NT-proBNP sont des peptides natriurétiques synthétisés par les cardiomyocytes. Malheureusement ils sont peu spécifiques et beaucoup de contextes pathologiques modifient leurs valeurs. En général, une hausse du taux de BNP traduit une surcharge hydrique et une HTA, retrouvées dans une IC, car ils sont le reflet des pressions de remplissage ventriculaire et d'anomalie structurelle cardiaque.

Leur concentration augmente physiologiquement avec l'âge et à tranche d'âge égale on observe un sex-ratio femme > homme. Les autres facteurs qui les influencent sont le poids corporel et la fonction rénale.

Une méta-analyse de la documentation scientifique européenne publiée en 2010 par la HAS (13) a permis de définir les principaux intérêts de dosage des peptides natriurétiques:

- Utile en ambulatoire grâce à sa forte VPN mais toujours corrélé à la clinique, et notamment en cas d'une symptomatologie atypique
- Utile pour prévenir une décompensation si suspicion clinique atypique. Dans ce cas on exclura le diagnostic si [BNP] < 100 pg/ml et/ou [NT-proBNP] < 300 pg/ml
- Utile dans le suivi thérapeutique pour:
 - Identifier les patients à risque ne répondant pas au traitement
 - Adapter le dosage des diurétiques en traitement de fond chez les patients de moins de 75 ans (réduction de 30% du risque de mortalité toute cause par rapport aux autres stratégies)
- Pas d'indication dans la stratification du risque ni le dépistage d'insuffisance cardiaque latente
- Inutile chez les patients asymptomatiques

Quelques recommandations ont également été précisées:

- Le dosage doit toujours être effectué sur la même protéine pour un patient donné, et pour le dosage du BNP toujours par le même laboratoire (car utilisation possible de différents anticorps pour ce dosage). Le choix dépendra du contexte :
 - ambulatoire: plutôt NT-proBNP car très reproductible et par sa forte stabilité a un intérêt plus marqué dans l'IC chronique
 - hospitalier: BNP possède seul l'activité hormonale et une demi-vie courte. Il a un intérêt plus marqué dans l'IC aiguë.

Le rapport définit des performances diagnostiques et pronostiques similaires entre les deux facteurs natriurétiques.

- Les dosages répétés chez les patients stables sous traitement n'ont pas d'intérêt autre que celui d'établir une valeur de référence personnalisée. Celle-ci permettra de diagnostiquer de manière précoce une décompensation par une élévation de plus de 50% du taux

Une étude publiée en 2013 par une équipe de l'Hôpital Purpan de Toulouse (14) apporte quelques mentions supplémentaires:

- La corrélation entre l'augmentation des taux et le poids corporel n'est pas parallèle. L'interprétation des résultats devra toujours concilier les dosages et la clinique établie par le médecin.
- Pour le suivi thérapeutique, il donne les échéances de dosage du peptide selon la clinique, toujours associé au dosage du Na^+ , K^+ et de la créatinémie:
 - NYHA III / IV => dosage tous les 3 mois
 - NYHA II => dosage tous les 6 mois
 - Décompensation => dosage mensuel

Les valeurs de référence sont données par l'HAS en 2014:

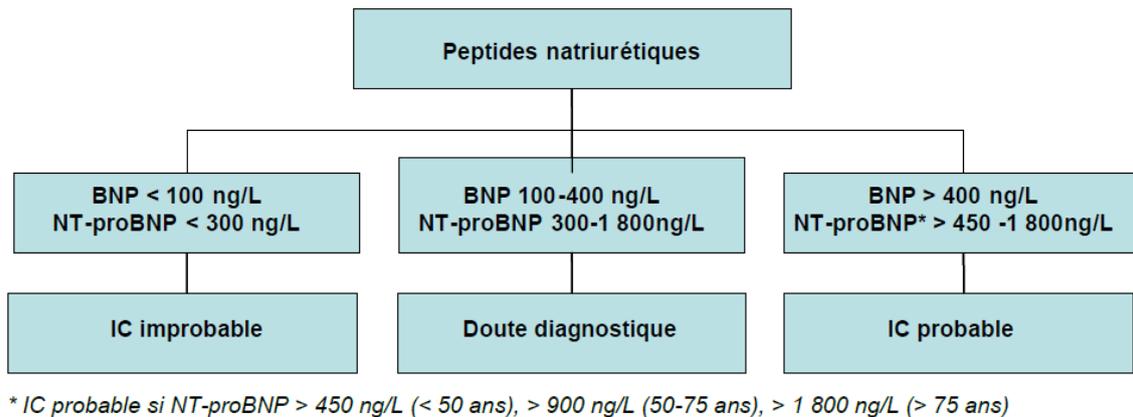


Figure 9. Valeurs BNP et NT-proBNP de référence

2.5.5. Recherche des facteurs aggravants

2.5.5.1. Holter-ECG et Holter tensionnel

L'Holter-ECG est un enregistrement de 24 h de l'ECG. Il recherche les troubles du rythme cardiaque paroxystiques pouvant être à l'origine d'une décompensation comme une FA, tachysystolie auriculaire ou flutter. La découverte d'extrasystole ventriculaire ou de tachycardie ventriculaire soutenue est une indication à l'implantation d'un défibrillateur.

L'Holter-tensionnel est un enregistrement de 24h de la tension artérielle qui permet le suivi d'une IC d'origine hypertensive avec une HTA mal contrôlée.

2.5.5.2. Oxymétrie nocturne

La recherche d'un Syndrome d'Apnée du Sommeil (SAS) est réalisée car il y a une association très fréquente entre SAS et IC. L'hypoxie engendrée par les apnées aggrave l'IC. L'usage de la ventilation nocturne à pression négative peut être utile.

Pourtant depuis 2016, la prise en charge du SAS d'origine centrale prédominante n'est plus recommandée par l'ESC (23).

2.5.5.3. EFR

L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) est importante pour identifier l'origine de la dyspnée chez des patients poly-pathologiques, notamment quand l'IC est associée à une BPCO. Celle-ci est d'ailleurs très fréquente chez les patients souffrant d'une pathologie cardiaque ischémique.

2.5.5.4. Test d'effort et mesure de la VO₂ max

Le test d'effort est réalisé quasiment de manière systématique dans le diagnostic initial de l'IC, son suivi et en bilan pré-chirurgical. Il permet de définir la gêne fonctionnelle ressentie. On effectue:

- La mesure de la durée totale de l'effort
- La mesure du débit d'O₂ maximal utilisé par le corps en un temps donné (ou VO₂ max) qui explore à la fonction de pompe cardiaque et la fonction d'adaptation périphérique. Elle possède une très bonne valeur pronostique.

On peut aussi effectuer un test de marche de 6 min régulièrement.

2.5.6. Autres examens

2.5.6.1. Biopsies

Elle est rarement effectuée et a pour but d'identifier l'origine infectieuse en cas d'une myocardite. Elle permet aussi le diagnostic d'amylose si elle revient négative.

2.5.6.2. Enquête génétique

Uniquement en cas de cardiomyopathie dilatée ou hypertrophique chez le patient jeune, avec ou sans antécédent familiaux

2.5.6.3. Exploration hémodynamique

Cet examen, connu aussi sous le nom de cathétérisme cardiaque, correspond à l'introduction dans les cavités cardiaques d'une sonde opaque aux rayons X. On peut ainsi réaliser diverses mesures de pression, injecter des produits de contraste, prélever du sang... Elle va permettre d'identifier plusieurs anomalies de pressions au sein des différents ventricules, capillaires et artères pulmonaires. Cela permet de mesurer la plupart des constantes biologiques cardiaques du patient (PTD, HTAP, FEVG, volume ventriculaire...). Elle est réalisée systématiquement chez les patients inscrits sur la liste des attentes de transplantation cardiaque, et est très peu utilisée chez le patient insuffisant cardiaque stabilisé. Une bonne part de ses indications est commune à la coronarographie, qui sera donc privilégié.

2.6. Evolution et pronostic

2.6.1 Evolution

(11)

2.6.1.1 Insuffisance cardiaque gauche

La fonction cardiaque va se dégrader peu à peu par poussées évolutives. Les signes fonctionnels peuvent s'améliorer, voire disparaître complètement si le traitement est optimisé et bien suivi, pendant un temps.

Le stade ultime correspond à l'IC globale de pronostic sombre avec une mortalité de 50% à 4 ans.

2.6.1.2 Insuffisance cardiaque droite

La pathologie va évoluer progressivement avec une majoration des signes congestifs qui vont de plus en plus résister aux traitements. En général, le tableau d'ICD va évoluer vers une ICG et arriver à terme à une IC globale. On notera un très fort risque de mort subite en cas de HTAP primitive dont la survie médiane est d'environ 2 ans.

2.6.2 Co-morbidités

(12)

La prise en charge précoce de ces troubles permet une amélioration notable des signes fonctionnels associés, et diminue le risque de décompensation:

- Facteurs de risque cardiovasculaire:
- Diabète
- Tabagisme
- Surpoids
- Anomalie du bilan lipidique
- Dénutrition
- Insuffisance rénale (avis spécialisé si DFG < 30ml/min/1.73m²)
- Syndrome d'Apnées du Sommeil (SAS)
- Anémie: selon les dernières recommandations de la ESC en 2016, la prise en charge de la carence martiale même sans anémie est prioritaire, notamment par injection IV de fer (23).
- Insuffisance respiratoire et/ou BPCO
- Etat dépressif
- Altération des fonctions cognitives
- Handicap moteur

2.6.3 Facteurs de décompensations

| Hygiène de vie | Pathologies cardiaques | Pathologies extracardiaques | Toxicité et iatrogénie |
|--|--|--|-----------------------------|
| - Ecart au régime sans sel - Arrêt de prise du traitement | - Troubles du rythme | | - AINS |
| | - Troubles de la conduction | - Hausse du débit cardiaque (fièvre, grossesse...) | - Corticoïdes |
| | - Traitement bradycardisant ou par inotrope négatif | - Pneumopathie | - Alcool, drogues |
| | - Poussée hypertensive | - Insuffisance rénale | - Inhibiteurs calciques |
| | - Poussée ischémique | - Asthme / BPCO | - Anti arythmiques classe I |
| | - Valvulopathie aiguë | - AVC, Embolie pulmonaire | - Digitaliques |
| | | - Post-chirurgie | - Moxonidine |
| | - Autres: Phéochromocytome, Hyperthyroïdie, Acromégalie... | | |

2.6.4 Facteurs de mauvais pronostic

La stratégie diagnostique réalisée jusque là va permettre de poser un pronostic et donc d'établir la démarche de prise en charge. Les facteurs de mauvais pronostic sont:

- Age élevé (> 75 ans)
- Antécédent de mort subite ressuscitée
- Contexte ischémique
- Pression Artérielle basse persistante
- NHYA III ou IV
- Perte de poids involontaire
- Lipothymie, Syncopes

Au niveau des constantes vitales:

- ECG: présence de troubles du rythme, segment QRS large
- ETT: FEVG < 30%, dysfonction du ventricule droit
- VO₂ max < 14 ml/kg/min
- Biologie: taux de peptides natriurétiques très élevés, hyponatrémie, insuffisance rénale sévère, hyper bilirubinémie

2.6.5 Complications

A un stade avancé de la pathologie, on va observer:

- Des troubles du rythme tel que tachycardie ou fibrillation ventriculaire: ils sont responsables d'environ 50% des décès par mort subite
- Des accidents thromboemboliques
- Une hypo perfusion cérébrale à l'origine d'asthénie, troubles des fonctions supérieures comme la mémoire, la concentration... allant jusqu'à la confusion
- Un tableau d'anasarque avec dyspnée pour les IC globale
- Au stade terminal, on observera un bas débit profond avec une HTA sévère, une IR fonctionnelle. Le patient est hospitalisé en soins palliatifs, avec un monitoring permanent. Au terme des traitements pharmacologiques, la chirurgie interventionnelle cardiaque est envisagée (assistance, transplantation).

2.6.6 Evaluation des besoins et élaboration du Plan Personnalisé de Santé

Après l'établissement du diagnostic et l'annonce au patient, il convient de procéder à un recueil d'information et une écoute particulière du contexte médico-social du patient. Pour ce faire, la HAS a établi un protocole précis:

- Recherche du retentissement des signes fonctionnels sur la vie quotidienne (difficultés d'accès à l'exercice d'un emploi, habillage, toilette...)
- Bien intégrer la prise en charge des co-morbidités associées
- Adapter la prise en charge au mode de vie du patient (besoin de transport pour les examens médicaux, livraison du traitement à domicile...)
- Repérer les freins sociaux (famille, situation économique...) et psychologiques (refus de prise en charge, sous-estimation du ressenti physique par le patient...)

Comme nous l'avons vu, la prévalence de la pathologie augmente avec l'âge. Donc une majorité des patients va avoir un âge avancé et une évaluation gériatrique globale peut être réalisée. Elle comprend un certain nombre d'outils: (15)

- Evaluation fonctionnelle de l'autonomie: échelle IADL de Katz (annexe 2)
- Evaluation de la dépendance: échelle ADL- Lawton (annexe 3)
- Evaluation de la fragilité: fiche d'évaluation du gérontopôle de Toulouse (annexe 4)
- Evaluation de l'état nutritionnel: calcul de l'IMC, échelle MNA (annexe 5)
- Evaluation de la fonction cognitive : MMS... (annexe 6)

Le médecin va mettre en place la prise en charge d'ALD (affection de longue durée) et peut, grâce au "questionnaire d'aide à la décision d'initier un PPS chez des patients de plus de 75 ans" (annexe 7) décider de planifier ce PPS. Un mode d'emploi standardisé a été établi dans ce but (annexe 8).

Le Plan Personnalisé de Santé est une démarche d'entente pluridisciplinaire (professionnels de santé, aidants, entourage) ayant pour but une prise en charge optimale du patient, en accord avec ses attentes et son mode de vie. A travers la nomination d'un coordinateur du PPS, en général le médecin traitant, on va identifier les situations à problèmes, définir un calendrier d'objectifs à atteindre et spécifier le/les acteurs les plus à même d'aider à leur réalisation. De plus on va mettre en place un certain nombre de mesures d'évaluation, de santé ou de réalisation des objectifs, et des procédures en cas de situation d'alerte.

PARTIE 3: STRATEGIE THERAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE

3.1. Education thérapeutique et adaptation du mode de vie

Après l'annonce du diagnostic au patient, le médecin va organiser l'information du patient autour d'un certain nombre de points importants. Le but étant une bonne prise de conscience de la part du patient vis-à-vis de sa pathologie, optimiser sa prise en charge, diminuer les risques de décompensation et améliorer sa qualité de vie. Selon les objectifs, le médecin peut faire intervenir divers professionnels de santé afin de garantir une écoute et une approche personnalisée.

3.1.1 Connaissance de la pathologie

(12)

La première étape consiste à éduquer le patient sur la nature de sa pathologie, ses symptômes et ses traitements. Meilleure sera sa compréhension et plus grand sera son intérêt pour la prise en charge et l'adaptation de son mode de vie. Une bonne surveillance permettra de limiter les risques de décompensation, de les détecter dès les premiers signes, et en cas d'alerte d'obtenir une prise en charge rapide et efficace. La recherche d'effets indésirables iatrogènes est également abordée.

L'auto-surveillance est un bon outil de prévention et comporte:

- Mesure du poids: 1 à 2 fois par semaine si NYHA de I à II, sinon 2 à 3 fois par semaine si NYHA III ou IV. Une prise de poids de 2/3 kg en quelques jours nécessitera l'adaptation rapide du traitement en diurétiques, notamment par auto-traitement après éducation thérapeutique, avec appel au médecin traitant.
- Mesure de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle via un dispositif médical adapté (tensiomètre poignet ou brassard disponible en pharmacie) et recueil de données sur un carnet de suivi à présenter lors des consultations de contrôle.

- Recueil de données des différents objectifs à atteindre tels que l'activité physique effectuée (temps de sport et ressenti à l'effort), habitude alimentaire et écart, troubles psychiques ressentis (troubles du sommeil, anxiété...)

3.1.2 Habitudes alimentaires et régime

L'adaptation du régime alimentaire est essentielle. Les objectifs d'apport hydrique et sodé sont définis par le médecin selon les signes fonctionnels du patient, et de ses antécédents et comorbidités (obésité, diabète, hyperuricémie...).

Les principaux axes sont en général:

- Apport hydrique de 1 à 2 L par jour
- Régime hyposodé modéré: < 6g de sel par jour (voir annexe 9)
- Adaptation du régime méditerranéen avec équilibre de la balance calorique
- Pas d'alcool, sevrage tabagique si besoin

Le recours à un diététicien formé spécifiquement donne au patient une meilleure adaptation de ces habitudes alimentaires à son mode de vie, apporte un meilleur suivi et un dialogue privilégié selon ses attentes.

3.1.3 Activité physique adaptée

La reprise d'une activité physique doit être adaptée à chaque patient. Avant toute initiation, une évaluation initiale est réalisée : elle intègre la clinique du patient, sa gêne fonctionnelle et divers examens d'évaluation cardiorespiratoires (ECG, ETT, VO₂max...). Dans les cas les plus simples, le cardiologue et le médecin traitant peuvent instaurer une démarche sportive en association avec un kinésithérapeute qui réalisera le suivi.

Les centres de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) cardiovasculaires sont recommandés (16) dès la sortie d'hospitalisation dans le but de promouvoir:

- L'éducation thérapeutique du patient
- L'optimisation de la prise en charge
- Un projet d'activité physique adapté au patient

L'évaluation d'effort suit l'évaluation initiale réalisée en amont et comprend plusieurs étapes: épreuve d'effort initiale, cardiorespiratoire, test de marche de 6 minutes...

Les résultats permettent de créer un protocole d'entraînement sur-mesure comprenant un entraînement d'endurance continue, un entraînement d'endurance à intensité intermédiaire et un entraînement en résistance dynamique. Le renforcement musculaire n'est pas laissé de côté avec des cours annexes comme de la gymnastique, de l'entraînement respiratoire et de l'électromyostimulation très utile dans les cas d'IC.

3.1.4 Troubles psychiques

L'annonce du diagnostic et l'impact de la prise en charge a un fort retentissement sur la mode de vie du patient. Il n'est pas rare d'observer des troubles du sommeil, de l'anxiété et du stress, que cela soit pour le patient ou pour l'entourage. Il est très important d'engager un dialogue entre le patient, son entourage et les personnels de santé. Le pharmacien d'officine a un rôle important, et un contact privilégié, dans la découverte de certains troubles, associés au traitement ou non. Des troubles anxigènes aux troubles sexuels (imputables au traitement), il peut amener le patient à se livrer et informer ce dernier des mesures possibles. Leur mise en place se fera toujours sous l'aval du médecin traitant.

De même, une aide à la réinsertion professionnelle peut être apportée au sein des SSR, avec soutien logistique et psychologique.

3.1.5 Effets indésirables et automédication

Le traitement médicamenteux va provoquer un certain nombre d'effets indésirables. Il sera essentiel de les identifier au plus tôt pour optimiser la prise en charge. L'automédication doit être étroitement contrôlée par le pharmacien d'officine et le personnel soignant à domicile. Elle est responsable d'une part non négligeable de cause de décompensation cardiaque par la prise de médicaments, notamment la prise d'AINS (en vente libre) ou de corticoïdes qui vont perturber la fonction rénale.

3.2 Principaux médicaments de l'insuffisance cardiaque chronique

(11, 12, 17)

3.2.1 Objectifs thérapeutiques:

Les médicaments utilisés peuvent agir par 5 principaux leviers d'action pharmacologiques:

- Lutte contre la rétention hydrosodée
- Augmenter l'inotropisme
- Baisse de la pré-charge (peu efficace sur un cœur dilaté)
- Baisse de la post-charge
- Baisse de la toxicité neuro-hormonale (seul levier ayant une action positive sur la diminution de la mortalité dans l'IC)

3.2.2 Diurétiques

3.2.2.1 Diurétiques de l'anse: Furosémide

Mécanisme d'action: inhibition du co-transporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé, aboutissant au blocage de la réabsorption d'eau par effet natriurétique avec fuite de Mg^{2+} et Ca^{2+}

Levier pharmacologique impliqué: baisse de la rétention hydrosodée

EI: hypokaliémie, hyponatrémie, hypomagnémie, déshydratation et ototoxicité à forte dose

Posologie: utilisation à dose adaptée par voie orale (VO) ou intraveineuse (IV) jusqu'à diminution des signes de congestion. Puis diminution progressive des doses

Suivi: dosage sanguin K^+ , Na^+ , et bilan rénal par suivi de la clairance de la créatinine

3.2.2.2 Diurétiques thiazidiques: Hydrochlorothiazide

Mécanisme d'action: inhibition de la réabsorption du NaCl dans la partie initiale du tube contourné distal avec effet natriurétique et anticalciurique

Levier pharmacologique impliqué: baisse de la rétention hydrosodée

EI: hypokaliémie, hyponatrémie, déshydratation, hypercalcémie

Posologie: peut être utilisé seul en cas d'IC modérée et en association aux diurétiques de l'anse en cas d'IC sévère.

Suivi: dosage sanguin K^+ , Na^+ , Ca^{2+} et clairance créatinine

3.2.3 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Mécanisme d'action: inhibition de l'enzyme de conversion (IEC) qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II. Cela a un effet empêchant l'interaction entre l'angiotensine II sur son récepteur AT1: on observe l'inhibition du système sympathique avec vasoconstriction périphérique. Le blocage de l'enzyme de conversion empêche la dégradation de la bradykinine dont l'accumulation est à l'origine d'une toux et d'angio-œdèmes.

Leviers pharmacologiques impliqués :

- Action limitée sur la rétention hydrosodée (effet anti-aldostérone)
- Réduction de la post-charge: baisse des résistances artérielles systémiques et augmentation du VES et du Qc
- Baisse de la toxicité neuro-hormonale par inhibition du SRAA. Action directe sur le remodelage vasculaire physiopathologique
- Effet néphroprotecteur très recherché

EI: Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (IRAF) (contrôle préalable si sténose uni/bilatérale des artères rénales), hypotension, hyperkaliémie, hyponatrémie, hypoglycémie

Posologie: initiation chez le patient allongé à dose faible puis augmentation par paliers de 1 à 2 semaines jusqu'à obtention de la dose maximum tolérée en entretien. Elle est obtenue après 1 à 2 mois de traitement

Suivi: bilan rénal par clairance de la créatinine et dosage de l'urée, kaliémie et contrôle de la pression artérielle à chaque palier, puis au 3ème mois, puis tous les 6 mois.

3.2.4 Bêta-bloquants

Mécanisme d'action: molécules antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques.

Rappel: Les récepteurs bêta-adrénergiques sont des RCPG couplés à une Gs qui synthétise de l'AMPC. Une augmentation du taux d'AMPC entraîne l'activation de la PKA. Cette dernière permet de phosphoryler, entre autres, les canaux calciques voltage-dépendant (permettant d'augmenter leurs capacités de transfert d'ions Ca^{2+} intracellulaires) et le canal à ryanodine du RS calcium-dépendant (à l'origine de la libération massive de calcium, déclencheur de la contraction musculaire). Dans le cadre de l'IC chronique, il existe une sur-stimulation chronique du système sympathique bêta-adrénergique.

Selon le type de récepteur on va obtenir une réponse spécifique:

- Les récepteurs bêta 1 sont surtout présents au niveau cardiaque et rénal (localisation sur l'appareil juxta glomérulaire à l'origine de la synthèse de rénine):
 - Activation: effets inotrope, chronotrope bathmotrope et dromotrope positifs et augmentation de la sécrétion de rénine
 - Inhibition: effets inotrope, chronotrope bathmotrope et dromotrope négatifs et diminution de la sécrétion de rénine à l'origine d'une baisse de l'activité du SRAA.
- Les récepteurs bêta 2 sont surtout présents au niveau vasculaire périphérique et respiratoire.
 - Activation: vasodilatation périphérique et broncho dilatation
 - Inhibition: vasoconstriction périphérique et bronchoconstriction. Ces effets sont délétères dans le cadre du traitement d'une IC.

On utilise des bêtabloquants cardiosélectifs agissant uniquement sur les récepteurs bêta 1 ayant des effets inotrope, chronotrope, bathmotrope et dromotrope négatifs (effets pouvant décompenser une IC si utilisation à forte dose) et inhibition du SRAA par blocage de la sécrétion de rénine. On les utilise surtout pour leur action d'inhibition de la sur-stimulation du système sympathique afin de diminuer son action chronique délétère.

Un certain nombre de bêtabloquants possède une Activité Sympathomimétique Intrinsèque (ASI) et ne doivent pas être utilisés dans le cadre de l'IC. Les médicaments retenus préférentiellement pour la prise en charge de l'IC sont donc des cardiosélectifs bêta 1 sans ASI comme le bisoprolol, carvedilol, nébivolol et métoprolol.

Leviers pharmacologiques impliqués:

- Inhibition du système sympathique: baisse de la Fc et baisse des résistances périphériques totales => baisse de la post-charge et hausse du VES et du Qc

- Vasodilatation artérielle périphérique et coronaire: diminution des besoins en O₂ du myocarde
- Inhibition de la sécrétion de rénine sur l'appareil juxta-glomérulaire: baisse de la toxicité neuro-hormonale et amélioration du remodelage ventriculaire par inhibition du SRAA
- Amélioration de la contractibilité par effet anti-arythmique (les bêtabloquants correspondent à la classe 2 des anti-arythmiques de Vaughan-Williams): baisse de la durée des PtA avec augmentation des périodes réfractaires sans modification des segments QRS et QT.

EI: hypotension, troubles du rythme, décompensation asthme/BPCO, hypoglycémie

Contre-indication: IC non contrôlée ou autre cardiopathie, asthme/BPCO

Posologie: usage pour tout patient présentant une dyspnée classifiée NYHA >II

Initiation par palier de 1 à 2 semaines jusqu'à dose maximale tolérée après optimisation du traitement par IEC. Du fait du risque important de décompenser l'IC, l'instauration ce fera le plus souvent en milieu hospitalier ou SSR

Suivi: Fc et PAS très contrôlée. Surveillance de l'apparition d'une dyspnée iatrogène transitoire normale dans les premiers jours de traitement. Suivi rénal avec clairance de la créatinine et kaliémie

3.2.5 Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II

Mécanisme d'action: Antagoniste préférentiel du récepteur AT1 permettant l'inhibition de l'interaction de l'angiotensine 2 sur son récepteur AT1 et donc inhibition du SRAA. Le risque de toux par accumulation de bradykinine est plus faible avec un ARA 2 qu'avec un IEC et on conserve l'effet bénéfique de l'interaction de l'angiotensine II sur le récepteur AT2.

Leviers pharmacologiques impliqués:

- Lutte contre la rétention hydrosodée
- Baisse de la post-charge: hausse du VES et du Qc

- Baisse de la toxicité neuro-hormonale du SRAA

EI: hypotension artérielle, hyperkaliémie, IRA fonctionnelle

Posologie: initiation si intolérance aux IEC ou, sur avis du cardiologue, en association aux IEC/bêtabloquants si FEVG \leq 40% avec état clinique respiratoire classifié NYHA II à IV. Contre-indication absolue pour l'association IEC/ARA2/anti-aldostérone: hyperkaliémie++

Suivi: bilan rénal avec clairance de la créatinine, urée, kaliémie et PAS

3.2.6 Antagoniste des récepteurs à l'aldostérone: Spironolactone /Eplérone

Mécanisme: Antagonistes compétitifs des récepteurs à l'aldostérone au niveau du tube contourné distal. Ils entraînent une baisse de l'expression des échangeurs Na⁺/K⁺ et Na⁺/H⁺ permettant une baisse de la réabsorption du Na⁺ à l'origine d'un effet natriurétique (moindre que les diurétiques de l'anse ou les thiazidiques), et d'une diminution de l'élimination des ions K⁺ et H⁺.

Levier pharmacologique impliqué:

- Baisse de la rétention hydrosodée
- Lutte contre la toxicité neuro-hormonale du SRAA

EI: hyperkaliémie (++) , hyponatrémie, acidose métabolique, déshydratation

Posologie: indiqué à faible dose sur avis du cardiologue, toujours associés aux IEC / bêtabloquants et diurétiques

Suivi: Clairance de la créatinine, kaliémie

3.3 Traitement de l'Insuffisance Cardiaque Chronique

3.3.1 Insuffisance cardiaque systolique

3.3.1.1 Traitement de fond

La prise en charge de l'ICC repose sur deux principes:

- **Traitement de la pathologie causale** pour limiter l'évolution de l'IC par des techniques de chirurgie interventionnelle comme la revascularisation après accident ischémique, le remplacement valvulaire dans les cas de valvulopathies (notamment concernant les valvulopathies mitrale et aortique qui sont des étiologies fréquentes dans le cadre de l'IC)... le diagnostic étiologique est donc primordial
- **Traitement symptomatique** ayant pour but de diminuer les signes fonctionnels et améliorer la qualité de vie du patient. Seuls les IEC, bêtabloquants et anti-aldostérone, outre leur action symptomatique par les effets de réduction de la post-charge, ont une action directe sur la mortalité en agissant sur la toxicité neuro-hormonale. Néanmoins, ils ne font que freiner l'évolution de l'IC.

3.3.1.2 Algorithme décisionnel

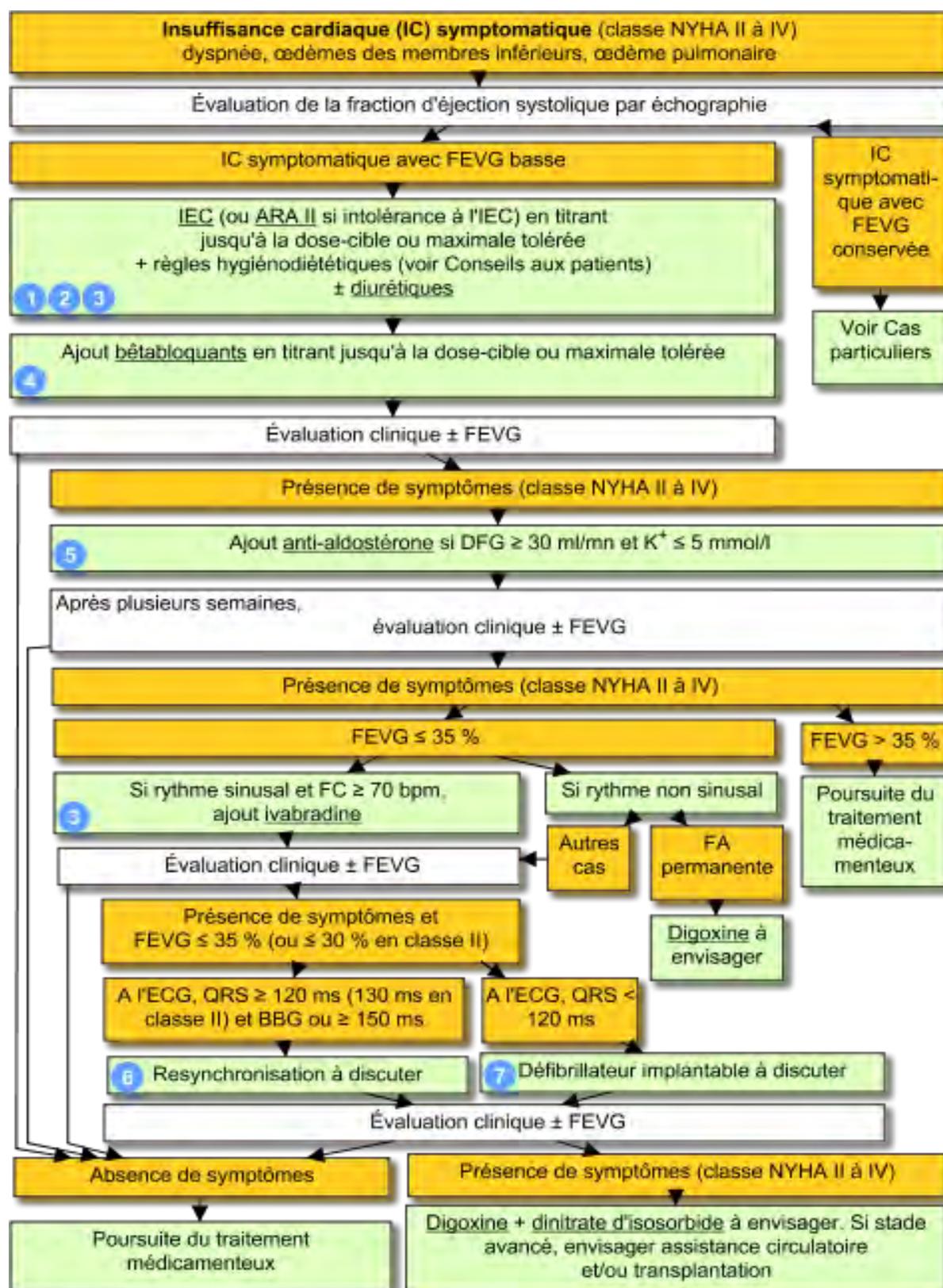


Figure 10. Algorithme de prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique. Vidal. 19 janvier 2019

Mise à jour 2016 par l'ESC: place de l'association Sacubitril/Valsartan:

(24)

La spécialité Entresto® correspond à l'association d'un ARA2 avec le Sacubitril, premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs de la néprilysine (NPR). Elle est indiquée en 2ème intention à la place des IEC/ARA2 chez les patients souffrant d'ICS avec FEVG \leq 35% et NYHA II ou III restant symptomatique sous traitement optimal par IEC/ARA2 + bêtabloquants + anti-aldostérone et nécessitant une adaptation de traitement.

Voir partie 4.1 pour plus d'informations.

3.3.1.3 Prise en charge des pathologies cardiovasculaires associées

3.3.1.3.1 Fibrillation Auriculaire (FA)

(18,19)

La FA est un trouble du rythme cardiaque soutenu fréquemment retrouvé dans l'IC. Il s'agit d'une activation non contrôlée des cellules myocardiques auriculaires provoquant une altération de la contraction auriculaire. Ces activations non contrôlées proviennent soit de l'existence de foyers ectopiques de PtA (en général dans les veines pulmonaires) ou de phénomène de *reentry* existant par le remodelage myocardique de l'IC: juxtaposition de zones de fibrose avec des fibres auriculaires provoquant une hétérogénéité des périodes réfractaires électriques.

Les principales étiologies sont: les valvulopathies, les atteintes pulmonaires, l'hypertrophie myocardique et les hypokaliémies.

Les conséquences d'une FA non traitée sont des troubles hémodynamiques multiples engendrant une ICA et des troubles thromboemboliques notamment l'accident vasculaire cérébral ischémique (23).

La prise en charge dépend du patient et du type de FA. Le protocole standard est:

1. Traitement anti-thrombotique utilisé pour toute FA:

On utilise en première intention les anticoagulants oraux d'action directe (Dabigatran, Rivaroxaban Apixaban) qui ont une efficacité similaire voir supérieure aux Anti-Vitamine K (AVK) et une tolérance supérieure. En cas de contre-indication on instaure un traitement par héparine avec un relai par AVK (depuis décembre 2018, la Fluindione est contre-indiquée en initiation de traitement anticoagulant pour des effets immuno-allergiques rares mais sévères. On préférera utiliser les médicaments de type coumarinique comme la warfarine ou l'acénocoumarol).

2. Tentative de réduction de la FA:

Soit par traitement électrique externe soit par thérapie médicamenteuse avec de l'Amiodarone, en l'absence de contre-indications.

Amiodarone: inhibiteur des canaux potassiques qui diminue le flux sortant de K^+ , allongeant le temps de repolarisation donnant un effet chronotrope négatif. Il provoque une baisse de l'excitabilité myocardique responsable d'un effet bathmotrope négatif. Il existe un blocage partiel des canaux sodiques qui diminue le flux entrant de Na^+ mais de manière moindre. Ces deux actions rendent compte de la prolongation de la période réfractaire à l'origine du ralentissement de l'automatisme sinusal et du freinage de la conduction auriculo-ventriculaire.

Ces principaux effets indésirables sont des troubles du rythme (torsadogène par allongement du segment QT, bradycardie voire arrêt sinusal), hypotension artérielle, dysthyroïdie, troubles oculaires...

3. Acceptation de la FA et ralentissement de la fréquence ventriculaire:

- Pour une FEVG préservée: traitement par bêtabloquants et inhibiteurs calciques bradycardisants.

Inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque: inhibiteur des canaux calciques voltage dépendant de type lent des cardiomyocytes et des cellules musculaires lisses vasculaires. Cela provoque:

- Effet chronotrope négatif par baisse de l'activité du nœud sinusal
- Effet dromotrope négatif par baisse de la conductivité auriculo-ventriculaire
- Effet inotrope négatif par baisse de la contractibilité du myocarde

Le Vérapamil possède une meilleure action cardiaque que le Diltiazem, au détriment d'une action de vasodilatation artérielle moins bonne. Selon le contexte d'HTA et de troubles coronaires, on choisira soit l'un soit l'autre. Ces inhibiteurs calciques font partie des anti-arythmiques de classe IV selon la classification de Vaughan-Williams.

Les principaux effets indésirables sont des troubles du rythme (bradycardie, hypotension, bloc auriculo-ventriculaire), des troubles liés à la vasodilatation (céphalées, asthénie, œdèmes des membres inférieurs) et des troubles digestifs (importants chez le Vérapamil).

- Pour une FEVG altérée: traitement par bêtabloquants cardiosélectifs sans ASI et digitaliques

Digitaliques: La digoxine agit par blocage de la pompe Na^+/K^+ et inverse l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX 1). Cela conduit à une hausse des concentrations intracellulaires en Na^+ et Ca^{2+} . Les effets pharmacologiques sont donc:

- Un effet inotrope positif par augmentation de la contractilité
- Des effets parasympathomimétiques: chronotrope négatif par stimulation de la transmission muscarinique via le nerf vague (baisse de la conductivité auriculo-

ventriculaire, et augmentation des périodes réfractaires au niveau du nœud auriculo-ventriculaire)

- De manière mineure: sur un cœur dilaté, on observe une vasodilatation périphérique, permettant une baisse de la post-charge.

Les principaux effets indésirables sont dose-dépendants: troubles du rythme (tachycardie auriculaire et/ou ventriculaire), hypokaliémie, troubles psychiques, dyschromatopsies, troubles digestifs...

On l'initie sous contrôle strict car il possède une marge thérapeutique étroite et l'équilibre est obtenu au 6ème jour de traitement. Le suivi portera sur la kaliémie, la digoxinémie à J6, la clairance de la créatinine qui imposera une adaptation de la posologie en cas d'IR.

- Si échec du traitement précédent sur une FEVG altérée, on peut adjoindre l'Amiodarone ou proposer une ablation du nœud auriculo-ventriculaire après implantation d'un pacemaker.

3.3.1.3.2 Hypertension Artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) peut être une cause primaire ou une conséquence de l'IC. Elle est très fréquemment rencontrée et sa physiopathologie est intriquée à celle de l'IC. Sa prise en charge est essentielle afin de diminuer au maximum son action sur la post-charge. Le traitement à base d'IEC, bêtabloquants et diurétiques est le même pour l'IC et l'HTA. En cas d'insuffisance de traitement, on pourra ajouter sur avis du cardiologue:

- Un anti-aldostérone
- Un ARA 2
- Un inhibiteur calcique à tropisme vasculaire: l'amlodipine (longue durée d'action par rapport aux autres inhibiteurs calciques de type dihydropyridine)

Remarque: l'association IEC + ARA 2 + anti-aldostérone est contre-indiquée du fait du trop fort risque d'hyperkaliémie.

Amlodipine: bloqueur des canaux calciques voltage-dépendant de type lent des cellules musculaires lisses. Cela entraîne une vasodilatation artérielle et coronaire avec baisse des résistances périphériques et donc de la post-charge. A contrario des inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque (vérapamil, diltiazem), l'amlodipine n'a pas d'action sur le rythme cardiaque.

Ces principaux effets indésirables sont liés à la vasodilatation (flush, céphalées, hypotension, vertiges), des troubles digestifs et une hyperplasie gingivale réversible à l'arrêt du traitement.

3.3.1.3.3 Angor

Cette pathologie correspond à une atteinte ischémique du myocarde, où les besoins en O₂ ne sont pas suffisants pour assurer un travail cardiaque. La physiopathologie peut être primitive (phénomène athéromateux, accident ischémique) ou secondaire à l'IC (un Qc bas peut engendrer un défaut de vascularisation du myocarde). L'angor, stable ou instable, se traduit par des douleurs épisodiques irradiantes à la poitrine et peut s'aggraver comme lors du syndrome coronarien aigu (SCA) ou l'infarctus du myocarde (IDM). Sa prise en charge et son diagnostic étiologique sont essentiels au traitement de l'IC.

L'usage des bêtabloquants est fréquent dans le traitement de l'angor stable, même si le traitement de première intention est l'utilisation des dérivés nitrés. Dans le cas d'un angor sur tableau d'IC, les bêtabloquants sont utilisés en première intention pour leur action sur l'IC. En cas d'intolérance ou de contre-indications, les dérivés nitrés seront utilisés. Si c'est insuffisant, on associera bêtabloquants + dérivés nitrés ou ivabradine ou amlodipine. Le but étant de diminuer les besoins en O₂ du myocarde et augmenter la perfusion coronaire.

Dérivés nitrés (trinitrine, dinitrate d'isosorbide): molécules donneuses de monoxyde d'azote (NO) qui provoque une hausse du taux intracellulaire de GMPc. Cela induit une relaxation rapide des cellules musculaires lisses, notamment au niveau vasculaire. Cela permet:

- Vasodilatation périphérique: baisse de la pré-charge et des besoins en O₂
- Vasodilatation coronaire: reperfusion des zones sous-endocardiques
- A fortes doses: baisse des résistances périphériques = baisse de la post-charge mais risque de tachycardie réflexe avec vasoconstriction.

Les principaux effets indésirables sont l'hypotension orthostatique et il existe un phénomène de pharmacologie-tolérance à leur usage préventif avec un effet rebond majeur en cas d'arrêt brutal: risque très important de mort subite

Ils sont utilisés pour le traitement de la crise angineuse par voie IV ou sublinguale, et en préventif par VO ou voie transcutanée (patch de trinitrine). Si le traitement médicamenteux est insuffisant, on a recours à la chirurgie (pontage...)

Ivabradine: Inhibiteur des canaux If pacemaker permettant une diminution de la pente de dépolarisation en phase 4 du nœud sinusal. Cela induit une baisse du Qc et des besoins en O₂ du myocarde.

Les effets indésirables comprennent l'hypotension et la bradycardie. Ils sont une alternative aux bêtabloquants si le patient reste symptomatique sous traitement optimal par bêtabloquants/IEC/anti-aldostérone avec une Fc \geq 70 battements par minutes (bpm) et absence de FA (qui annule les effets de l'ivabradine). L'initiation est progressive et en général bien supportée. On surveillera la PAS et la Fc.

3.3.1.4 Traitement électrique implantable et transplantation

3.3.1.4.1 Resynchronisation biventriculaire

(11,23)

Implantation d'un pacemaker triple chambre (sondes positionnées dans l'OD, le VD et dans la paroi latérale du VG). Le but est de synchroniser la contraction du VD et du VG afin d'augmenter le Qc et diminuer la mortalité en cas de bloc de branche droite ou gauche détecté à l'ECG. Sa présence traduit un asynchronisme inter ventriculaire, intra ventriculaire et auriculo-ventriculaire. La durée du segment QRS est le reflet du bloc de branche: plus QRS est long, plus l'asynchronisme est important.

Ce système est indiqué si, après optimisation du traitement médicamenteux, le patient reste symptomatique avec:

- NYHA III ou IV, présence d'une FEVG $\leq 35\%$ et segment QRS large ($> 130\text{ms}$)
- NYHA II avec présence d'une FEVG $\leq 30\%$ et segment QRS large ($>130\text{ms}$)

Pour bénéficier de ce traitement, le patient doit avoir une espérance de vie au moins supérieure à 1 an. On peut ajouter un DAI si besoin: cela devient un Défibrillateur triple chambre.

3.3.1.4.2 Défibrillateur Automatique Implantable (DAI)

(11,20)

Dispositif qui possède une action de stimulation anti-bradycardie, un système de détection des arythmies ventriculaires et une fonction de traitement de ces arythmies par décharge électrique. La puce électronique contient un système de détection des situations pathologiques via des algorithmes de discrimination. Il peut être associé au système de resynchronisation cardiaque en lui conférant une propriété de défibrillateur. Il est indiqué:

- en prévention primaire de la mort subite par troubles du rythme

- en prévention secondaire chez tout patient atteint d'IC, quel que soit la FEVG, ayant l'antécédent d'un arrêt cardiaque ressuscité sur fibrillation auriculaire ou tachycardie ventriculaire avec instabilité hémodynamique.
- chez patient atteint d'IC avec FEVG $\leq 35\%$, NYHA II ou III, restant symptomatique après 3 mois de traitement médicamenteux optimisé (et possédant une espérance de vie d'au moins 1 an).

3.3.1.4.3 Transplantation cardiaque

(11)

Indiquée chez patient atteint d'ICC symptomatique présentant une VO2 max < 14ml/min/kg et NYHA III ou IV, avec ou sans tachycardie/fibrillation ventriculaire persistante et sous traitement médical et implantable optimal. En attente d'un cœur disponible, une assistance circulatoire ou ventriculaire peut être utilisée, notamment dans les situations de décompensation de l'ICA.

3.3.1.5 Suivi de l'ICS stable

| | Stade I NYHA | Stade II NYHA | Stade III NYHA |
|--|--|--|---|
| Fréquence des consultations en cas d'ICS stable | <ul style="list-style-type: none"> Médecin traitant : au moins 2 fois/an Cardiologue : 1 fois/an | <ul style="list-style-type: none"> Médecin traitant : au moins 4 fois/an Cardiologue : 2 fois/an Visite de contrôle technique du matériel, si dispositif de resynchronisation : 2-4 fois/an | <ul style="list-style-type: none"> Médecin traitant : 4-12 fois/an Cardiologue : 4-12 fois/an Visite de contrôle technique du matériel, si dispositif de resynchronisation +/- DAI : 2-4 fois/an |
| Évaluation clinique | <ul style="list-style-type: none"> Infirmière, autres professionnels : selon besoins dus à l'état clinique, changements de comportement, etc. Activités de la vie quotidienne, Symptômes notamment dyspnée, fatigue, palpitations Rythme cardiaque, PA, signes de rétention hydrosodée, mesure du poids Observance médicamenteuse Présence de complications | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> Mode de vie adapté Activité physique État nutritionnel, anxiété, dépression | <ul style="list-style-type: none"> Respect des règles hygiéno-diététiques (sel, apports hydriques) Activité physique | |
| Examens biologiques à réaliser et fréquences | <ul style="list-style-type: none"> Surveillance adaptée selon l'évolution clinique Surveillance adaptée Selon évolution clinique et en fonction des modifications de traitement, de coup de chaleur, de déshydratation Au minimum 2 fois/an et lors de toute modification de traitement : natrémie, kaliémie, créatinémie, urée Si AVK : INR au moins une fois par mois Dosage BNP ou NT-proBNP⁴ si suspicion de décompensation | | |
| Examens complémentaires à réaliser et fréquences | <ul style="list-style-type: none"> ECG (consultation de cardiologie) Échocardiogramme si symptômes | <ul style="list-style-type: none"> ECG à chaque consultation de cardiologie Échocardiogramme tous les 1-2 ans | <ul style="list-style-type: none"> ECG à chaque consultation de cardiologie Échocardiogramme en cas d'aggravation |
| Consultations supplémentaires | <ul style="list-style-type: none"> D'autres examens peuvent être nécessaires selon le contexte et l'état clinique du patient (holter, radio thoracique, ...) Événement intercurrent : décompensation, complication, épisode infectieux Détérioration de l'état clinique Consultation de pneumologie, gériatrie, néphrologie, endocrinologie si besoin | | |
| Au décours d'une hospitalisation pour décompensation | <ul style="list-style-type: none"> Consultation par le médecin traitant dans la semaine après la sortie d'hospitalisation Consultation de contrôle par le cardiologue : 1 semaine à 2 mois après la sortie Si état de base non atteint : consultations supplémentaires selon l'évolution | | |

Figure 11. Suivi minimal de l'insuffisance cardiaque systolique stable. Guide du parcours de soins de l'insuffisance cardiaque. HAS 2014

Vaccinations recommandées:

- vaccin anti-grippal tous les ans
- vaccin anti-pneumococcique tous les 5 ans

3.3.2 Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

3.3.2.1 Prise en charge thérapeutique

Comme pour l'ICS, le traitement de la cause primaire d'IC sera essentiel, car c'est le seul traitement qui a une action directe sur la mortalité de l'Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP). En effet, il n'existe pas de traitement de fond de cette pathologie. La prise en charge médicamenteuse porte exclusivement sur le traitement symptomatique, notamment des signes congestifs, sur les co-morbidités, et la surveillance de la Fc et de la PAS.

3.3.2.1.1 Congestion hydrosodée

Utilisation prioritaire des diurétiques de l'anse, à posologie adaptée par le cardiologue et arrêt dès la réduction des symptômes. A forte dose, ils peuvent gêner le fonctionnement du VG par baisse trop importante de la pré-charge et donc du VES.

3.3.2.1.2 Prévention des facteurs cardiovasculaires de décompensation

Traitement de la FA: il est essentiel de diminuer la Fc et allonger la diastole par l'usage des bêtabloquants ou s'ils sont insuffisants, d'inhibiteurs calciques à

tropisme cardiaque. L'utilisation de digitaliques et d'amiodarone est aussi possible si besoin. Il est important de penser à mettre en place un traitement anticoagulant (de préférence avec anticoagulants oraux d'action directe, aussi efficaces, voir plus, que les anti-vitamines K et présentant moins d'accidents hémorragiques, notamment intracrâniens (23)) pour prévenir les risque thromboemboliques.

Traitement de la HTA: on utilise les IEC ou les ARA II

3.3.2.1.3 Traitement des pathologies cardiovasculaires associées

La prise en charge des troubles ischémiques (Angor, post-IDM, insuffisance coronarienne), valvulopathies, cardiomyopathie dilatée ou hypertrophique doit être entreprise de manière concomitante à celle de l'ICFEP.

3.3.2.2 Suivi

| | Stade II NYHA | Stade III - IV NYHA |
|--|---|--|
| Fréquence des consultations en cas d'ICFEP stable | <ul style="list-style-type: none"> Médecin traitant : au moins 4 fois/an Cardiologue : conseillé 1 fois/an | <ul style="list-style-type: none"> Médecin traitant : au moins 4-12 fois/an Cardiologue : 2-3 fois/an |
| | Autres professionnels : selon besoins dus à état clinique, changements de comportement, etc. | |
| Évaluation clinique | <ul style="list-style-type: none"> Activités de la vie quotidienne Symptômes notamment dyspnée, fatigue, palpitations Rythme cardiaque, PA, signes de rétention hydrosodée, mesure du poids Observance médicamenteuse Présence de complications | |
| | <ul style="list-style-type: none"> Respect des règles hygiéno-diététiques (sel, apports hydriques) Activité physique État nutritionnel, anxiété, dépression | |
| Examens biologiques à réaliser et fréquences | <ul style="list-style-type: none"> Surveillance adaptée Selon évolution clinique et en fonction des modifications de traitement, de coup de chaleur, de déshydratation Au minimum 2 fois/an et lors de toute modification de traitement : natrémie, kaliémie, créatinémie, urée Si AVK : INR au moins une fois par mois Dosage BNP ou NT-proBNP⁹ si suspicion de décompensation | |
| Examens complémentaires à réaliser et fréquences | <ul style="list-style-type: none"> ECG au moins 1 fois/an Échocardiogramme si nouveaux symptômes | <ul style="list-style-type: none"> ECG à chaque consultation de cardiologie Échocardiogramme si nouveaux symptômes |
| | D'autres examens peuvent être nécessaires selon le contexte et l'état clinique du patient (holter, radio thoracique,...) | |
| Consultations supplémentaires | <ul style="list-style-type: none"> Évènement intercurrent : décompensation, complication infectieuse Détérioration de l'état clinique Consultations de contrôle au décours d'une hospitalisation | |
| Au décours d'une hospitalisation pour décompensation | <ul style="list-style-type: none"> Consultation par le médecin traitant la semaine de sortie de l'hospitalisation Si état de base non atteint : consultations supplémentaires selon l'évolution | |

Figure 12. Suivi minimal de l'ICFEP. Guide de parcours de soins. HAS 2014

3.3.3 Insuffisance cardiaque droite chronique

(21)

La prise en charge initiale est étiologique car c'est la seule qui a une action directe sur l'évolution de la maladie. Le traitement symptomatique vise à réduire la gêne fonctionnelle et prévenir les risques de décompensation. Il s'articule autour de l'optimisation de la pré-charge, la post-charge et augmenter la contractilité du ventricule droit.

3.3.3.1 Diminution de la pré-charge:

Utilisation des diurétiques de l'anse pour diminuer la rétention hydrosodée et les signes congestifs généraux. En cas d'insuffisance d'effet, on peut associer un diurétique thiazidique.

L'utilisation des IEC / ARA2 / anti-aldostérone ne montre pas de bénéfice. Par contre celle des dérivés nitrés est possible si besoin en augmentant la capacité veineuse.

3.3.3.2 Diminution de la post-charge:

Seulement dans le cas d'HTAP post-capillaire dont le traitement est la prise en charge du trouble du VG (ICS ou ICFEP) par les traitements déjà cités.

3.3.3.3 Amélioration de la contractilité:

Seulement en cas de tachyarythmie ventriculaire on peut utiliser des digitaliques. En effet, par leur action inotrope positif, ils ont des effets pro-arythmiques et vasoconstricteurs pulmonaires contre-indiqués dans le cas d'ICD.

3.4 Traitement de l'Insuffisance Cardiaque Aiguë

(22)

L'Insuffisance cardiaque aiguë (ICA) correspond à l'apparition brutale de signes d'IC. Elle est secondaire à une poussée évolutive d'une ICC, un évènement ischémique (SCA, IDM), une pathologie cardiovasculaire (HTA, CMD, myocardite)...

La prise en charge initiale de l'ICA correspond à la stabilisation symptomatique de l'état de santé du patient, notamment en cas d'Œdème Aigu du Poumon (OAP), cause principale d'hospitalisation pour ICA, ou de bas débit cardiaque, ou de poussée hypertensive.

La prise en charge secondaire correspond au traitement de l'étiologie primitive, notamment le SCA, les troubles arythmiques, la poussée hypertensive et le choc cardiogénique qui sont les causes principales d'apparition d'ICA. Leur prise en charge est très spécifique et ne sera pas abordée ici. Le diagnostic étiologique peut être débuté en parallèle de la prise en charge initiale et va influencer la stratégie thérapeutique.

Selon l'évolution du patient, l'ICA peut régresser complètement ou engendrer une ICC.

3.4.1 Bilan symptomatique

(11)

On effectue en pré-hospitalier ou dès l'arrivée aux urgences:

- Anamnèse: recherche d'antécédents cardiorespiratoires
- Bilan clinique avec auscultation:
 - o cardiaque: recherche de bruits cardiaques anormaux, tachycardie
 - o pulmonaire: **dyspnée +++**, râles, expectoration, toux
- ECG: mesure de la PAS et de la Fc, recherche de troubles du rythme
- Oxymétrie: mesure de la saturation en O₂, recherche d'hypoxie (marbrures...)

- Bilans sanguins complets: Troponines, Numération Formule Sanguine, bilan hémostase, ionogramme, bilan rénal et hépatique, glycémie, CRP et dosage BNP ou NT-proBNP (très utilisé pour diagnostiquer et éliminer l'origine cardiaque de la dyspnée)
- Gaz du sang: non systématique mais réalisé surtout en cas d'OAP sévère ou de choc.
- Echographie-Doppler: mesure de la FEVG, typage de l'IC. Indiqué uniquement en cas d'échec thérapeutique ou d'OAP mal toléré. Il n'est pas réalisé systématiquement en urgence mais le sera forcément dans les premières 24h d'hospitalisation.

3.4.2 Traitement symptomatique de l'Insuffisance Cardiaque Aiguë (11,22)

En général, le traitement de l'ICA est une urgence qui comprend: oxygénation et/ou assistance ventilatoire si OAP, traitement vasodilatateur, traitement diurétique et si besoin injection de cardiotoniques. Le but est une stabilisation de l'état de santé du patient en attente de la prise en charge secondaire de l'élément déclencheur. L'environnement de soins est important pour la stratégie thérapeutique mais les mesures décrites doivent être effectuées au plus vite. L'hospitalisation en urgence est toute de même fortement recommandée.

3.4.2.1 Mesures initiales

- Positionner le patient en position demi-assise
- Pose d'accès veineux périphériques et injection de 500ml de G5% en 24h (jamais de sérum physiologique)
- Contrôle de la glycémie et équilibrage par insulinothérapie IV si besoin
- Installation du monitoring : PAS, Fc, Saturation en O2, Température, ECG continu.

- Si possible, identifier la cause étiologique afin d'orienter le patient vers la structure la plus adaptée: revascularisation si accident ischémique (IDM, SCA)...
- Morphiniques si patient très anxieux (effets vasodilatateurs veineux et artériels intéressants) en l'absence de contre-indications respiratoires.
- Arrêt des bêtabloquants à discuter avec le médecin
- Anti-coagulation en cas de SCA et/ou de FA associée.

3.4.2.2 Oxygénation et assistance ventilatoire

L'oxygénothérapie par sonde nasale ou application d'un masque doit être initiée très tôt. Le débit à appliquer est dépendant de la saturation en O₂ qui doit être ramenée entre 94 et 96%.

En cas de troubles respiratoires, on peut réaliser très tôt une assistance ventilatoire, soit par ventilation mécanique non invasive (VNI) ou ventilation mécanique en pression positive (VPP). Le but est multiple:

- Corriger l'hypoxémie
- Diminuer le travail des muscles respiratoires améliorant la distribution de l'O₂
- Diminuer la pré-charge et la post-charge, soulageant le travail cardiaque
- Augmenter la pression intra-thoracique pour diminuer le volume sanguin central

3.4.2.3 Traitement diurétique

Traitement de référence de l'OAP avec diurétique de l'anse par voie IV aux doses de 40 mg renouvelable (2 à 3 fois par heure jusqu'à amélioration, en général sans dépasser 250 mg par jour), avec majoration possible des doses en cas de traitement diurétique préalable insuffisant. L'action diurétique n'apparaît qu'au bout de 5 à 30 min mais l'effet vasodilatateur veineux obtenu par injection IV permet de diminuer

massivement la pré-charge et la volémie. En suivant, des injections répétées sont nécessaires selon l'amélioration de la gêne respiratoire et de la diurèse. Les doses très élevées (> 1mg/kg) sont contre-indiquées en cas d'ICA par stimulation massive du SRAA provoquant une vasoconstriction et hausse de la post-charge. Donc si on constate une insuffisance d'effet, on associera plutôt un autre diurétique (thiazidique ou anti-aldostérone).

3.4.2.4 Traitement vasodilatateur

Traitement de référence de l'OAP et du choc cardiogénique par dérivés nitrés grâce à leur action très rapide. Ils permettent de diminuer majoritairement la pré-charge, et à doses plus fortes agissent sur la post-charge et diminuent les besoins en O₂ du myocarde. On commence par des doses-test à administration sublinguale ou orale toutes les 5 à 10 min afin de soulager le patient, puis on passe à la forme IV. Attention, ils ne doivent pas être utilisés si la pression artérielle systolique est trop basse (<110 mm Hg).

3.4.2.5 Traitement cardiotonique

Essentiel en cas de choc cardiogénique (bas débit gravidique avec forte hypotension fréquent durant les IDM) avec ou sans OAP. La stimulation par agoniste adrénergique (alpha et bêta) inotropes positif comme la dobutamine ou l'adrénaline implique un suivi spécialisé dans un environnement hospitalier (en général suivi par ETT) car ils peuvent être responsables d'arythmie et d'ischémie myocardique (effet chronotrope, bathmotrope et dromotrope positif). On débute par des injections croissantes en dobutamine associée à la dopamine (vasopresseur) en cas de pression artérielle restant basse.

Remarque: la dobutamine est aussi utilisée selon un schéma intermittent en cas d'IC terminale avec bas débit systolique profond. La cure se traduit par des injections de doses croissantes car il y a un phénomène de tachyphylaxie à l'usage répété de

dobutamine. Les patients en deviennent dépendants. C'est une mesure de dernier recours dans l'attente de greffe ou en soins palliatifs.

Dans le cas où le patient est déjà traité en traitement de fond par des bêtabloquants, les agonistes adrénergiques ont moins d'efficacité. On peut utiliser d'autres médicaments inotropes positifs mais uniquement en service hospitalier spécialisé comme l'USIC (unité de soins intensifs en cardiologie) en cas d'échec thérapeutique des traitements précédents:

- Les inhibiteurs des phosphodiésterases 3 (enoximone ou milnirone): Ces enzymes sont surtout présentes au niveau myocardique et leur inhibition permet d'augmenter la concentration intracellulaire en AMPc qui aboutit à la hausse du taux intracellulaire en Ca^{2+} . Ils possèdent une action inotrope positive importante, une action vasodilatatrice totale permettant de diminuer la pré-charge et la post-charge et un effet lusitrope positif (hausse de la vitesse de relaxation myocardique durant la diastole).
- Le levosimendan: inotrope positif qui augmente la sensibilité au Ca^{2+} des protéines contractiles par liaison à la troponine Ca^{2+} dépendante. Il possède également une action vasodilatatrice artérielle et coronaire par ouverture des canaux potassiques des muscles lisses. A fortes doses, cette molécule inhibe les phosphodiésterases de type 3.

3.4.2.6 Place de l'assistance circulatoire

(11)

En cas d'échec thérapeutique, et en attente des traitements étiologiques chirurgicaux ou de transplantation cardiaque, on peut mettre en place une assistance mécanique pour équilibrer de manière transitoire la balance hémodynamique du patient.

3.4.2.6.1 Contre-pulsion intra-aortique:

Le plus souvent en cas de choc cardiogénique réfractaire avec contexte ischémique, insertion d'un ballonnet dans l'aorte qui se gonfle en systole (augmente la perfusion

coronarienne) et se dégonfle en diastole (diminue la post-charge => hausse du VES). Ce système permet de diminuer les doses d'inotropes positifs.

3.4.2.6.2 Circulation extracorporelle

Machine mise au chevet du patient permettant d'assurer un débit cardiaque et une oxygénation des tissus suffisants.

3.4.2.6.3 Cœur artificiel ou dispositif d'assistance ventriculaire

Pompe mécanique qui assure, soit en partie ou soit totalement, le travail ventriculaire droit et/ou gauche. Il existe des modèles extracorporel ou intracorporel nécessitant parfois une cardiectomie.

PARTIE 4. NOUVELLES PERSPECTIVES DE TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

4.1 Inhibiteur de la néprilysine:

4.1.1 Mécanisme pharmacologique

(26)

L'endopeptidase neutre, ou néprilysine (NPR), est responsable de la dégradation de l'ANF, du BNP et de la bradykinine. Le Sacubitril est une pro-drug dont le métabolite actif est le LBQ657. L'inhibition de la NPR entraîne une hausse des taux plasmatiques de peptides natriurétiques qui vont exercer leur action pharmacologique via un RCPG couplé à Gq (guanylate cyclase) le NPR-A. L'augmentation des taux en GMPc active la protéine kinase G permettant notamment de déclencher la relaxation des muscles vasculaires lisses (=> vasodilatation) ou encore de diminuer la libération de rénine. Les effets pharmacologiques sont corrélés à la baisse des taux plasmatiques du NT-proBNP, produit de dégradation du BNP par la NPR.

- Inhibition du SRAA et de l'activité du système sympathique
- Vasodilatation périphérique et effet natriurétique: baisse de la post-charge
- Lutte contre la toxicité neuro-hormonale du SRAA
- Augmentation du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire

L'omapatrilate est le premier inhibiteur des vaso-peptidases (enzyme de conversion et néprilysine). Dans les années 2000, deux grandes études OCTAVE et OVERTURE ont montré (50):

OCTAVE: l'omapatrilate est plus efficace qu'un IEC pour diminuer la pression artérielle mais au prix d'un taux d'angio-œdèmes supérieur.

OVERTURE: dans le traitement de l'IC, l'utilisation de l'omapatrilate a permis une diminution du risque cardiovasculaire et du nombre d'hospitalisation mais est responsable d'un nombre important d'hypotension artérielle.

La conclusion est que l'inhibition simultanée de l'enzyme de conversion et de la néprilysine est responsable d'effets indésirables trop importants pour une utilisation thérapeutique. Cependant, l'inhibition sélective de la néprilysine est utile pour augmenter l'activité des vasodilatateurs. Le coupler avec un antihypertenseur tel qu'un ARA2 permet de potentialiser son effet thérapeutique, limiter la neuro-toxicité du SRAA et augmenter les effets antiprolifératifs et anti hypertrophiques des peptides natriurétiques, tout en limitant le risque d'effets indésirables liés à l'inhibition de l'enzyme de conversion.

L'Entresto® correspond à l'association du Sacubitril avec le Valsartan à doses quasi-égales (respectivement 24 mg/26 mg et 49 mg/51 mg et 97 mg/103 mg).

4.1.2 Etudes cliniques réalisées durant le développement:

(27)

4 études ont été réalisées par le laboratoire en amont de la commercialisation, deux études d'évaluation de l'efficacité et deux études de la tolérance:

- Etude PARAMOUNT: étude de phase II randomisée en double-aveugle comparant le traitement par Entresto® et le traitement par Valsartan seul, en association au traitement optimal standard (excluant IEC et ARA II): montre une diminution significative plus importante des taux plasmatiques de NT-proBNP après 12 semaines de traitement par Entresto® que par Valsartan seul.

Cette étude a été réalisée sur une population d'ICFEP, différente de la population cible de l'AMM.

- Etude PARADIGM-HF: étude de phase III randomisée en double-aveugle comparant le traitement par Entresto® et le traitement par énalapril en association au traitement optimal standard (excluant IEC et ARA II) au sein d'une population avec une insuffisance cardiaque et FEVG ≤ 40 puis amendée à $\leq 35\%$: montre une réduction significative plus importante du nombre de décès par

évènement cardiovasculaire ou hospitalisation pour IC dans le groupe traité par Entresto®.

L'étude devait se poursuivre jusqu'à ce qu'un certain nombre de patients présentent un évènement cardiovasculaire sur 34 mois, mais a été interrompu avant en raison de l'efficacité démontrée du médicament selon les critères prédéfinis dans le protocole de l'essai après un suivi médian de 27 mois. En effet, ce traitement a entraîné une diminution de 21 % de la mortalité cardiovasculaire par rapport à l'énalapril.

- Etude TITRATION: étude de phase II randomisée en double-aveugle qui a évalué la tolérance de 2 protocoles de titration : un classique sur 6 semaines et un accéléré sur 3 semaines chez des patients avec insuffisance cardiaque de classe II à IV et une FEVG \leq 35% hospitalisés ou non, naïfs de traitement par IEC/ARA II ou recevant des doses variables notamment de faibles doses. Après 12 semaines d'étude, on observe des effets indésirables plus fréquents avec le protocole accéléré.
- Etude TRANSITION (28): étude randomisée de phase IV, multicentrique, ouverte, à groupes parallèles, réalisée chez des patients avec insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite et un épisode de décompensation cardiaque, dont l'objectif est d'évaluer à 10 semaines de suivi, la proportion de patients atteignant la dose cible de LCZ696 200mg x 2/j en fonction du moment de l'initiation du traitement. Elle conclut en Août 2018 qu'Entresto® peut être initié en toute sécurité peu de temps après un épisode d'insuffisance cardiaque aiguë, à la fois à l'hôpital et en consultation externe et chez un large éventail de patients stabilisés

Etudes en cours:

- L'étude LCZ696D2301 (PARAGON), randomisée en double-aveugle, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de LCZ696 en comparaison au valsartan, sur la morbi-mortalité de patients souffrant

d'insuffisance cardiaque (Classe II-IV NYHA) avec fraction d'éjection préservée (fin prévue : mai 2019)

- L'étude de morbi-mortalité dans le post infarctus (PARADISE-MI) dont le protocole est en cours de rédaction.

4.1.3 Recul et suivi:

(27)

Les principaux effets indésirables observés ont été:

- Angio-œdèmes: à cause de l'inhibition de la dégradation de la bradykinine par le sacubitril. On constate une incidence plus importante de ces angio-œdèmes sous Entresto® que sous énalapril (0.5% vs 0.2%), et même très importante sur la population noire (2.4% vs 0.5%).
- Hyperkaliémie: incidence moins importante sous Entresto® que sous énalapril (11.6% vs 14%)
- Hypotension artérielle: incidence plus importante sous Entresto® que sous énalapril (17.6% vs 11.9%)
- Insuffisance rénale: incidence moins importante sous Entresto® que sous énalapril (10.1% vs 11.5%)

En avril 2015, L'Agence Nationale de Santé et du Médicament a octroyé une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte pour l'évaluation de la tolérance d'Entresto® conjointement à 3 ATU pour l'usage hospitalier. En novembre 2015, aucun signal de pharmacovigilance n'a été rapporté, lui octroyant l'AMM le 19 novembre 2015 pour l'usage thérapeutique en milieu hospitalier.

La mise en place d'un Plan de Gestion des Risques a été initié en septembre 2015 spécifique des événements de type hépatotoxicité, angioedèmes, atteinte cognitive, et interactions médicamenteuses avec les statines, comprenant plusieurs études:

- Une étude de sécurité (PASS) dont l'objectif est de caractériser la tolérance post-AMM d'Entresto® à partir de bases de données européennes (fin prévue 2020)

- L'étude CLCZ696B2320, randomisée en double aveugle dont l'objectif est d'évaluer l'effet d'Entresto® sur la fonction cognitive par rapport au valsartan (fin prévue : mars 2022)
- Une étude de sécurité (PASS) sur base de données, pour évaluer le risque de survenue d'événements liés aux statines lors de l'utilisation concomitante d'Entresto® (fin prévue 2020)
- Une étude observationnelle à partir d'une base de données américaine dont l'objectif est d'évaluer le risque d'angio-œdèmes graves associé à l'utilisation d'Entresto® chez les patients américains d'ethnie noire insuffisants cardiaques.

En 2017, la Commission de la Transparence a statué sur l'Entresto®:

- Qualification d'ASMR (Amélioration du service médical rendu) de grade IV (mineur)
- Qualification de SMR (Service médical rendu) important

L' Entresto® est disponible depuis 2018 en pharmacie de ville.

4.1.4 Indications et place dans la stratégie thérapeutique

Entresto® est recommandé aux patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG \leq 35%, préalablement traités par IEC ou ARA2 qui restent symptomatiques et nécessitent une modification de traitement. Il n'est donc pas recommandé en première intention pour l'instant compte tenu du recul très important sur l'usage des IEC qui reste le traitement de référence de l'ICS.

4.2 Sérélaxine

Analogue recombinant de la relaxine-2 synthétisée naturellement par le placenta qui régule les adaptations maternelles afin d'améliorer la compliance artérielle, le débit cardiaque et le débit sanguin rénal. Cette hormone de la superfamille des insulines peut interagir avec deux récepteurs (RXFP1 de haute affinité et RXFP2 d'affinité moindre) exprimés en majorité par le cœur, le rein et le système reproducteur. La liaison entre relaxine-2 et son récepteur induit plusieurs effets:

- Vasodilatation rapide par un effet direct dépendant de l'AMPc
- Vasodilatation prolongée par un effet indirect dépendant du GMPc (par la synthèse de NO et de prostacyclines au sein des cellules endothéliales).
- Antagonisme de la libération de rénine par augmentation du débit sanguin rénal afférent (=> inhibition du SRAA)

Cet analogue permettrait donc de diminuer les résistances périphériques par vasodilatation importante (baisse de la post-charge), d'augmenter la compliance artérielle et de lutter contre la toxicité neuro-hormonale du SRAA.

(29) En 2016, une première étude prévoyait son utilisation dans la prise en charge de l'ICA avec pour but une diminution de la mortalité et de la dyspnée.

(30) En juin 2018, une méta-analyse est parue et souligne la très bonne tolérance de la sérélaxine chez les patients malgré une durée d'analyse trop faible et un manque d'indices d'efficacité capables d'apprécier le potentiel innovant de ce traitement. Néanmoins elle a conclu que par rapport aux autres traitements de l'ICA, la sérélaxine n'a pas permis une diminution de la mortalité ni d'amélioration notable de la dyspnée. Elle n'a donc pour l'instant pas de place dans la prise en charge de l'ICA.

(51) Une étude récente envisage l'utilisation de la sérélaxine comme traitement préventif de la fibrose cardiaque par inhibition de la voie de signalisation de différenciation profibrotique des fibroblastes cardiaques.

4.3 Traitement des troubles du cycle calcique intracardiaque

4.3.1 Thérapie génique SERCA2

(33)

Il a été mis en évidence que des troubles de l'activité et de l'expression de l'enzyme SERCA sont impliqués dans la pathogénicité de l'ICS.

(31,32)

La thérapie MYDICAR est à l'origine une thérapie génique basée sur le transfert de gène codant pour l'enzyme SERCA2, responsable du cycle de recapture du Ca^{2+} intracardiaque, déficiente en cas d'ICS. Le transfert est réalisé par l'injection intracoronarienne d'un vecteur viral adéno-associé (AAV) recombinant contenant:

- une capsid de sérotype déterminé de l'AAV (il existe environ 100 sérotypes)
- de l'ADN complémentaire de l'enzyme humaine SERCA 2a

L'objectif est d'effectuer une surexpression de la SERCA pour réguler le cycle cardiaque du Ca^{2+} afin d'augmenter les capacités lusitropes du cœur et soutenir le travail cardiaque chez des patients IC présentant une FEVG $\leq 35\%$, une graduation NYHA III ou IV, avec ou sans DAI.

(52)

L'étude CUPID 1 est le résultat d'une investigation clinique après injection unique d'une association AVV1/SERCA2a chez quelques patients atteints d'ICS. On a pu observer une amélioration significative de la clinique de ces patients et une très bonne tolérance du traitement.

(53)

Suite à ces résultats, plusieurs études cliniques ont été réalisées (CUPID 2, AGENT-HF) mais toutes ont présenté des résultats décevants vis-à-vis de l'efficacité thérapeutique de la thérapie génique et ont été arrêtées avant leur terme. Cependant, elles ont confirmé la très bonne tolérance du traitement.

Pourtant, l'idée reste présente avec un certain nombre d'études travaillant sur d'autres sérotypes plus à même de transmettre l'ADNc (notamment l'AVV-9), ou encore de coupler l'ADNc de la SERCA avec celui d'autres protéines comme SUMO 1 (protéine post-transcriptionnelle ayant une action importante dans la conservation et la stabilisation de la protéine SERCA (42)), JHP2 (juntophiline 2, protéine principale structurelle pour le couplage des canaux Ca^{2+} de type L cardiaques et du récepteur de la ryanodine de type 2 (43)) ou des facteurs de croissance des fibroblastes (apéline).

4.3.2 Stabilisateur des canaux à ryanodine du réticulum sarcoplasmique (34)

Il a été mis en évidence un déficit d'activité des récepteurs à ryanodine du réticulum sarcoplasmique par hyper phosphorylation de la sérine 2808 via la protéine kinase A à l'origine d'une réduction de l'affinité de la liaison du récepteur avec une sous-unité stabilisatrice, la calstabile2 ou FKBP12.6. Ceci entraîne un phénomène de fuite du Ca^{2+} provoquant des troubles arythmogènes.

(35,36)

Le JTV519 (ou K201) est un dérivé de benzothiazépine qui stabilise les canaux à ryanodine à l'état fermé. L'étude sur animal a montré deux choses:

- JTV519 augmente l'affinité de liaison de la calstabile2 pour le récepteur à ryanodine
- JTV 519 inhibe la fuite de Ca^{2+} à partir du réticulum sarcoplasmique durant la diastole.

(37)

Une étude récente a montré que le phénomène de fuite de calcium à partir des canaux à ryanodine du réticulum sarcoplasmique présentait effectivement une incidence sur certains troubles du rythme cardiaque, mais pas sur la pathogénicité de l'insuffisance cardiaque.

4.3.3 Le phospholamban

(44)

Beaucoup d'études ont été réalisées ces 10 dernières années en mettant l'accent sur le rôle prépondérant du phospholamban sur la régulation du cycle calcique intracardiaque. En effet, son action inhibitrice de la SERCA fait de lui une cible de choix. A l'heure actuelle, une bonne partie des protéines régulatrices (ou régulome) de l'activité du phospholamban ont été identifiées et semblent être également des cibles potentielles thérapeutiques afin de rétablir l'intégrité du cycle calcique à l'origine de troubles arythmiques et hyper-prolifératifs du cœur.

Ces cibles comprennent notamment:

- Hax-1: protéine pro-apoptotique dont la surexpression augmente la quantité de phospholamban.
- PP1: phosphatase associée au phospholamban dont l'expression est très importante dans le contexte d'IC. Il existe 2 inhibiteurs endogènes I1 et I2 dont on pourrait augmenter l'activité.
- Hsp20: la protéine de choc Hsp20 semble avoir un effet cardioprotecteur par son action d'inhibition du phospholamban et sur le mécanisme de la bêta-stimulation. De plus elle semble avoir une action d'augmentation de la contractilité.
- HRC: protéine de liaison au calcium riche en histidine semble avoir un rôle compétitif de capture du Ca^{2+} avec la SERCA, retardant la relaxation myocardique.

4.4 Istaroxime

(38)

Molécule aux propriétés lusitrope et inotrope positives indiquée dans la prise en charge de l'ICA. Le premier mécanisme d'action décrit diminution l'activité de la pompe Na^+/K^+ (comme les digitaliques) et l'activation d'une isoforme de l'ATPase calcique.

Les effets attendus sont donc une augmentation de la pression d'éjection du VG sans effets pro-arythmiques ni action sur la PAS.

(39)

En 2012, on obtient un peu plus d'informations sur la pharmacodynamie:

L'istaroxime agit par stimulation de la SERCA et du récepteur NCX (rééquilibrage du cycle calcique intracardiaque) et par inhibition de la pompe Na⁺/K⁺. Mais à contrario de la digoxine elle présente:

- Action inotrope positive sans arythmogénicité
- Toxicité inférieure (rappelons que la digoxine a une marge thérapeutique étroite)
- La baisse de la fréquence cardiaque est corrélée à une baisse transitoire de la PAS en début d'action, baisse perçue par les barorécepteurs à l'origine de la baisse de la Fc. Ce qui est différent de la digoxine qui agit par stimulation vagale médiée par l'interaction de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques des cellules myocardiques.
- L'apparition et la diminution de l'action inotrope est plus rapide

L'étude HORIZON-HF de phase II étudie l'efficacité hémodynamique de l'istaroxime dans la prise en charge de l'ICA décompensée. Cela a permis d'observer une baisse de la Fc grâce à un effet lusitrope positif (par stimulation de l'activité de la SERCA et augmentation de la captation du Ca²⁺ en phase de relaxation myocardique), une baisse de la pression intra-pulmonaire mais pas de hausse significative de la FEVG.

Les effets indésirables principaux ont été des troubles digestifs (vomissements surtout) et des réactions au niveau du site de perfusions, modifiant la formulation galénique vers une forme encapsulée liposomale.

Cette molécule est donc très intéressante dans la stratégie de prise en charge de l'ICA décompensée où l'utilisation d'inotropes positifs serait très profitable au patient mais où les effets pro-arythmiques contraignent leur utilisation. L'absence d'effets arythmogènes a été bien étudié (40) et en fait un candidat intéressant.

4.5 Omecamtiv mecarbil

(41)

Premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique, il s'agit d'un activateur sélectif de la myosine cardiaque. Il permet, par des modifications allostériques, une augmentation de la vitesse d'hydrolyse de l'ATP par la tête de la myosine. Ainsi, cela augmente la proportion d'interaction myosine/actine pour allonger la systole et augmenter la force de contraction myocardique. A mentionner qu'il n'y pas d'action sur le cycle calcique intracardiaque.

Des recherches importantes ont été menées sur ce produit avec pas moins de 9 essais cliniques de phase I et 4 essais cliniques de phase II. Les études de phase I ont montré une augmentation du temps d'éjection systolique, une hausse du volume systolique et donc une augmentation de la FEVG, sans danger important et avec une bonne tolérance.

Les principaux essais de phase II :

- Essai ATOMIC-HF: étude phase IIb de cohorte séquentielle, à double insu, randomisée et contrôlée contre placebo qui a étudié l'action de ce produit sur la dyspnée chez des patients hospitalisés pour ICA. Malheureusement, l'objectif de réduction de la dyspnée n'a pas été atteint. Il a quand même confirmé son action sur la hausse de la fonction systolique.
- Essai COSMIC-HF: étude de phase II randomisée, à groupes parallèles, à double insu et contrôlée par placebo visant la titration par voie orale. Elle a permis de mettre en évidence qu'une stratégie de posologie adaptée permettait une augmentation de la fonction systolique. De plus une baisse significative des taux plasmatiques de NT-proBNP intéressante a été observée, mais également une hausse des taux plasmatiques de troponines et dans chaque cas, aucun n'a été considéré comme étant dû à un épisode d'ischémie ou d'infarctus du myocarde.
- Essai GALACTIC-HF est un essai clinique multicentrique de phase III à double insu, randomisé et contrôlé par placebo, qui a commencé à recruter des patients en janvier 2017 et doit s'achever en janvier 2021. Il a pour but de tester l'efficacité hémodynamique de l'omecamtiv mecarbil associé au traitement standard optimisé de l'ICC avec FEVG réduite.

4.6 Inhibition de GRK 2

(45)

GRK2 est une serine/thréonine kinase couplée à un RCPG, en particulier le récepteur bêta-adrénergique. Plusieurs études ont montré le rôle d'une surexpression de GRK2 dans le mécanisme du remodelage délétère cardiaque.

(46)

Plusieurs composés actifs ont été identifiés comme potentiels inhibiteurs sélectifs de GRK2 et semblent être de bonnes pistes dans le traitement précoce de l'IC.

4.7 Vaptans

(47)

Ce sont des antagonistes des récepteurs V1 et/ou V2 des récepteurs à la vasopressine. Actuellement en France, seul le Tolvaptan, qui est un antagoniste sélectif du récepteur V2, possède une AMM pour la prise en charge symptomatique de polykystose rénale autosomique dominante.

Cependant, il a été mis en évidence que ces vaptans pourraient avoir une indication dans la prise en charge des hyponatrémies sévères secondaires à une IC droite décompensée car ils n'ont pas d'impact sur la pression artérielle ni sur la fonction rénale, deux conséquences fréquentes des diurétiques de l'anse.

4.8 Conclusion et autres perspectives

Nous avons vu que les mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance cardiaque sont multiples et très intriqués. Après avoir présenté quelques pistes pharmacologiques prometteuses nous rappelons qu'il existe d'autres mécanismes à l'étude non abordés dans cette présentation car ils s'appuient sur des mécanismes immunologiques, génétiques ou chirurgicaux avancés.

PARTIE 5. ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

5.1 Prévention primaire

La prévention primaire correspond à la mise en place de mesures d'éducation et d'évolution du mode de vie des personnes saines afin d'éviter la survenue d'évènements cardiovasculaires.

Les principaux facteurs de risques cardiovasculaires sur lesquels on peut agir en prévention primaire sont:

- Tabagisme
- Surpoids et Sédentarité

Le pharmacien d'officine peut contribuer à la mise en place de stratégies préventives par des campagnes anti-tabac, de promotion d'une alimentation équilibrée et de la régularité d'une activité physique. Les recommandations actuelles de santé publique sont:

5.1.1 Habitudes alimentaires

(48)

Augmenter :

- Les fruits et légumes: au moins 5 fruits et légumes par jour, par exemple 3 portions de légumes et 2 fruits
- Les légumes secs : lentilles, haricots, pois chiches...: au moins 2 fois par semaine des légumes secs car ils sont naturellement riches en fibres
- Les féculents complets: au moins un féculent complet par jour car ils sont naturellement riches en fibres

- Le poisson: deux fois par semaine du poisson, dont un poisson gras (sardines, maquereau, hareng, saumon)
- L'huile de colza, de noix et d'olive: les matières grasses ajoutées (huile, beurre et margarine) peuvent être consommées tous les jours en petites quantités. Privilégiez l'huile de colza, de noix et d'olive.
- Les produits laitiers : lait, yaourts, fromage: 2 produits laitiers par jour
- Boire entre 1, 5 et 2L d'eau par jour

Réduire :

- L'alcool: pour réduire les risques, il est recommandé de limiter sa consommation à deux verres par jour maximum et de ne pas consommer d'alcool tous les jours
- Les boissons sucrées, les aliments gras, sucrés, salés et ultra-transformés: il est recommandé de limiter les boissons sucrées, les aliments gras, sucrés, salés et ultra-transformés
- Les produits salés: il est recommandé de réduire sa consommation de sel (49)
 - 8 g/jour chez les hommes adultes ;
 - 6,5 g/jour chez les femmes adultes et les enfants.
- La charcuterie: limiter la charcuterie à 150 g par semaine
- La viande: privilégier la volaille et limiter les autres viandes (porc, bœuf, veau, mouton, agneau, abats) à 500 g par semaine

5.1.2 Activité physique

- L'activité physique: au moins 30 minutes d'activités physiques dynamiques par jour
- Le temps passé assis: ne restez pas assis trop longtemps. Prendre le temps de marcher un peu toutes les 2 h.

5.1.3 Arrêt du tabac

Depuis mai 2018, les substituts nicotiques par voie transdermique ou orale sont remboursés par la Sécurité Sociale comme tout médicament listé. La prise en charge nécessite une prescription médicale, mais le pharmacien d'officine est capable de conseiller le patient autant sur le plan du sevrage que sur le plan de l'accompagnement des envies ou du stress engendré par ce sevrage (homéopathie, phytothérapie...)

5.1.4 Vaccination

La vaccination est essentielle, notamment chez le patient insuffisant cardiaque, et il est recommandé d'effectuer par le médecin/infirmier:

- vaccin anti-pneumocoque tous les 5 ans
- vaccin anti-grippal annuel (réalisable par le pharmacien d'officine depuis 2018 en région Occitanie)

5.2 Prévention secondaire

Il s'agit de la mise en place de procédures ayant pour objectif de réduire le risque de récurrences d'accidents cardio-vasculaires et de détecter d'autres pathologies cardiovasculaires associées chez le patient. On va agir sur la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires et des co-morbidités associées à l'insuffisance cardiaque.

Principaux facteurs cardiovasculaires et co-morbidités:

- Diabète
- Tabagisme
- Surpoids

- Anomalie du bilan lipidique
- Dénutrition
- Insuffisance rénale
- Syndrome d'Apnées du Sommeil
- Anémie
- Insuffisance respiratoire et/ou BPCO
- Etat dépressif
- Altération des fonctions cognitives
- Handicap moteur

C'est le médecin qui définira la stratégie thérapeutique et qui initiera l'éducation thérapeutique du patient. Le pharmacien d'officine peut participer, notamment dans le cadre du Plan Personnalisé de Santé, au suivi et à l'encadrement d'un certain nombre de ces facteurs, ainsi qu'à l'éducation thérapeutique. Il peut arriver que le patient se sente plus à l'aise avec le pharmacien qu'avec le médecin et s'ouvre un peu plus sur ses appréhensions vis-à-vis du traitement, de la pathologie et même sur d'autres problèmes personnels. Le rôle du pharmacien est d'en tenir compte et d'informer le médecin si besoin.

5.2.1 Education sur les signes d'alertes

La constatation d'un de ces signes nécessite une consultation médicale rapide :

- Apparition d'un essoufflement au repos
- Fatigue anormale à l'effort
- Toux nocturne
- Malaise
- Vertige en position debout

- OMI: tels que des gonflements des pieds, chevilles et prise de poids rapide pouvant être le signe d'une rétention hydrosodée
- Constatation d'une variation du poids ≥ 2 à 3kg en quelques jours

5.2.2 Contrôle de la pression artérielle et de la glycémie

Le pharmacien peut réaliser à l'officine une mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Il peut mettre à disposition du patient du matériel d'auto-mesure par prise au poignet ou brassard, ainsi qu'un livret de suivi à remplir par le patient.

Egalement possible pour le suivi de la glycémie où le pharmacien doit éduquer le patient sur l'utilisation des appareils de mesures, la réalisation du test, la mise à disposition d'une boîte de recueil des déchets médicaux (DASRI).

5.2.3 Contexte psycho-social et environnemental

Le pharmacien par son contact privilégié avec le patient peut mettre en évidence certains problèmes sociaux qui peuvent avoir une incidence sur une éventuelle prise en charge médicale. Cela comprend:

- patient âgé et isolé: adaptation de la livraison des médicaments, préparation des piluliers
- mise en contact avec du personnel médical adapté (infirmier, kinésithérapeute...)
- anxiété du patient vis-à-vis de sa pathologie, de la prise en charge, un contexte familial ou économique difficile
- adaptation du lieu de vie du patient: mise à disposition de matériel médical de maison (lit médicalisé, fauteuil coquille, aménagement des locaux sanitaires...) de locomotion (déambulateur, rollator, cannes anglaises...)
- écoute du patient et de l'entourage si besoin

5.2.4 Entretien pharmaceutique

Le pharmacien peut réaliser, en accord avec le médecin, des entretiens personnalisés visant à promouvoir l'éducation thérapeutique et l'amélioration de la prise en charge du patient. Ces entretiens portent sur:

- Bilan Asthme/BPCO (fréquemment retrouvés chez le patient insuffisant cardiaque)
- Bilan de médication: pour tout patient ≥ 65 ans avec au moins une ALD ou tout patient ≥ 75 ans avec au moins 5 molécules prescrites depuis au moins 6 mois.
- Bilan anti-coagulation (retrouvé en cas de SCA et/ou de FA associée)

Le but principal est de fournir aux patients des informations sur sa pathologie, son évolution (connaissance des facteurs de décompensation et la découverte précoce de l'un d'eux), son traitement (effets indésirables).

5.2.5 Observance du traitement

Le pharmacien doit s'assurer autant que faire se peut que le patient respecte les consignes du/des médecins afin d'optimiser sa prise en charge. En effet, le patient insuffisant cardiaque va avoir un certain nombre de mesures hygiéno-diététiques à respecter en plus de son traitement médical. Le non-respect du régime hyposodé et de l'activité physique adaptée est souvent une cause de décompensation de l'IC, tout comme il doit s'assurer de la bonne prise du traitement médicamenteux.

5.3 Prévention tertiaire

Il s'agit de la mise en place de procédures visant à prévenir les complications de la pathologie, autant sur le plan organisationnel de la prise en charge que sur le plan pharmacologique.

Le pharmacien va agir en amont de par sa connaissance des effets indésirables du traitement et d'éventuelles interactions médicamenteuses, que cela soit au moment de la délivrance du traitement, ou durant l'éducation thérapeutique du patient.

5.3.1 Principales interactions et contre-indications médicamenteuses

Tout médicament ayant une action de réduction de la fonction rénale est contre-indiqué chez le patient IC. Le traitement standard est bien établi et c'est surtout sur l'automédication que le rôle du pharmacien est essentiel.

- L'aspirine et les anti-inflammatoires en vente libre doivent être évités au maximum.
- Les médicaments anti-rhume en vente libre contenant des substances vaso-actives (pseudo-éphédrine, éphédrine, caféine, guarana, vitamine C à haute dose > 2g/j, ginseng) doivent être évités. Une sensation de fatigue ressentie par le patient doit conduire à une consultation médicale.
- Les corticoïdes qui trainent dans l'armoire à pharmacie sont responsables de décompensation et ne doivent pas être pris sans un avis médical préalable.
- Les topiques gastriques (alginate, sels d'aluminium, diosmectite) peuvent interagir avec le traitement standard par voie orale et diminuer leur absorption, à l'origine d'un traitement sous-efficace.

L'utilisation des médicaments listés nécessite une prescription médicale donc leur utilisation est en général bien contrôlée, mais pour information, il faut éviter d'associer les médicaments ci-dessous avec le traitement standard de l'IC:

- Coxibs (anti-inflammatoire pouvant altérer la fonction rénale)
- Anti-arythmiques de classe I et le sotalol (=> majoration des troubles du rythme)
- Lithium et antidépresseurs tricycliques (toxicité cardiaque)

5.3.2 Impact du traitement sur la vie du patient

Le traitement de l'IC va être à l'origine de certains effets indésirables qui vont perturber le mode de vie du patient. Certains vont avoir une incidence physique directe avec un retentissement psychologique. Le dialogue patient/pharmacien et patient/médecin est important afin de détecter le plus tôt possible ces troubles et essayer de voir avec le médecin traitant ou le cardiologue une potentielle modification thérapeutique.

Il s'agit essentiellement:

- Toux: effet indésirable fréquent avec les IEC
- Hypotension orthostatique à l'origine de chutes et d'hospitalisations (antihypertenseurs)
- Impuissance sexuelle (bêtabloquants, antihypertenseurs, statines...)
- Troubles cognitifs et ralentissement psychomoteurs
- Limitation de l'activité physique (normalement prise en compte par le médecin lors de l'optimisation du traitement médicamenteux)

L'éducation thérapeutique du patient est importante afin qu'il distingue de manière précoce les signes de décompensation des effets iatrogéniques

5.4. Formation du pharmacien

5.4.1 Formation continue

Le pharmacien se doit de suivre l'évolution des traitements, de leurs modalités d'administration et des potentiels effets indésirables. Il est le garant du bon usage du médicament et veille à la sécurité des patients. Le Développement Professionnel Continu (DPC) est une obligation légale d'accompagnement à la formation du pharmacien.

5.4.2 Actualités et alertes sanitaires

Le pharmacien est attentif aux alertes émises par les agences sanitaires et se doit d'agir rapidement pour la sécurité du patient. En effet, sur le traitement de l'insuffisance cardiaque, l'actualité de 2018/2019 a été riche avec notamment:

- Retrait de lot sur de multiples spécialités à base de Valsartan (ARA2) contaminé par des impuretés. Cela a conduit à des ruptures d'approvisionnement majeures pour ces spécialités, qui a entraîné une modification de la stratégie de prise en charge.

En effet, toute spécialité à base de Valsartan est réservée à la délivrance aux patients dont l'ordonnance porte la mention "traitement indispensable pour ce patient" à l'origine de modifications de traitements en urgence et parfois de tensions avec les patients.

- Retrait de lot sur quelques spécialités à base d'Irbésartan (ARA2) contaminé par des impuretés.
- Depuis le 1er décembre 2018, le Previscan (anti-vitamine K à base de fluindione) n'est plus indiqué en initiation de traitement anticoagulant à cause d'effets indésirables immuno-allergiques rares mais potentiellement graves.

5.4.3 Equipement de prise en charge d'urgence à l'officine

Nous avons vu que les principales complications d'une ICC étaient des manifestations arythmiques et/ou pulmonaires (choc cardiogénique, OAP).

Afin d'effectuer les premiers gestes de prise en charge, en contact étroit avec un service médical d'urgence, en cas de détresse cardiovasculaire dans les locaux, la pharmacie devrait être pourvu de:

- pièce confidentielle équipée d'un support pour installer le patient
- tensiomètre / appareil de mesure de la glycémie

- oxygénothérapie avec masque (difficile à avoir dans toutes les pharmacies car le stockage de l'oxygène implique des mesures de sécurité complexes)
- si possible, un défibrillateur automatique
- quelques médicaments d'urgence:
 - Furosémide IV: 4 ampoules de 20mg
 - Trinitrine par voie sublinguale
 - Glucagon injectable

CONCLUSION

L'insuffisance cardiaque est une pathologie complexe qui possède une forte incidence. Sa pathogénèse complexe et multifactorielle implique encore beaucoup de recherche, que cela soit sur le plan physiopathologique ou sur le plan pharmacologique.

Elle représente une des plus grandes causes d'hospitalisation en France et fait d'elle un problème de santé publique majeur. Il semble qu'une prise de conscience de son impact sanitaire soit nécessaire autant auprès des autorités de santé que des patients. Une meilleure connaissance de cette pathologie auprès du grand public est indispensable.

L'intérêt d'un diagnostic précoce est majeur: cela permet une meilleure prise en charge du patient, une prévention accrue des risques d'évolution et une économie sur la dépense publique de santé en diminuant le nombre d'hospitalisations pour décompensation.

La multitude de travaux effectués ces dernières années sur le plan cardiovasculaire montre l'inquiétude du monde de la médecine sur le manque de moyens thérapeutiques à disposition du clinicien et l'évolution constante de l'espérance de vie moyenne, qui va de pair avec la prévalence de l'insuffisance cardiaque. Mais elle est aussi encourageante avec l'apparition de nouveaux outils et de nouvelles thérapies, envisagés autant sur le plan pharmacologique, immunologique et chirurgical, que sur le plan de la prévention pluridisciplinaire et de l'éducation thérapeutique.

Le pharmacien d'officine s'inscrit parfaitement dans cette dynamique d'accompagnement actif. Sa connaissance approfondie du médicament, des stratégies thérapeutiques évolutives et son contact avec le patient, font de lui un acteur essentiel de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Il semble évident que les missions du pharmacien vont continuer à se diversifier et que son intégration dans une équipe de soins pluridisciplinaire devient une étape importante dans le parcours de soins du patient.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Pr Muller C. *Cours de Cardiologie ECI 3.2*. Faculté de Pharmacie de Toulouse
- 2) Pr Chassot PG. *Précis d'Anesthésie Cardiaque*. Lausanne, Décembre 2010.
Site internet: <http://www.pac4.ch/index.html>
- 3) Dr Xavier André-Fouët. *Cardiologie*. Collège des Enseignants de Cardiologie. Université Claude Bernard Lyon I, Presses Universitaires de Lyon. ISBN: 2-7297-0636-4
- 4) Denis B, Machecourt J, Vanzetto G, Bertrand B, Defaye P. *Sémiologie et Pathologie Cardiovasculaires*. Edité par B.Denis, 1999. Site internet: <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/CardioCD/cardio/sommaire.htm>
- 5) Camps Cerimes. *Supports de Cours de Cardiologie, Histologie*. Université Médicale Virtuelle Francophone 2010 www.campus.cerimes.fr
- 6) Silbernagl S, Despopoulos A. *Atlas de poche de physiologie*. 3ème édition française 2001 - Médecine-Sciences Flammarion. ISBN: 2-257-13439-7
- 7) Thibaud Damy, Aziz Guellich, Emmanuelle Vermes, Guillaume Deswarte, Luc Hittinger. *Physiology and physiopathology of the renin-angiotensin-aldosterone system*. MT Cardio Volume 3, issue 4, Juillet-Août 2007. DOI : 10.1684/mtc.2007.0099
- 8) Rocha R, Stier Jr CT. *Physiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues*. Trends Endocrinal Metabs 2001; 12, 308-14. PMID:11504670
- 9) Thèse Mme Perruca J. *Rein, vasopressine et pression artérielle. Importance de la concentration de l'urine et du rythme nyctéméral d'excrétion d'eau et de sodium*. Université de médecine Paris VI - 2008
- 10) Logeart D. *Insuffisance cardiaque et dosage du BNP en pratique clinique*. Spectra Biologie n° 157 • Janvier - Février - Mars 2007
- 11) Attias D, Besse B, Lellouche N. *KB Médecine Cardiologie vasculaire*. Edition 2013-2014. VG Editions. ISBN: 978-2-8183-0938-4
- 12) HAS. *Guide du parcours de soins Insuffisance cardiaque*. Juin 2014

- 13) HAS. *Les marqueurs cardiaques dans la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque en médecine ambulatoire*. Rapport d'évaluation technologique - HAS - Juillet 2010
- 14) Galinier M, Berry M, Delmas C, Fournier P. *Intérêt du NT-proBNP dans le suivi des insuffisances cardiaques chroniques*. Ann Biol Clin 2013; 71 (spécial 1): 39-45 doi : 10. 1684/abc.2013.0090
- 15) Louis-François C, Dupin M. *Evaluation onco-gériatrique*. DU onco-gériatrique Toulouse. 16 décembre 2015
- 16) Pavy Ba, 1,* , Iliou M^{Ca}, 2, Vergès Ba, 3, Brion Ra, 4, Monpère Ca, 5. *Recommandations du Groupe Exercice Réadaptation Sport (GERS) de la Société Française de Cardiologie concernant la pratique de la réadaptation cardiovasculaire chez l'adulte*. Extrait du Référentiel des bonnes pratiques cliniques de la réadaptation cardiaque 2011. Site de la SFC: <http://www.sfc cardio.fr/groupe s/groupe s/exercice-readaptation-sport/>
- 17) Bianchi V, Sarra El A. *Médicaments*. Edition De Boeck. Avril 2012. ISBN: 9-782-8041-6896-4
- 18) Fauvel JM, *Fibrillation Auriculaire. Item 236, cours DCEM2*. UPS-Toulouse, 2009. Site internet: http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module12/item_236/poly/236_Fibrillation_auriculaire.pdf
- 19) Vidal. *Prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique*. 19 janvier 2019
- 20) P Carroz, D Graf, M Fromer. *Défibrillateur automatique implantable (DAI): principes de base et indications cliniques actuelles*. Rev Med Suisse 2013; 9 : 1154-9
- 21) N. Bihry E. Chaudesaygues P. Jurzak F. Clamadieu S. Ranc T. Perret J.-F. Aupetit. *Insuffisance ventriculaire droite : comment la prendre en charge ?* Arch Mal Cœur Vaiss Prat 2016;2016:9R13
- 22) C. Salathé F. P. Sarasin. *Insuffisance cardiaque aiguë décompensée : prise en charge initiale aux urgences*. Rev Med Suisse 2007; volume 3.32470
- 23) Isnard R. *Que retenir des dernières recommandations européennes sur l'insuffisance cardiaque ?* Arch Mal Cœur Vaiss Prat (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.amcp.2017.04.001>

- 24) HAS. *Entresto®. Synthèse d'avis de la commission de la transparence Mai 2016*. ENTRESTO SYNTHESE CT14835. has-sante.fr
- 25) Pr Michel Komajda. *Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical challenge?* La Lettre du Cardiologue • N° 510 - décembre 2017
- 26) Vidal. *Fiche Entresto®* Vidal.fr Mise à jour : 14 Janvier 2019
- 27) COMMISSION DE LA TRANSPARENCE *Avis 11 mai 2016. sacubitril / valsartan*. HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 1/19 Avis 3
- 28) Novartis. *Novartis announces new data that show Entresto® (sacubitril/valsartan) can be initiated early & safely in hospitalized patients after an acute heart failure episode*. Basel, August 25, 2018
- 29) N. Peschanski, P. Mulder, V. Richard. *Serelaxin in acute heart failure*. La Lettre du Pharmacologue. Vol 30 - n°1-2-janvier-juin 2016
- 30) Ling Yu, PhD, ^{un}Lijuan Cao, PhD, ^{un}Jing Sun, MD, ^bZhongyi Li, MMed, ^cFengzhen Yao, MD, ^{a,*} et Yabin Zhou, MD ^{b,*}. *Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for heart failure patients*. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun; 97(25): e11010. Published online 2018 Jun 22. doi: 10.1097/MD.00000000000011010 PMID: 29923986
- 31) Donna Mancini and CUPID Trial Investigators. *Abstract 19470: Sustained Improvement in Clinical Outcomes with MYDICAR® Compared to Optimal Therapy 1-year after Initial Gene Therapy in Patients with Advanced Heart Failure-The CUPID Trial*. Originally published 23 Mar 2018 *Circulation*. 2018;122:A19470
- 32) Samuel, TJ; Rosenberry, RP; Lee, S. Pan, Z. *Correction du dérèglement du calcium dans l'insuffisance cardiaque chronique à l'aide de la thérapie génique SERCA2a*. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 1086.
- 33) Frank, K., Bölc, B., Brixius, K. et al. *Modulation of SERCA: implications for the failing human heart*. *Basic Res Cardiol* (2002) 97(Suppl 1): 172. <https://doi.org/10.1007/s003950200033>
- 34) Xander H. T. Wehrens, Stephan E. Lehnart, Steven Reiken, John A. Vest, Anetta Wronska, Andrew R. Marks. *Ryanodine receptor/calcium release*

channel PKA phosphorylation: A critical mediator of heart failure progression. Proceedings of the National Academy of Sciences Jan 2006, 103 (3) 511-518; DOI:10.1073/pnas.0510113103

35) Donald J. Hunt , Peter P. Jones , Ruiwu Wang , Wenqian Chen , Jeff Bolstad , Keyun Chen , Yakhin Shimoni , et S. R. Wayne Chen. *K201 (JTV519) supprime la libération spontanée de Ca²⁺ et la liaison de [3 H] ryanodine à RyR2 indépendamment de l'association FKBP12.6.* Biochem J. 15 juin 2007; 404 (pt 3): 431-438. Publié en ligne le 29 mai 2007 Publiée en ligne le 22 février 2007 doi: 10.1042 / BJ20070135

36) Lehnart SE¹ , Terrenoire C , S Reiken , Wehrens XH , Song LS , Tillman EJ , Mancarella S , Coromilas J , Lederer WJ , Kass RS , Marks AR. *Stabilization of cardiac ryanodine receptor prevents intracellular calcium leak and arrhythmias.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 May 16; 103(20):7906-10. Epub 2006 May 3.

37) Belal A. Mohamed, Nico Hartmann, Petros Tirilomis, Karolina Sekeres, Wener Li, Stefan Neef, Claudia Richter. *Sarcoplasmic reticulum calcium leak contributes to arrhythmia but not to heart failure progression.* Science Translational Medicine 12 Sep 2018: Vol.10, Issue 458, eaan0724 DOI: 10.1126/scitranslmed.aan0724

38) Mattera GG¹, Lo Giudice P, Loi FM, Vanoli E, Gagnol JP, Borsini F, Carminati P. *Istaroxime: a new ino-inotropic agent for heart failure.* Am J Cardiol. 2007 Jan 22; 99(2A):33A-40A. Epub 2006 Sep 18. PMID: 17239702 DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.09.004

39) Suruchi Aditya, Aditya Rattan¹. *Istaroxime: A rising star in acute heart failure.* J Pharmacol Pharmacother. 2012 Oct-Dec; 3(4): 353-355. doi: 10.4103/0976-500X.103705 PMID: 23326115

40) Alexandre Bossu Amée Kostense Henriette D.M. Beekman Marien J.C.Houtman Marcel A.G.van der Heyden Marc A.Vos. *Istaroxime, a positive inotropic agent devoid of proarrhythmic properties in sensitive chronic atrioventricular block dogs.* Pharmacological Research Volume 133, July 2018, Pages 132-140. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.05.001>

41) Edgardo Kaplinsky, MD¹ and Gordon Mallarkey, PhD. *Cardiac myosin activators for heart failure therapy: focus on omecamtiv mecarbil.* Drugs Context.

2018; 7: 212518. Published online 2018 Apr 23. Doi: 10.7573/dic.212518. PMID: 29707029

42) Kho C1, Lee A, Jeong D, Oh JG, Chaanine AH, Kizana E, Park WJ, Hajjar RJ. *SUMO1-dependent modulation of SERCA2a in heart failure*. Nature. 2011 Sep 7; 477(7366):601-5. Doi: 10.1038/nature10407.

43) Reynolds JO1, Quick AP1, Wang Q1, Beavers DL2, Philippen LE1, Showell J1, Barreto-Torres G1, Thuerauf DJ3, Doroudgar S4, Glembotski CC3, Wehrens XH5. *Junctophilin-2 gene therapy rescues heart failure by normalizing RyR2-mediated Ca²⁺ release*. Int J Cardiol. 2016 Dec 15; 225:371-380. doi:10.1016/j.ijcard.2016.10.021. Epub 2016 Oct 8.

44) Kobra Haghighi, Philip Bidwell, and Evangelia G. Kranias*. *Phospholamban Interactome in Cardiac Contractility and Survival: A New Vision of an OLD Friend*. J Mol Cell Cardiol. 2014 Dec; 0: 160-167. Published online 2014 Oct 18. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.10.005

45) Alessandro Cannavo, Klara Komici, Leonardo Bencivenga, Maria Loreta D'amico, Giuseppina Gambino, Daniela Liccardo, Nicola Ferrara & Giuseppe Rengo (2018) *GRK2 as a therapeutic target for heart failure, Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 22:1, 75-83, DOI: 10.1080/14728222.2018.1406925

46) Wen-Ling Yea, Su-Qing Yanga, Liu-Xia Zhangb, Zhen-Ke Denga, Wen-Qun Lic, Jin-Wei Zhanga, Lin Zhangd, Yong-Huan, Yune, Alex F.Chen, Dong-Sheng Caoaf. *Multistep virtual screening for rapid identification of G Protein-Coupled Receptors Kinase 2 inhibitors for heart failure treatment*. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems Volume 185, 15 February 2019, Pages 32-40. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2018.12.015>

47) Andrija Vidic, Jerrica E. Shuster, Zackary D. Goff, Anuradha Godishala, Susan M. Joseph, John T. Chibnall, Paul J. Hauptman. *Vasopressin antagonism for decompensated right-sided heart failure*, International Journal of Cardiology, Volume 274, 2019, Pages 245-247, ISSN 0167-5273, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.036>.

48) *RECOMMANDATIONS SUR L'ALIMENTATION, L'ACTIVITÉ PHYSIQUE & LA SÉDENTARITÉ POUR LES ADULTES*. Santé publique France. Janvier 2019

- 49) *Programme national nutrition santé 2011-2015*. © Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé Conception : Paragramme - Réalisation : Studio des Plantes Juillet 2011
- 50) M. Komajda*. *LCZ696 in chronic heart failure: where are we one year after PARADIGM-HF?* La Lettre du Pharmacologue · Vol. 30 - n° 1-2 - janvier-juin 2016
- 51) Xue-ping Wu, Hai-jie Wang, Yong-li Wang, Hao-ran Shen and Yu-zhen Tan, *Serelaxin inhibits differentiation and fibrotic behaviors of cardiac fibroblasts by suppressing ALK-5/Smad2/3 signaling pathway*, Experimental Cell Research, <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.10.004>
- 52) Brian E. Jaski, Md, Facc,¹ Mariell L. Jessup, Md,² Donna M. Mancini, Md,³ Thomas P. Cappola, Md,² Daniel F. Pauly, Md, Phd,⁴ Barry Greenberg, Md,⁵ Kenneth Borow, Md,⁶ Howard Dittrich, Md,⁷ Krisztina M. Zsebo, Phd,⁸ And Roger J. Hajjar, Md,⁹ *On Behalf Of The Calcium Up-Regulation By Percutaneous Administration Of Gene Therapy In Cardiac Disease (Cupid) Trial Investigators*. J Card Fail. 2009 Apr; 15(3): 171-181. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.01.013
- 53) Yuting Zhai, Yang Liu, Dongye Li (2018) *Current Status and Future Perspectives of Gene Therapy for Heart Failure*. Journal of Heart - 1(1):1-9. DOI Coming Soon

SOURCES DES FIGURES

Figure 1: *Bases de la cardiologie. 2008-2009* <http://campus.cerimes.fr/semiologie-cardiologique/enseignement/cardiologie/site/html/cours.pdf>

Figure 2: *Bases de la cardiologie. 2008-2009* <http://campus.cerimes.fr/semiologie-cardiologique/enseignement/cardiologie/site/html/cours.pdf>

Figure 3: *Bases de la cardiologie. 2008-2009* <http://campus.cerimes.fr/semiologie-cardiologique/enseignement/cardiologie/site/html/cours.pdf>

Figure 4: Billeter R, Hoppeler H *Representation of auxiliary proteins in the sarcomere.: Muscular basis of strength*. In Komi PV, editor: *Strength and power in sport*, p. 45, Champaign, Ill, 1992, Human Kinetics. Copyright © 1992

Figure 5: LE DOLLEY Y. Hôpital de la Timone. Hôpital Ambroise Paré. Hôpital Paul Desbief *Physiologie de l'appareil cardiovasculaire*. https://medecine.univ-amu.fr/sites/medecine.univ-amu.fr/files/diplome/2_2_ledolley_cardiovasc.pdf

Figure 6: Collège National des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires 2010-2011. *Chapitre 1 : Généralités* http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_1/site/html/cours.pdf

Figure 7: Daniel Burkhoff MD PhD Associate Professor of Medicine, Columbia University. *Mechanical properties of the heart and its interaction with the vascular system*. November 11, 2002

<http://ccnmtl.columbia.edu/projects/heart/exercises/MechPropHeart/lecture.html>

Figure 8: Jean-Michel Tartière. *Modalités diagnostiques de l'insuffisance cardiaque* Volume 3, numéro 6, Novembre-Décembre 2007. DOI: 10.1684/mtc.2007.0120 https://www.jle.com/fr/revues/mca/e-docs/modalites_diagnostiques_de_linsuffisance_cardiaque_276930/article.phtml

Figure 9: HAS. *Guide du parcours de soins "insuffisance cardiaque"*. HAS Juin 2014 (page 11)

Figure 10: Arbre décisionnel Vidal Recos. *Prise en charge Insuffisance cardiaque chronique*. Janvier 2019.

https://www.vidal.fr/recommandations/1584/insuffisance_cardiaque_chronique/prise_en_charge/

Figure 11: HAS. *Guide du parcours de soins "insuffisance cardiaque"*. HAS Juin 2014 (page 28)

Figure 12: HAS. *Guide du parcours de soins "insuffisance cardiaque"*. HAS Juin 2014 (page 43)

TABLES DES ANNEXES

Annexe 1: Classification de Framingham:

Source: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/icamg_m1.pdf

Annexe 2: Echelle IADL de Katz

Source: HAS. *Guide du parcours de soins "insuffisance cardiaque"* HAS Juin 2014

Annexe 3: Echelle ADL-Lawton

Source: HAS. *Guide du parcours de soins "insuffisance cardiaque"* HAS Juin 2014

Annexe 4: Fiche d'évaluation du Gérontopôle de Toulouse

Source: HAS. *Comment repérer la fragilité en soins ambulatoires ? Points clés & solutions: organisation de parcours.* HAS Juin 2013

Annexe 5: Echelle MNA

Source: https://www.mna-elderly.com/forms/MNA_french.pdf

Annexe 6: Questionnaire MMS

Source: HAS. *Guide du parcours de soins "insuffisance cardiaque"* HAS Juin 2014

Annexe 7: Questionnaire sur l'initiation de Plan Personnalisé de Santé

Source: HAS. *Guide du parcours de soins "insuffisance cardiaque"* HAS Juin 2014

Annexe 8: Mode d'emploi du Plan Personnalisé de Santé

Source: HAS. *Guide du parcours de soins "insuffisance cardiaque"* HAS Juin 2014

Annexe 9: Alimentation en sel

Source: HAS. *Guide du parcours de soins "insuffisance cardiaque"* HAS Juin 2014

Annexe 1

Éléments diagnostiques de l'insuffisance cardiaque (chronique)

D'après la classification de Framingham, le diagnostic d'insuffisance cardiaque droite, gauche et globale nécessite la conjonction de deux critères majeurs ou d'un critère majeur et deux critères mineurs. Les critères mineurs ne sont acceptables que s'ils ne peuvent être attribués à une affection concomitante.

Critères majeurs

- Dyspnée nocturne paroxystique
- Turgescence jugulaire spontanée
- Râles crépitants
- Cardiomégalie à la radiographie thoracique
- Œdème pulmonaire radiologique
- Bruit de galop à l'auscultation
- Reflux hépato-jugulaire
- Perte de poids > 4,5 kg en 5 jours sous traitement

Critères mineurs

- Œdème bilatéral des chevilles
- Toux nocturne
- Dyspnée lors d'exercices modérés
- Hépatomégalie
- Épanchement pleural
- Diminution de plus de 33 % de la capacité vitale théorique
- Tachycardie (fréquence cardiaque > 120/minute)

Référence : McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285(26):1441-6

Éléments cliniques évocateurs d'œdème aigu pulmonaire

Présence d'au moins 2 signes parmi les suivants :

- Orthopnée
- Crépitants bilatéraux
- Sibilants bilatéraux chez le sujet âgé chez lequel l'OAP peut prendre la forme clinique atypique d'« asthme cardiaque »
- Bruit de galop à l'auscultation

Peuvent être associés :

- Reflux hépato-jugulaire ou turgescence jugulaire spontanée
- Hépatomégalie
- Œdème bilatéral des chevilles ou des membres inférieurs

Références : - European Society of Cardiology, Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, *et al.* Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(4):384-416

- Braunwald E, Zipes DP. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7ème ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005

Annexe 2

Guide du parcours de soins « Insuffisance cardiaque »

Échelle d'activités instrumentales IADL-LAWTON

L'échelle IADL de Lawton est essentiellement axée sur le comportement habituel et évalue le niveau de dépendance à travers l'appréciation des activités de la vie quotidienne.

L'aspect « instrumental » fait référence à ces activités quotidiennes essentiellement gouvernées par des fonctions cognitives, telles que faire des achats, utiliser des transports en commun, cuisiner, faire son ménage ou sa lessive, utiliser le téléphone, prendre des médicaments, gérer son budget.

| Activités instrumentales de la vie quotidienne - IADL |
|---|
| I - Utiliser le téléphone 1 - Se sert du téléphone de sa propre initiative. Recherche des numéros et les compose, etc. 2 - Compose seulement quelques numéros de téléphone bien connus. 3 - Peut répondre au téléphone, mais ne peut pas appeler. 4 - Ne se sert pas du tout du téléphone. <i>* Ne peut pas être coté, n'a pas l'occasion de se servir du téléphone.</i> |
| II - Faire des courses 1 - Peut faire toutes les courses nécessaires de façon autonome. 2 - N'est indépendant que pour certaines courses. 3 - A besoin d'être accompagné pour faire ses courses. 4 - Est complètement incapable de faire des courses. <i>* Ne peut pas être coté, ne s'applique pas.</i> |
| III - Préparer des repas 1 - Peut à la fois organiser, préparer et servir des repas de façon autonome. 2 - Peut préparer des repas appropriés si les ingrédients lui sont fournis. 3 - Peut réchauffer et servir des repas précuits ou préparer des repas, mais ne peut pas suivre le régime qui lui convient. 4 - A besoin qu'on lui prépare et qu'on lui serve ses repas. <i>* Ne peut pas être coté, ne s'applique pas.</i> |
| IV - Faire le ménage 1 - Fait le ménage seul ou avec une assistance occasionnelle (par exemple, pour les gros travaux ménagers). 2 - Exécute des tâches quotidiennes légères, comme faire la vaisselle, faire son lit. 3 - A besoin d'aide pour tous les travaux d'entretien de la maison. 4 - Ne participe à aucune tâche ménagère. <i>* Ne peut pas être coté, ne s'applique pas.</i> |
| V - Faire la lessive 1 - Fait sa propre lessive. 2 - Peut faire le petit linge, mais a besoin d'une aide pour le linge plus important tel que draps ou serviettes. 3 - Nettoie et rince le petit linge, chaussettes, etc. 4 - La lessive doit être faite par des tiers. <i>* Ne peut pas être coté, ne s'applique pas.</i> |
| VI - Utiliser les transports 1 - Voyage tout seul en utilisant les transports publics, le taxi, ou bien en conduisant sa propre voiture. 2 - Utilise les transports publics à condition d'être accompagné. 3 - Ses déplacements sont limités au taxi ou à la voiture, avec l'assistance d'un tiers. 4 - Ne se déplace pas du tout à l'extérieur. <i>* Ne peut pas être coté, ne s'applique pas, n'a pas l'occasion de voyager.</i> |
| VII - Prendre des médicaments 1 - Prend ses médicaments tout seul, à l'heure voulue et à la dose prescrite. 2 - Est capable de prendre tout seul ses médicaments, mais a des oublis occasionnels. 3 - Est capable de prendre tout seul ses médicaments s'ils sont préparés à l'avance. 4 - Est incapable de prendre ses médicaments. <i>* Ne peut pas être coté, ne s'applique pas, aucun médicament prescrit ou autorisé, n'a aucune responsabilité concernant son traitement.</i> |

VIII - Gérer ses finances

1 - Gère ses finances de manière indépendante (tient son budget, libelle des chèques, paye son loyer et ses factures, va à la banque). Perçoit et contrôle ses revenus.

2 - Gère ses finances de manière indépendante, mais oublie parfois de payer son loyer ou une facture, ou met son compte bancaire à découvert.

3 - Parvient à effectuer des achats journaliers, mais a besoin d'aide pour s'occuper de son compte en banque ou pour des achats importants. Ne peut pas rédiger des chèques ou suivre en détail l'état de ses dépenses.

4 - Est incapable de s'occuper d'argent.

* Ne peut pas être coté, ne s'applique pas, n'a pas l'occasion de manier de l'argent.

IX - Bricoler et entretenir la maison

1 - Peut réaliser tout seul la plupart des travaux et bricolage (réparer la tuyauterie, réparer un robinet qui fuit, entretenir la chaudière et les radiateurs, réparer les gouttières...).

2 - A besoin d'une aide ou de directives pour réaliser quelques réparations domestiques.

3 - Peut uniquement réaliser des travaux de bricolage élémentaires, ou des travaux tels que suspendre un cadre ou tondre la pelouse.

4 - Est incapable de bricoler ou d'entretenir sa maison.

* Ne peut pas être coté, ne s'applique pas, n'a pas l'occasion de bricoler.

Score global

* : Donner la réponse "ne s'applique pas" lorsque le patient n'a eu que rarement, ou jamais, l'occasion d'effectuer l'activité dont il s'agit. (par exemple, un patient homme peut n'avoir jamais fait la lessive).

Lorsque vous n'avez pas d'informations ou des informations peu sûres, notez "ne peut pas être coté".

La dépendance est évaluée sur un gradient de 1 à 4 pour l'IADL. Un score élevé traduit une dépendance et le score le plus bas correspond au niveau d'autonomie le plus élevé.

Cette échelle doit être remplie par un membre du personnel médico-social en utilisant une ou plusieurs des sources d'information suivantes : le malade, sa famille, ses amis.

Source : Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 1969;9(3):179-86.

Annexe 3

[Guide du parcours de soins « Insuffisance cardiaque »](#)

Bilan gériatrique – Échelles d'activités de la vie courante

Échelle ADL de KATZ (*Activity of Daily Living*)

Cette échelle doit être remplie par un membre du personnel, médico-social en utilisant une ou plusieurs des sources d'information suivantes : le malade, sa famille, ses amis.

Elle est utile pour juger de l'état d'autonomie fonctionnelle du patient et décider des aides adéquates (repas à domicile, aide ménagère, auxiliaire de vie, protection juridique).

| Activité | Description | Score |
|---------------------|---|-------|
| Hygiène corporelle | Autonome | 0 |
| | Aide partielle pour une partie du corps | ½ |
| | Aide pour plusieurs parties du corps ou toilette impossible | 1 |
| Habillage | Autonome pour le choix et l'habillage | 0 |
| | S'habille mais besoin d'aide pour se chausser | ½ |
| | Besoin d'aide pour choisir ses vêtements, pour s'habiller ou reste partiellement ou complètement déshabillé | 1 |
| Aller aux toilettes | Autonome | 0 |
| | Doit être accompagné, besoin d'aide | ½ |
| | Ne va pas aux WC, n'utilise pas le bassin, l'urinoir | 1 |
| Locomotion | Autonome | 0 |
| | Besoin d'aide | ½ |
| | Grabataire | 1 |
| Continence | Continent | 0 |
| | Incontinence occasionnelle | ½ |
| | Incontinence permanente | 1 |
| Repas | Autonome | 0 |
| | Aide pour couper la viande ou peler les fruits | ½ |
| | Aide complète ou alimentation artificielle | 1 |
| TOTAL | | |

RÉSULTATS :

Cette échelle validée nécessite 3 évaluations étalées dans le temps.

Un score à 0 signe une autonomie complète, un score à 6 une dépendance complète.

À signaler qu'il existe plusieurs échelles ADL type Katz, selon les articles, avec des différences sur les points attribués ou les items.

Source : Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. Gerontologist 1970;10(1):20-30.

Comment repérer la fragilité en soins ambulatoires ?

La repérage précoce de la fragilité chez les personnes âgées a pour objectif d'identifier les déterminants de la fragilité et d'agir sur ces déterminants afin de retarder la dépendance dite « évitable » et de prévenir la survenue d'événements défavorables.

Cette fiche vise à répondre aux questions qui se posent sur son organisation et ses modalités en soins ambulatoires.

Un état potentiellement réversible

La Société française de gériatrie et de gérontologie (SFGG) a adopté en 2011 la définition suivante de la fragilité :

« La fragilité est un syndrome clinique. Il reflète une diminution des capacités physiologiques de réserve qui altère les mécanismes d'adaptation au stress. Son expression clinique est modulée par les comorbidités et des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux. Le syndrome de fragilité est un marqueur de risque de mortalité et d'événements péjoratifs, notamment d'incapacités, de chutes, d'hospitalisation et d'entrée en institution. L'âge est un déterminant majeur de fragilité mais n'explique pas à lui seul ce syndrome. La prise en charge des déterminants de la fragilité peut réduire ou retarder ses conséquences. Ainsi, la fragilité s'inscrit dans un processus potentiellement réversible » (Roland 2011).

Une prévalence très variable, un repérage le plus simple et le plus précoce possible

Deux modèles de critères de fragilité sont validés.

Un modèle fondé sur un phénotype « physique » qui évalue la présence chez les personnes d'un âge > 65 ans de 5 critères : perte de poids involontaire de plus de 4,5 kg (ou > 5 % du poids) depuis 1 an, épuisement ressenti par le patient, vitesse de marche ralentie, baisse de la force musculaire et sédentarité. Les patients sont dits fragiles en présence de 3 critères ou plus. Ils sont dits « pré-fragiles » si au moins un des critères est présent. Si aucun des critères n'est présent ils sont considérés comme robustes (Fried 2001).

Un autre modèle de fragilité prend en compte des critères fondés sur l'intégration de facteurs cognitifs et sociaux, regroupés sous le terme de « fragilité multi-domaine » intégrant : cognition, humeur, motivation, motricité, équilibre, capacités pour les activités de la vie quotidienne, nutrition, condition sociale et comorbidités (Rockwood 2005).

La prévalence de la fragilité dépend de la définition utilisée. Cela est souligné par l'analyse de la littérature avec une prévalence moyenne de 10 %, mais des variations qui peuvent aller de 5 à 58 %. Dans l'étude SHARE réalisée dans 10 pays européens la prévalence de la fragilité selon le phénotype de Fried a été évaluée pour la France à 15,5 % parmi les sujets âgés de plus de 65 ans vivant à domicile (Santos-Eggimann 2009). Cette prévalence augmente avec l'âge et elle est plus importante chez les femmes.

► Les points clés

- Le repérage de la fragilité permet de prédire le risque de perte d'autonomie, de chutes, d'institutionnalisation, de décès et d'hospitalisation dans un délai de 1 à 3 ans.
- On peut proposer comme champ du repérage les personnes âgées de plus de 70 ans, indemnes de maladie grave, sans dépendance avérée, et à l'initiative d'un soignant soupçonnant une fragilité.
- Faute d'un outil de repérage uniformément validé et fiable, les professionnels peuvent utiliser un questionnaire dérivé du phénotype de Fried qui est le mieux étudié vis-à-vis du risque d'entrée dans la dépendance, en lui ajoutant une ou deux questions intégrant les dimensions cognitive et sociale.
- L'implication des services sociaux et d'aide à la personne dans le repérage est une voie à explorer et à évaluer.
- Le repérage de la fragilité est la première étape d'une séquence comprenant l'évaluation globale de la personne et la planification d'interventions de prévention formalisées dans un plan personnalisé de soins (PPS).

La référence pour diagnostiquer et évaluer la fragilité est la réalisation d'une évaluation gériatrique globale fondée sur le modèle multidimensionnel de l'évaluation gériatrique standardisée (EGS).

Il n'est cependant ni faisable ni pertinent de soumettre un grand nombre de personnes âgées vivant à leur domicile à une EGS, qui est un processus long et requérant des compétences gériatriques auxquelles il n'est pas toujours facile d'accéder en ambulatoire. Cela pose la question d'un outil de repérage simple à utiliser en soins primaires et qui, sans remplacer l'EGS, permette de sélectionner les personnes susceptibles d'en bénéficier.

Ce repérage nécessite l'utilisation d'outils qui doivent répondre à 3 exigences (accord d'experts) :

- simplicité d'utilisation par tous les membres de l'équipe de soins de premier recours, et accessibilité aux aides-ménagères et travailleurs sociaux ;
- sensibilité élevée pour identifier la fragilité par rapport aux résultats de l'EGS et bonne valeur prédictive négative vis-à-vis des événements défavorables tels qu'incapacités vis-à-vis des activités de la vie quotidienne (AVQ), chutes et hospitalisations ;
- validation en soins de premier recours.

Une question essentielle est le champ de ce repérage.

► Un repérage opportuniste après 70 ans

Le repérage de la fragilité permet de prédire le risque de perte d'autonomie (niveau de preuve élevé), de chutes, d'institutionnalisation, de décès et d'hospitalisation des personnes âgées de 65 ans ou plus (niveau de preuve modéré), dans un délai de 1 à 3 ans.

La réversibilité de la fragilité n'est pas en règle générale spontanée et nécessite le plus souvent des interventions. Des interventions gériatriques fondées sur l'EGS et la coopération avec les acteurs des soins primaires peuvent réduire le risque d'hospitalisation des sujets âgés fragiles. L'obtention d'un bénéfice sur les risques de dépendance, de déclin fonctionnel et d'institutionnalisation est également possible (niveau de preuve modéré).

D'autres bénéfices potentiels peuvent découler du repérage de la fragilité : l'adaptation de la prise en charge des comorbidités et l'ajustement de la prise en charge en cas d'hospitalisation. Inversement il peut permettre à des sujets qui ne sont pas fragiles d'accéder à certains soins qui leur sont parfois refusés du fait de leur âge.

Le repérage de la fragilité ne s'adresse pas aux patients atteints d'une pathologie sévère source de perte d'autonomie (démences, dépression sévère, AVC, insuffisance cardiaque, Parkinson, etc.) pour lesquels la réalisation directe d'une EGS paraît préférable, compte tenu de la valeur prédictive négative insuffisante des outils de repérage dans ce cas.

Pour les patients atteints de cancer le questionnaire GB (Oncodage) peut constituer une alternative à la réalisation

systematique d'une EGS, bien qu'il n'ait été validé qu'en milieu hospitalier.

Le niveau de validation des outils de repérage disponibles est insuffisant pour établir un diagnostic de fragilité et prendre des décisions sur la base de leurs seuls résultats. Enfin, la prévalence de la fragilité est faible avant 70 ans.

L'ensemble de ces éléments ne permet pas de préconiser un repérage universel de la fragilité ; le repérage gradué selon la présence de pathologies expose à méconnaître un nombre significatif de sujets fragiles mais indemnes de comorbidité ; le repérage opportuniste peut être préconisé pour des raisons d'efficience, afin de cibler les indications de l'EGS lorsqu'un soignant soupçonne une fragilité.

En considérant le ratio entre la prévalence de la fragilité et les bénéfices potentiels des interventions, on peut proposer comme champ du repérage les personnes âgées de plus de 70 ans, indemnes de maladie grave, sans dépendance avérée, et à l'initiative d'un soignant soupçonnant une fragilité.

► Un questionnaire à valider en soins primaires

Plusieurs questionnaires sont disponibles pour le repérage de la fragilité en soins primaires, mais leurs performances vis-à-vis des résultats de l'EGS et les délais avec lesquels ils prédisent les événements défavorables sont hétérogènes : il n'existe pas de consensus sur un outil uniformément fiable.

Dans ce contexte, les professionnels peuvent utiliser des outils dérivés du phénotype de Fried qui est le mieux étudié vis-à-vis du risque d'entrée dans la dépendance ; on peut leur associer quelques questions prenant en compte les dimensions cognitive et sociale, sans toutefois dépasser une dizaine d'items. Le questionnaire élaboré par le gérontopôle de Toulouse correspond à ces critères et il a été retenu comme pertinent par la SFGG et le Conseil national professionnel de gériatrie (CNPG) pour le repérage de la fragilité en soins primaires. Il est nécessaire de le valider de façon prospective.

Le repérage peut être réalisé par le médecin traitant ou par un autre soignant de premier recours : infirmière, pharmacien, kinésithérapeute, aide-soignante, etc.

L'implication des services sociaux et d'aide à la personne dans le repérage est un élément majeur : la détection précoce des signes de fragilité par les travailleurs sociaux qui réalisent des évaluations en réponse aux demandes d'APA et par les aides-ménagères au domicile, grâce à l'utilisation d'outils adaptés, est une voie à explorer et à évaluer.

Il est préférable de former les professionnels à la démarche de repérage.

Le repérage de la fragilité ne doit être envisagé et réalisé que comme la première étape d'une séquence comprenant l'évaluation globale de la personne et la planification d'interventions visant à prévenir la perte d'autonomie, les chutes, l'institutionnalisation et l'hospitalisation.

L'évaluation fondée sur l'EGS peut être faite en hôpital de jour gériatrique ou en ambulatoire, en recourant à une équipe mobile gériatrique, à un réseau de santé personnes âgées, etc. Elle doit s'attacher à évaluer les comorbidités, l'environnement social et économique qui modulent l'expression de la fragilité. Elle doit conduire à des interventions « multi domaines » de prévention qui peuvent porter sur :

- l'activité physique adaptée et la lutte contre la sédentarité ;
- la nutrition ;
- la réduction de la polymédication et l'optimisation thérapeutique ;
- la mise en place d'aides sociales, l'adaptation de l'environnement et la mobilisation des liens sociaux.

Ces interventions doivent être formalisées dans le cadre d'un plan personnalisé de soins (PPS).

La réalisation de l'évaluation et des interventions en ambulatoire pour une majorité des patients suppose de développer l'offre collective de prévention par les acteurs des soins primaires.

Un repérage négatif doit être répété si la situation du patient se modifie (événement de vie, pathologie incidente, etc).

► Indicateurs de pratique clinique

- Taux des patients âgés de 70 ans ou plus pour lesquels le résultat du repérage de la fragilité est inscrit dans le dossier médical.

► Exemple de réalisation ou de projet en cours

- Le gérontopôle de Toulouse a développé une grille de repérage de la fragilité en soins primaires dans le cadre d'une expérimentation et cette grille a été retenue par la SFGG et le CNPG (cf. annexe).
- Le projet pilote « article 70 » du 18^e arrondissement de Paris a élaboré un questionnaire spécifique destiné à être utilisé par les aides-ménagères.

La note de méthodologie et de synthèse bibliographique annexée à ce document est disponible sur le site.

Personne à prévenir pour le RDV :
 Nom :
 Lien de parenté :
 Tél :
 Nom du médecin traitant :
 Tél :
 Email :
 Nom du médecin prescripteur :
 Tél :



Informations patient
 Nom :
 Nom de jeune fille :
 Prénom :
 Date de naissance :
 Tél :
 Adresse :

PROGRAMMATION HÔPITAL DE JOUR D'ÉVALUATION DES FRAGILITÉS ET DE PRÉVENTION DE LA DÉPENDANCE

Patients de 65 ans et plus, autonomes (ADL ≥ 5/6), à distance de toute pathologie aiguë.

| REPÉRAGE | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Oui | Non | Ne sait pas |
| Votre patient vit-il seul ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Votre patient a-t-il perdu du poids au cours des 3 derniers mois ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Votre patient se sent-il plus fatigué depuis ces 3 derniers mois ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Votre patient a-t-il plus de difficultés pour se déplacer depuis ces 3 derniers mois ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Votre patient se plaint-il de la mémoire ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Votre patient a-t-il une vitesse de marche ralentie (plus de 4 secondes pour parcourir 4 mètres) ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Si vous avez répondu OUI à une de ces questions :

Votre patient vous paraît-il fragile : OUI NON

Si oui, votre patient accepte-t-il la proposition d'une évaluation de la fragilité en hospitalisation de jour : OUI NON

PROGRAMMATION

Dépistage réalisé le : _____ Rendez-vous programmé le : _____
 Médecin traitant informé : OUI NON

Pour la prise de rendez-vous :
 Contacter par e-mail : geriatga.evalide@chu-toulouse.fr
 Faxer la fiche et remettre l'original au patient (le centre d'évaluation contactera le patient dans un délai de 48 heures).
 Si nécessité d'un transport VSL, merci de faire la prescription.

Juin 2013

FICHE DE MODIFICATIONS DE SITUATIONS À DOMICILE

À REMPLIR EN DEHORS DE L'URGENCE

(Urgence = état de santé qui change du jour au lendemain, ou absence soudaine de l'aidant professionnel ou familial)

Nom de la personne aidée : âge : ans

Signalement fait par : en date du : / /

Son environnement habituel

| | | |
|-------------------|------------------------------|------------------------------|
| Vit seule | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| Isolée | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| Passage d'une IDE | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| Portage des repas | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |

Son environnement a changé

| | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Vit seule | <input type="checkbox"/> Aidant(e) familial(e) fatigué(e) |
| <input type="checkbox"/> Est isolée | |
| <input type="checkbox"/> Arrêt des passages d'une IDE | |
| <input type="checkbox"/> Dysfonctionnement / repas | |

D'habitude

| J'interviens chez la personne pour : | |
|---|--|
| Le lever | <input type="checkbox"/> |
| Le coucher | <input type="checkbox"/> |
| La toilette | <input type="checkbox"/> haut <input type="checkbox"/> bas |
| Donner son traitement | <input type="checkbox"/> |
| Préparation repas | <input type="checkbox"/> matin <input type="checkbox"/> midi <input type="checkbox"/> soir |
| L'aide au repas | <input type="checkbox"/> matin <input type="checkbox"/> midi <input type="checkbox"/> soir |
| Le ménage | <input type="checkbox"/> |
| Le repassage | <input type="checkbox"/> |
| Les sorties | <input type="checkbox"/> |
| Autres | <input type="checkbox"/> |
| La personne accepte l'intervention facilement | |
| | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |

Ce n'est plus comme d'habitude

| Je passe plus de temps pour ces interventions : | |
|---|--|
| | <input type="checkbox"/> |
| | <input type="checkbox"/> |
| | <input type="checkbox"/> haut <input type="checkbox"/> bas |
| | <input type="checkbox"/> |
| | <input type="checkbox"/> C'est plus difficile <input type="checkbox"/> Refuse |
| | <input type="checkbox"/> J'observe que certaines activités qu'elle fait seule sont plus difficiles |

D'habitude quand j'interviens, elle :

| | |
|-----------------------|---|
| Est d'humeur gaie | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| Communique facilement | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| Me reconnaît | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| Sait quand je passe | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |

Ce n'est plus comme d'habitude, elle :

| | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Semble plus triste | |
| <input type="checkbox"/> Est parfois agressive | <input type="checkbox"/> Est plus distante |
| <input type="checkbox"/> Me reconnaît plus difficilement | |
| <input type="checkbox"/> Oublie parfois mes passages | |

À remplir par le responsable de secteur du SAAD

| | |
|--|------------------------|
| Nom du responsable du secteur : | Coordonnées ☎ : |
| Fiche de modifications remplie par un : <input type="checkbox"/> Agent à domicile <input type="checkbox"/> Employé à domicile <input type="checkbox"/> AVS Nombre de passage par semaine : Intervient au domicile depuis le : / / | Coordonnées ☎ : |

Nature des modifications à domicile

| | | | |
|---------------------------------|--------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Nutrition | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Récent | <input type="checkbox"/> S'aggrave |
| Diminution autonomie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Récent | <input type="checkbox"/> S'aggrave |
| Trouble du comportement | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Récent | <input type="checkbox"/> S'aggrave |
| Trouble de la mémoire | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Récent | <input type="checkbox"/> S'aggrave |
| Difficulté de l'aidant | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Récent | <input type="checkbox"/> S'aggrave |
| Rupture intervention extérieure | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Récent | <input type="checkbox"/> S'aggrave |
| Problème financier | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Récent | <input type="checkbox"/> S'aggrave |
| Autres | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Récent | <input type="checkbox"/> S'aggrave |

Identification de la problématique au domicile : le / /

Acteurs alertés autour de la problématique : le / /

| | | |
|---|--|--|
| Entourage : <input type="checkbox"/> Familial | <input type="checkbox"/> Personne de confiance | <input type="checkbox"/> Curateur/Tuteur |
| Professionnels : <input type="checkbox"/> Médecin traitant | <input type="checkbox"/> IDE libérale | |
| <input type="checkbox"/> Ergothérapeute de l'AMSAV | <input type="checkbox"/> SSIAD AMSAV | <input type="checkbox"/> Espoir et santé centre de soins |
| <input type="checkbox"/> SSIAD autre | <input type="checkbox"/> Kinésithérapeute | <input type="checkbox"/> Service social |
| <input type="checkbox"/> Autre (précisez :) | | |

Professionnels intervenant suite à l'alerte : le / /

| | | |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Médecin traitant | <input type="checkbox"/> IDE libérale | |
| <input type="checkbox"/> Ergothérapeute de l'AMSAV | <input type="checkbox"/> SSIAD AMSAV 6 | <input type="checkbox"/> Espoir et santé centre de soins 1 |
| <input type="checkbox"/> SSIAD autre 1 | <input type="checkbox"/> Kinésithérapeute | <input type="checkbox"/> Service social |
| <input type="checkbox"/> Autre (précisez : réseau paris nord.....) | | |

Nature des interventions proposées : le / /

| |
|-------------------|
| Interventions : |
| Résultats : |
| Suivi : |
| Réactualisation : |

Annexe 5

Mini Nutritional Assessment MNA®

Nestlé
Nutrition Institut

| | | | | |
|--------|-------|-------------|--------------|--------|
| Nom : | | Prénom : | | |
| Sexe : | Age : | Poids, kg : | Taille, cm : | Date : |

Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points de la partie Dépistage, si le résultat est égal à 11 ou inférieur, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.

Dépistage

- A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il moins mangé ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?**
 0 = baisse sévère des prises alimentaires
 1 = légère baisse des prises alimentaires
 2 = pas de baisse des prises alimentaires
- B Perte récente de poids (<3 mois)**
 0 = perte de poids > 3 kg
 1 = ne sait pas
 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg
 3 = pas de perte de poids
- C Motricité**
 0 = au lit ou au fauteuil
 1 = autonome à l'intérieur
 2 = sort du domicile
- D Maladie aiguë ou stress psychologique au cours des 3 derniers mois?**
 0 = oui 2 = non
- E Problèmes neuropsychologiques**
 0 = démence ou dépression sévère
 1 = démence légère
 2 = pas de problème psychologique
- F Indice de masse corporelle (IMC) = poids en kg / (taille en m)²**
 0 = IMC < 19
 1 = 19 ≤ IMC < 21
 2 = 21 ≤ IMC < 23
 3 = IMC ≥ 23

Score de dépistage (sous-total max. 14 points)

12-14 points: état nutritionnel normal
 8-11 points: à risque de dénutrition
 0-7 points: dénutrition avérée

Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R

Evaluation globale

- G Le patient vit-il de façon indépendante à domicile ?**
 1 = oui 0 = non
- H Prend plus de 3 médicaments par jour ?**
 0 = oui 1 = non
- I Escarres ou plaies cutanées ?**
 0 = oui 1 = non

- J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour ?**
 0 = 1 repas
 1 = 2 repas
 2 = 3 repas

- K Consomme-t-il ?**
- Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui non
 - Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses oui non
 - Chaque jour de la viande, du poisson ou de volaille oui non
- 0,0 = si 0 ou 1 oui
 0,5 = si 2 oui
 1,0 = si 3 oui

- L Consomme-t-il au moins deux fois par jour des fruits ou des légumes ?**
 0 = non 1 = oui

- M Quelle quantité de boissons consomme-t-il par jour ? (eau, jus, café, thé, lait...)**
 0,0 = moins de 3 verres
 0,5 = de 3 à 5 verres
 1,0 = plus de 5 verres

- N Manière de se nourrir**
 0 = nécessite une assistance
 1 = se nourrit seul avec difficulté
 2 = se nourrit seul sans difficulté

- O Le patient se considère-t-il bien nourri ?**
 0 = se considère comme dénutri
 1 = n'est pas certain de son état nutritionnel
 2 = se considère comme n'ayant pas de problème de nutrition

- P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?**
 0,0 = moins bonne
 0,5 = ne sait pas
 1,0 = aussi bonne
 2,0 = meilleure

- Q Circonférence brachiale (CB en cm)**
 0,0 = CB < 21
 0,5 = CB ≥ 21 ≤ 22
 1,0 = CB > 22

- R Circonférence du mollet (CM en cm)**
 0 = CM < 31
 1 = CM ≥ 31

Evaluation globale (max. 16 points)

Score de dépistage

Score total (max. 30 points)

Appréciation de l'état nutritionnel

de 24 à 30 points état nutritionnel normal
 de 17 à 23,5 points risque de malnutrition
 moins de 17 points mauvais état nutritionnel

Ref. Velaz B, Velaz H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006; 10:456-465.
 Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Velaz B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Geront 2001;56A: M396-377.
 Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10:466-467.
 © Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners © Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/09 10M
 Pour plus d'informations : www.mna.nestle.com

Annexe 6

Guide du parcours de soins « Insuffisance cardiaque »

MMS (Mini-mental state) de Folstein. Version du Greco (1998)

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

ORIENTATION

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, poser les questions restées sans réponse dans l'ordre suivant :

- | | | |
|----------------------------------|--------------------------|---------------|
| 1. En quelle année sommes-nous ? | <input type="checkbox"/> | coter 0 ou 1 |
| 2. En quelle saison ? | <input type="checkbox"/> | |
| 3. En quel mois ? | <input type="checkbox"/> | |
| 4. Quel jour du mois ? | <input type="checkbox"/> | |
| 5. Quel jour de la semaine ? | <input type="checkbox"/> | sous-total /5 |

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.

- | | | |
|--|--------------------------|---------------|
| 6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ? | <input type="checkbox"/> | coter 0 ou 1 |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? | <input type="checkbox"/> | |
| 8. Quel est le nom du département ? | <input type="checkbox"/> | |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? | <input type="checkbox"/> | |
| 10. À quel étage sommes-nous ici ? | <input type="checkbox"/> | sous-total /5 |

APPRENTISSAGE

Je vais vous dire 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir. Je vous les demanderai tout à l'heure.

- | | | |
|------------|--------------------------|---------------|
| 11. cigare | <input type="checkbox"/> | coter 0 ou 1 |
| 12. fleur | <input type="checkbox"/> | |
| 13. porte | <input type="checkbox"/> | sous-total /3 |

ATTENTION ET CALCUL

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

- | | | |
|------------------|--------------------------|---------------|
| 14. 100 - 7 (93) | <input type="checkbox"/> | coter 0 ou 1 |
| 15. 93 - 7 (86) | <input type="checkbox"/> | |
| 16. 86 - 7 (79) | <input type="checkbox"/> | |
| 17. 79 - 7 (72) | <input type="checkbox"/> | |
| 18. 72 - 7 (65) | <input type="checkbox"/> | sous-total /5 |

Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : EDNOM. Noter le nombre de lettres données dans l'ordre correct. Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.

RAPPEL

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

19. cigare coter 0 ou 1
20. fleur
21. porte **sous-total /3**

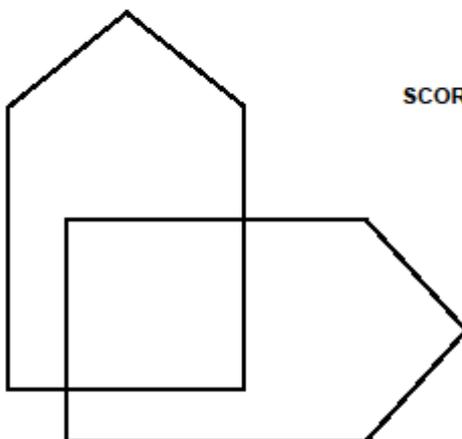
LANGAGE

22. Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet ? coter 0 ou 1
23. Montrer une montre. Quel est le nom de cet objet ?
24. Ecoutez bien et répétez après moi :
« pas de mais, de si, ni de et »
25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire : prenez cette feuille de papier avec la main droite »

26. Pliez-la en deux
27. Et jetez-la par terre »
28. Tendre une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet « faites ce qui est écrit »
29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant : "voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière"
Sous-total /8

PRAXIES CONSTRUCTIVES

30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander « voulez-vous recopier ce dessin ? »
sous-total /1



SCORE TOTAL (0 à 30) : /30

Sources :

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12(3):189-98.

Derouesné C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. Le Mini-Mental State Examination (MMSE) : un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. Version française consensuelle. Groupe de recherche sur les évaluations cognitives (GRECO). Presse Med 1999;28(21):1141-8.

Annexe 7

QUESTIONNAIRE D'AIDE A LA DÉCISION D'INITIER UN PPS CHEZ DES PATIENTS DE PLUS DE 75 ANS

Le questionnaire suivant a pour objectif d'aider la décision d'initier un PPS.

Le déclenchement d'un PPS nécessite de répondre OUI à deux questions successives :

1. la présence **d'au moins un critère pouvant conduire à une démarche de type PPS**. Cependant, tous les patients, dont la situation répond à un de ces critères, ne nécessitent pas un PPS ; il n'existe pas non plus actuellement de données pouvant justifier un effet seuil, lié à la présence de deux ou plusieurs critères ;
2. la nécessité **d'élaborer et de suivre un plan d'actions formalisé pour la mise en œuvre d'interventions pluriprofessionnelles à plusieurs**, sous la responsabilité du médecin traitant. C'est la réponse positive à cette seconde question qui détermine en dernier ressort la décision d'initier un PPS : cette réponse dépend du jugement clinique du médecin, de sa perception du patient, du contexte de soins et de ses possibilités de prise en charge.

Enfin, l'acceptation de la personne est indispensable pour initier la démarche du PPS.

Questionnaire d'aide à la décision d'initier un PPS chez une personne âgée à risque de perte d'autonomie

1^{re} étape : identifier une ou plusieurs situations à problèmes pouvant relever d'un PPS.

| Si vous avez répondu OUI à au moins une de ces six questions : Initier un PPS pourrait avoir un intérêt | | | |
|--|---|---|---|
| La personne : | O | N | ? |
| ➤ a-t-elle été hospitalisée en urgence (au moins une fois depuis 6 mois) ? | | | |
| ➤ a-t-elle une polypathologie (n ≥ 3) ou une insuffisance d'organe sévère ¹ ou une polymédication (n ≥ 10) ? | | | |
| ➤ a-t-elle une restriction de ses déplacements, dont un antécédent de chute grave ? | | | |
| ➤ a-t-elle des troubles cognitifs, thymiques, comportementaux (dont addictions), ne lui permettant pas de gérer son parcours ou mettant en difficulté l'aidant/l'entourage ? | | | |
| ➤ a-t-elle des problèmes socio-économiques (isolement, habitat, faibles ressources) ? | | | |
| ➤ a-t-elle des problèmes d'accès aux soins ou d'organisation des soins ? | | | |

¹ Insuffisance cardiaque, respiratoire, rénale.

2^{de} étape : décider d'initier un PPS.

| Si vous avez répondu OUI à ces deux questions : un PPS peut être initié | | |
|---|---|---|
| La personne : | O | N |
| ➤ vous paraît-elle nécessiter l'élaboration d'un PPS (suivi pluriprofessionnel impliquant le médecin traitant et au moins deux autres professionnels) ? | | |
| ➤ accepte-t-elle l'initiation d'un PPS ? | | |

Annexe 8

Synthèse du mode d'emploi du Plan Personnalisé de Santé (PPS)

Le PPS est un plan d'actions formalisé à plusieurs, sous la responsabilité du médecin traitant, pour la mise en œuvre d'interventions pluriprofessionnelles. Ses objectifs sont partagés avec le patient. Il implique le médecin traitant et au moins deux autres professionnels. Il synthétise sur un recto-verso :

- Les coordonnées de la personne et des professionnels médicaux et sociaux impliqués.
- Les attentes de la personne, le plan de soins et le plan d'aide, avec les intervenants et les dates prévues pour les points d'étape.

❶ Le repérage de la personne pouvant en bénéficier est l'élément déclencheur du PPS.

1^{re} étape : Identifier une ou plusieurs situations à problèmes pouvant relever d'un PPS.

| Si vous avez répondu OUI à au moins une de ces six questions : | | | |
|--|---|---|---|
| Initier un PPS pourrait avoir un intérêt | | | |
| La personne : | O | N | ? |
| ➤ a-t-elle été hospitalisée en urgence (au moins une fois depuis 6 mois) ? | | | |
| ➤ a-t-elle une polypathologie (n ≥ 3) ou une insuffisance d'organe sévère ¹ , ou une polymédication (n ≥ 10) ? | | | |
| ➤ a-t-elle une restriction de ses déplacements, dont un antécédent de chute grave ? | | | |
| ➤ a-t-elle des troubles cognitifs, thymiques, comportementaux (dont addictions), ne lui permettant pas de gérer son parcours ou mettant en difficulté l'aidant/l'entourage ? | | | |
| ➤ a-t-elle des problèmes socio-économiques (isolement, habitat, faibles ressources) ? | | | |
| ➤ a-t-elle des problèmes d'accès aux soins ou d'organisation des soins ? | | | |

¹Insuffisance cardiaque, respiratoire, rénale.

2^{de} étape : décider d'initier un PPS.

| Si vous avez répondu OUI à ces deux questions : un PPS peut être initié | | |
|---|---|---|
| La personne : | O | N |
| ➤ vous paraît-elle nécessiter l'élaboration d'un PPS (suivi pluriprofessionnel impliquant le médecin traitant et au moins deux autres professionnels) ? | | |
| ➤ accepte-t-elle l'initiation d'un PPS ? | | |

② Une évaluation de la personne précède l'élaboration du PPS. Un modèle d'évaluation de premier recours est disponible sur [Fiche points clés et solutions - Prendre en charge les personnes âgées fragiles en ambulatoire](#).

③ L'élaboration du PPS résulte d'une concertation pluriprofessionnelle, dont les modalités sont choisies par les acteurs locaux. Une *check-list* annexée au PPS facilite la concertation, et liste les problèmes identifiés.

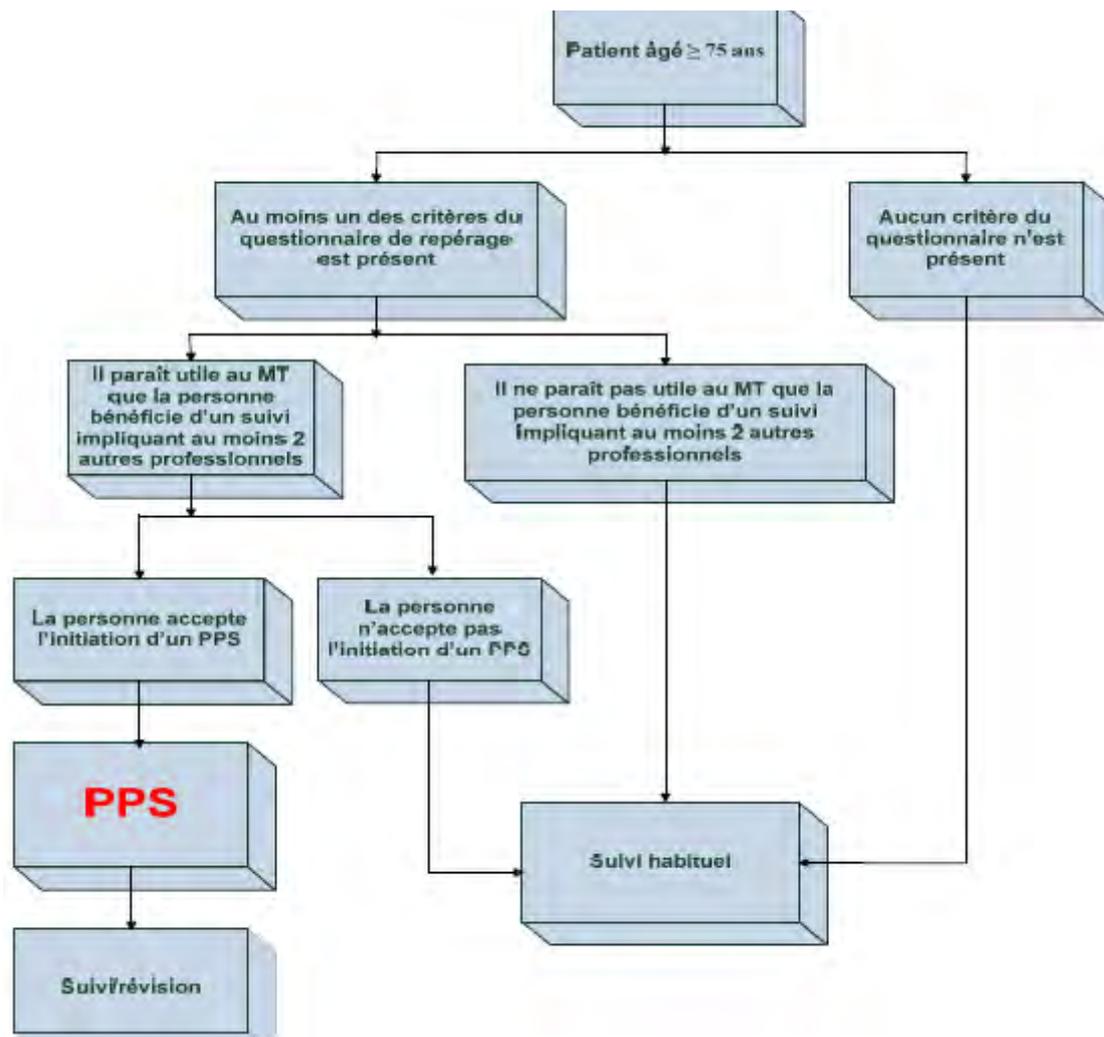
Conditions de mise en œuvre

① Un référent du PPS est désigné pour suivre le PPS. Il organise la révision du PPS aux dates prévues ou en cas d'alerte signalant des difficultés. Au terme de la révision, le PPS peut être suivi d'un nouveau PPS ou être clôturé si les problèmes sont résolus.

② Une formation pluriprofessionnelle, ciblée sur les modalités de repérage, d'évaluation des patients, de réalisation et de suivi du PPS doit accompagner l'utilisation du PPS.

Ce que n'est pas le PPS :

- la simple addition des propositions de chaque professionnel ;
- un plan d'action établi en milieu hospitalier ;
- un plan d'interventions détaillé et actualisable au jour le jour.



| | | | | |
|--------------------|--|--|---------------------|--|
| La personne | | Date d'initiation du PPS <i>.....</i> | Nom : | |
| | | | Prénom : | |
| | | | Date de naissance : | |
| Numéro du PPS | | Préférences de la personne | | |
| Réfèrent du PPS | | Priorité actuelle de la personne | | |

| Plan de soins | | | | | |
|---|--------------------|------------------------------|--------------|-----------------------------------|---|
| Problèmes classés par priorité par les professionnels sanitaires et sociaux (checklist) | Objectifs partagés | Libellé des actions dont ETP | Intervenants | Critères d'atteinte des résultats | Bilan d'étape Date : / / Atteinte des résultats et commentaires |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

| Plan d'aides | | | | | |
|---|--------------------|------------------------------|--------------|-----------------------------------|---|
| Problèmes classés par priorité par les professionnels sanitaires et sociaux (checklist) | Objectifs partagés | Libellé des actions dont ETP | Intervenants | Critères d'atteinte des résultats | Bilan d'étape Date : / / Atteinte des résultats et commentaires |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

Annexe 9

[Guide du parcours de soins « Insuffisance cardiaque »](#)

Alimentation pauvre en sel

En pratique :

Suivre un régime sans sel ou plus exactement modérément salé signifie des choix qualitatifs et quantitatifs parmi les aliments tout en jouant avec les équivalences en sel selon le goût des patients.(1)

Les produits les plus contributeurs au regard des apports en sel sont : le pain, la charcuterie, les fromages, les produits du commerce (soupes, potages, plats cuisinés, tartes, quiches, pizza...), les condiments et sauces, ainsi que les pâtisseries, les eaux gazeuses, les fruits de mer, les biscuits apéritifs et graines salées (cacahuètes...), les conserves (de légumes, de poissons...).

Quelques conseils :

1) Cuisiner sans mettre de sel.

2) Ne pas utiliser la salière à table, et saler à l'assiette les plats les plus fades.

Privilégier les préparations « maison », et profitez de cette occasion pour redécouvrir les épices et les herbes aromatiques capables de pallier le manque éventuel de sapidité des aliments.

3) Reconnaître les aliments contenant du sel, et ceux qui n'en ont pas.

Les équivalences.

Une alimentation cuisinée strictement sans sel, et sans ajout d'aliments salés, contient naturellement 2 grammes de sel.

Afin de garder le plaisir de manger et de conserver l'appétit, vous pouvez ajouter 4 grammes de sel ou équivalent en aliments salés.

Portions alimentaires usuelles apportant environ 1 gramme de sel (soit 400mg de sodium) (2)

- 80 g de pain ou 10 biscottes
- 30 g de corn flakes
- 1 croissant
- 100 g de brioche
- 100 g de biscuits type Petit Beurre
- 1 part de gâteau réalisé avec de la levure chimique
- 40 g de fromage
- 1 tranche de jambon blanc
- 50 g de pâté ou rillettes
- 50 g de saucisse ou merguez
- 20 g de saucisson sec

Pour avoir une idée, 1 pincée de sel = 1 gramme de sel, une cuillère à café de sel = 5 grammes de sel.

(1) Alain Cohen-Solal. Guide pratique de l'insuffisance cardiaque, 2^e édition, Masson, 2006

(2) www.afssa.fr/table CIQUAL

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Sel. 2008.
<<http://www.anses.fr/index.htm>> [consulté en 02/2012].

Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Le sel : comment limiter sa consommation. 2011.
<<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1181.pdf>> [consulté en 02/2012].

**PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET NOUVELLES PERSPECTIVES DE
TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE**

RESUME

L'insuffisance cardiaque est une pathologie complexe au pronostic sombre qui touche près d'un million de personnes en France faisant d'elle un problème de santé publique majeur. Sa prise en charge thérapeutique bénéficie d'une forte attention du monde scientifique et médical mais n'a pas connu de réelle évolution depuis un certains temps. Actuellement de nouvelles perspectives émergent avec l'apparition de stratégies innovantes autant sur le plan pharmacologique que sur le plan de l'accompagnement pluridisciplinaire du patient.

**TITRE ET RESUME EN ANGLAIS: THERAPEUTIC APPROACH FOR HEART FAILURE
DISEASE AND NEW PERSPECTIVES OF PHARMACOLOGICAL TREATMENT**

Heart failure is a complex disease with poor pronostic affecting around one million people in France which is a strong public safety issue. Its treatment approach benefit from a strong attention from scientific and medical world but no real evolution has been observed for a while. Currently new perspectives are emerging with innovative strategies on pharmacological aspect as well as a multidisciplinary medical support of the patient.

DISCIPLINE administrative: PHARMACIE

MOTS-CLES: Insuffisance cardiaque - Médicaments - Perspectives

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

35 chemin des Maraîchers - 31400 Toulouse

Directeur de thèse: Professeur Etienne CHATELUT