



Intérêt d'un protocole de titration des bêtabloquants visant à optimiser le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée en soins primaires

Vincent Fauconnier

► To cite this version:

Vincent Fauconnier. Intérêt d'un protocole de titration des bêtabloquants visant à optimiser le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée en soins primaires. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01800325

HAL Id: dumas-01800325

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01800325>

Submitted on 25 May 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Intérêt d'un protocole de titration des bêtabloquants visant à optimiser le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée en soins primaires

Fauconnier Vincent

► To cite this version:

Fauconnier Vincent. Intérêt d'un protocole de titration des bêtabloquants visant à optimiser le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée en soins primaires. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-01800325>

HAL Id: dumas-01800325

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01800325>

Submitted on 25 May 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par FAUCONNIER Vincent Paul Christian

Né le 12/02/1984 aux Lilas (93)

Interne de médecine Générale, subdivision Océan Indien

Le 30/04/2018 à Saint Denis de la Réunion.

Titre de la thèse

**INTERET D'UN PROTOCOLE DE TITRATION DES BETABLOQUANTS
VISANT A OPTIMISER LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE
A FRACTION D'ÉJECTION ALTÉRÉE EN SOINS PRIMAIRES**

Numéro de thèse : 61

Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur HURT Christopher

Jury

Monsieur le Professeur Pierre DOS SANTOS, président et rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Xavier COMBES

Monsieur le Professeur BRAUNBERGER Eric

Monsieur le Docteur CORRE Jérôme

Remerciements

Je voudrais d'abord exprimer ma profonde considération au Docteur HURT Christopher, mon directeur de thèse, pour son encadrement minutieux, sa disponibilité, ses conseils précieux et son important investissement dans l'aide à la réalisation de mon travail de thèse.

Au Professeur DOS SANTOS Pierre pour avoir accepté d'être mon rapporteur et Président de jury et son travail pertinent de relecture.

Un merci tout particulier au Dr SELLY Jean-Bernard qui m'a fait généreusement profiter de son expérience en analyse statistiques.

Au Dr COURNOT Maxime pour son travail de relecture et ses conseils avisés.

Aux Professeur Xavier COMBES, au Professeur BRAUNBERGER Eric ainsi que le Docteur CORRE Jérôme pour avoir accepté d'être membres de mon jury.

A Mme BENMAHI Nassima pour ses encouragements et son aide à la constitution de mon jury.

A toute l'équipe du service de cardiologie du CHU Félix Guyon pour m'avoir fait aimer la cardiologie générale et m'avoir permis d'approfondir mes connaissances grâce à un enseignement de qualité et pertinent.

Tendresse et gratitude à toute ma famille, proche et lointaine pour leur soutien sans faille depuis toujours.

A tous ceux que j'ai oublié de citer et qui ont contribué à élargir mes connaissances médicales dans le domaine de la médecine générale.

TABLE DES MATIERES

PARTIE I : L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

I. Introduction	8
II. Définition.....	8
III. Les différentes formes cliniques.....	9
A. Insuffisance cardiaque gauche/droite/globale	9
B. Insuffisance cardiaque aigue/chronique	9
C. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée/modérément altérée/préservée.....	10
IV. Epidémiologie.....	11
A. Une prévalence croissante.....	11
B. Une morbidité et une mortalité élevée.....	11
C. Vieillessement de la population	11
D. Impact économique.....	13
V. Définitions des concepts nécessaires à la compréhension de l'insuffisance cardiaque	
A. Volume et débit cardiaque.....	14
B. Relaxation/Compliance	14
C. Surcharge de pression contre surcharge de volume	14
D. Pré charge et post charge	15
E. Loi de Franck-Starling	16
F. Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)	17
G. La vasoconstriction	18
H. Déterminants du débit cardiaque	19
VI. Physiopathologie et évolution de l'insuffisance cardiaque	19
VII. Etiologies	21
VIII. Diagnostique et aspect clinique	21
A. Tableau clinique de l'insuffisance cardiaque	22
B. Classification fonctionnelle NYHA	23
IX. Bilan d'insuffisance cardiaque.....	24
A. Electrocardiogramme.....	24
B. Bilan biologique.....	25
C. Radiographie thoracique	28
D. Echocardiographie	28

PARTIE II: PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE A FRATION D'EJECTION ALTÉRÉE

I. Généralités.....	29
II. Algorithme décisionnel selon recommandations ESC 2016	31
III. Traitement de fond de l'insuffisance cardiaque à FE altérée.....	32
A. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine.....	32
1. Historique des IECA	32
2. Etudes ayant validées les IECA dans le traitement de l'IC.....	32
3. Métabolisme des IECA.....	33
4. Mécanisme d'action des IECA dans l'IC.....	34
5. Indication des IECA dans l'insuffisance cardiaque	35

6.	Contre indications des IECA	35
7.	Posologie des IECA dans l'IC.....	36
8.	Effets indésirables des IECA	37
B.	Les bêtabloquants	38
1.	Historique des bêtabloquants.....	38
2.	Etudes validant les bêtabloquants dans l'ICS.....	39
3.	Propriétés des bêtabloquants.....	41
4.	Rappel des principaux effets de la stimulation des récepteurs β adrénergiques et de l'effet du bêta-blocage	43
5.	Précautions d'emploi des bêtabloquants.....	45
6.	Effets indésirables des bêtabloquants	47
7.	Règles de prescription des Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque.....	48
8.	Contre indications des bêtabloquants.....	48
9.	Principe de titration dans l'IC à FE altérée	49
10.	4 bêtabloquants ayant l'AMM dans l'ICS stable.....	50
C.	Antagoniste du récepteur aux minéralocorticoïdes (ARM) ou anti-aldostérone	51
1.	Historique des anti-Aldostérone	51
2.	Etudes validant les anti-aldostérone dans l'IC	52
3.	Indication et contre indication des anti-aldostérone dans l'IC à FE altérée.....	53
4.	Règles de prescription des anti-aldostérone	53
D.	SACUBITRIL/VALSARTAN (ENTRESTO)	54
1.	Mécanisme d'action.....	54
2.	Etude validant l'ENTRESTO	54
3.	Indications et contre-indication de l'Entresto.....	55
4.	Règles de prescription	55
5.	Principaux effets indésirables	57
IV.	Traitement alternatif.....	58
A.	Alternative aux IECA : les antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine 2	58
1.	Mécanisme d'action.....	58
2.	Etudes validant les ARA2 dans l'IC à FE altérée	58
3.	Posologie des ARA2 ayant l'AMM dans l'ICS	59
4.	Faut-il prescrire un ARA2 à la place d'un IECA ?	60
5.	Faut-il ajouter un ARA2 à un IECA ?	60
B.	Alternative aux bêtabloquants : l'Ivabradine	61
1.	Historique de l'Ivabradine	61
2.	Etudes validant l'Ivabradine dans l'IC	61
3.	Propriétés de l'Ivabradine.....	62
4.	Indication et contre-indications de l'Ivabradine.....	63
5.	Précaution d'emploi.....	64
6.	Règles de prescription de l'Ivabradine	64
7.	Principaux effets indésirables de l'Ivabradine	65
V.	Traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque	66
A.	Les diurétiques	66
1.	Généralités	66
2.	Historiques des diurétiques dans l'IC	67
3.	Diurétiques de l'anse	67
4.	Diurétiques thiazidiques.....	70
5.	Diurétiques épargneurs de potassium = anti aldostérone.....	70

B. La Digoxine	71
1. Historique de la Digoxine	71
2. Etudes portant sur la Digoxine dans l'IC	71
3. Mécanisme d'action	72
4. Pharmacodynamie	72
5. Indications et contre indications	72
6. Règles de prescription de la DIGOXINE	73
C. Les vasodilatateurs	74
1. Historique des vasodilatateurs dans l'IC	74
2. Etudes portant sur les vasodilatateurs dans l'IC	75
PARTIE III: PROBLEMATIQUE DES BETABLOQUANTS	
I. L'importance des doses optimales	76
A. Qu'en est-il actuellement ? La titration serait-elle trop complexe ?	76
B. Comment optimiser la titration des bêtabloquants en soins primaires ?	77
1. En France	77
2. A l'étranger	78
II. Objectifs de ce travail de thèse	79
III. Matériel et méthodes	79
A. Type d'étude	79
B. Population étudiée et recrutement	79
C. Elaboration du protocole d'intervention	80
D. Critère de jugement principal et secondaire	80
E. Recueil de données	81
F. Analyse statistique	81
IV. Résultats	82
A. Taux de participation	82
B. Critères épidémiologiques des patients recrutés	82
C. Résultats portant sur le critère du jugement principal	84
1. Analyse des résultats dans le groupe témoin	84
2. Analyse des résultats dans le groupe d'intervention	85
3. Comparaison des résultats dans les 2 groupes	87
4. Raisons expliquant la non atteinte de la dose cible	89
V. Discussion	91
A. Faisabilité de l'application du protocole en soins primaires	91
1. Freins relatifs aux patients	91
2. Freins relatifs aux médecins généralistes et à leurs exercices professionnels	92
3. Freins relatifs au protocole	93
B. Bénéfices apportés par le protocole	93
1. Bénéfices apportés aux patients	93
2. Bénéfices apportés aux médecins généralistes	93
C. Forces et faiblesses de l'étude	94
1. Forces de l'étude	94
2. Faiblesses de l'étude	94
D. Perspectives	95
VI. Conclusion	95
ANNEXE1 : Protocole de titration	96
ANNEXE2 : Feuille d'autosurveillance	98
ANNEXE3 : ordonnance IDE pour suivi ambulatoire	100

Liste des abréviations

AHA : American heart association
AMM : Autorisation de mise sur le Marché
ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2
ARM : Antagoniste du récepteur aux minéralocorticoïdes
ASI : Activité sympathomimétique intrinsèque
BAV : Bloc auriculo-ventriculaire
BB : Bêtabloquant
BBG/BBD : Bloc de branche gauche/droit
BNP : Brain natriuretic peptide
BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CI : Contre-indication
CMD : Cardiomyopathie dilatée
CMG : Cardiomégalie
DN: Dérivés nitrés
ECG : Electrocardiogramme
EER : Epuration extra rénale
EP: Embolie pulmonaire
ESC: European society of cardiology
ESV: Extra systole ventriculaire
ETO/ETT: Echographie trans Œsophagienne/trans Thoracique
FA : Fibrillation atriale
Fc : Fréquence cardiaque
FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche
HTA : Hypertension artérielle
HVG/HAG : Hypertrophie ventriculaire/auriculaire gauche
IDM : Infarctus du myocarde
IECA : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IC : Insuffisance cardiaque
ICA/ICC : Insuffisance cardiaque aigue/Insuffisance cardiaque Chronique
ICFEP : Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée
IRA : Insuffisance rénale aigue
IRM : Imagerie par résonnance magnétique
IVG/IVD : Insuffisance ventriculaire gauche/droite
MG : Médecin généraliste
NYHA: New York heart association
OAP : œdème aigu du poumon
OMS : Organisation mondiale de la santé
PA : Pression artérielle
RAC : Rétrécissement Aortique calcifié
RHS : Rétention hydrosodée
RS : Rythme sinusal
SRAA : Système rénine angiotensine aldostérone
TTT : Traitement
TVNS : Tachycardie ventriculaire non soutenue
VD/VG : Ventricule droit/gauche
VTD/VTs/VES : Volume télé diastolique/diastolique/d'éjection Systolique
VVP : Valvulopathie

Introduction

L'insuffisance cardiaque est une pathologie fréquente au pronostic sombre.

En France, il s'agit de la **première cause d'hospitalisation après 65 ans** (1–3).

En plus d'une **forte mortalité**, le taux de ré-hospitalisation et donc le coût pour la société est important.

La première partie s'intéresse aux bases de la physiologie cardiaque de manière à mieux comprendre la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque.

Nous définirons les différentes formes cliniques ainsi que leurs évolutions, l'épidémiologie, les étiologies, les aspects cliniques ainsi que les examens pour le diagnostic.

La deuxième partie porte sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

Elle détaille les différentes familles de molécules utilisées dans la stratégie thérapeutique avec l'arrivée de nouvelles molécules sur le marché.

Les traitements non médicamenteux ne seront pas abordés ici.

Enfin, dans la troisième partie, nous verrons que le recours aux bêtabloquants pourtant pierre angulaire du traitement de l'insuffisance cardiaque, n'est pas toujours simple mais surtout que très peu de patients bénéficient de dose optimale. Qu'en est-il aujourd'hui ? Par quels moyens peut-on espérer optimiser la titration des bêtabloquants en soins primaires ?

PARTIE I : L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

I. Introduction

Bien que mal connue du grand public, l'insuffisance cardiaque est une pathologie fréquente qui touche plus **d'un million de personnes en France** et quinze millions dans toute l'Union Européenne. Le développement démographique de la population, l'amélioration de la qualité de soin et de la survie après infarctus sont responsables de l'augmentation de la prévalence et de l'incidence de l'insuffisance cardiaque jusqu'à en faire la cause **la plus fréquente d'hospitalisation des personnes de plus de 65 ans**.

L'insuffisance cardiaque est souvent la forme ultime de nombreuses maladies cardiaques chroniques. Il est important de comprendre que le ventricule gauche est une pompe extrêmement puissante dont le fonctionnement dépend de l'étroite adéquation entre les besoins énergétiques requis pour la production de force et leurs apports qui dépendent essentiellement de la perfusion coronaire.

En cas de défaillance, des **mécanismes compensateurs neuro-hormonaux** vont se mettre en place de façon à maintenir le débit cardiaque et un débit de perfusion efficace vers les organes cibles. Mais à terme, ces mécanismes se révèlent **délétères** et accentuent la pathologie cardiaque.

II. Définition

L'insuffisance cardiaque peut être définie comme un **syndrome clinique** précédant de l'incapacité du myocarde à assurer un débit sanguin suffisant pour couvrir les besoins métaboliques de l'organisme à l'effort ou au repos dans des conditions de pré-charge normales.

L'insuffisance cardiaque est un SYNDROME CLINIQUE (1,3,4)		
secondaire à	défini par	Confirmée par
une anomalie FONCTIONNELLE ou STRUCTURELLE du cœur <u>au REPOS</u>	un tableau clinique qui associe symptomatologie d'effort ou de repos avec des signes fonctionnels ET des signes cliniques objectifs d'IC	PREUVE OBJECTIVE d'anomalie fonctionnelle ou structurale du cœur <u>au REPOS</u>

L'insuffisance cardiaque peut se présenter sous différentes formes correspondant à la continuité de la plupart des pathologies cardiaques. Il s'agit d'une affection extrêmement fréquente dont l'incidence augmente avec l'âge.

III. Les différentes formes cliniques

L'insuffisance cardiaque peut se présenter sous une multitude de formes, ce qui engendre une nosologie quelque peu complexe. On a coutume de différencier ces différentes formes en fonction : du ventricule atteint de manière prédominante (gauche ou droit), du mode de présentation (aigu ou chronique) et de la composante du cycle cardiaque anormale (systole ou diastole).

A. Insuffisance cardiaque gauche/droite/globale

Ces termes sont utilisés en fonction du ventricule atteint de manière prédominante.

On parle d'insuffisance ventriculaire gauche (IVG) en cas d'anomalie de fonction du ventricule gauche (VG) et d'une insuffisance ventriculaire droite (IVD) en cas de dysfonction du ventricule droit (VD). En cas d'atteinte mixte, on parlera d'insuffisance cardiaque globale. L'IVD est souvent la conséquence d'une défaillance du VG à stade avancé. Cependant, il est important de préciser que les symptômes ne sont pas toujours en lien avec la gravité de l'atteinte de l'un ou l'autre des ventricules.

B. Insuffisance cardiaque aiguë/chronique

L'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) désigne habituellement la survenue brutale d'un tableau d'insuffisance cardiaque au cours de laquelle les mécanismes d'adaptation n'ont pas eu le temps de se mettre en place. C'est le cas au décours d'un infarctus du myocarde ou dans l'insuffisance mitrale aiguë. Ce terme est aussi utilisé pour caractériser une crise inaugurale révélant une insuffisance cardiaque méconnue ou une situation de décompensation d'une insuffisance cardiaque chronique.

L'insuffisance cardiaque chronique (ICC) est la forme **la plus fréquente** de l'IC. Elle est la conséquence d'une lente modification structurelle et d'un remodelage du cœur engendrant une perturbation des conditions de charge en réponse à la pathologie initiale essentiellement l'infarctus du myocarde et l'hypertension artérielle.

Elle désigne une situation **stable** dans laquelle le patient peut être asymptomatique (NYAH I) ou souffrir de dyspnée d'effort (NYHA II-III) ou de repos (NYHA IV).

C. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée/modérément altérée/préservée

L' ECHOCARDIOGRAPHIE permet de distinguer (1,2,4)		
L'INSUFFISANCE CARDIAQUE A FRACTION D'EJECTION		
ALTEREE	Modérément ALTEREE	Préservée (ICFEP)
FE < 40% due à l'incapacité du VG à éjecter correctement le sang	FE entre 40 et 50%	FE > 50% avec VG non dilaté
	due à une anomalie de remplissage du VG en rapport avec	
	une anomalie de RELAXATION	une anomalie de COMPLIANCE
	HVG concentrique Cardiopathie ischémique infiltration pariétale	cardiomyopathie restrictive (amylose, hémochromatose) remodelage ventriculaire ↑ rapport épaisseur/rayon surcharges en pressions (HTA ou RAC)
	Concerne > 50% des IC , <u>le plus souvent des sujets âgés</u> mais pronostic comparable aux IC à FE altérée	

Cette distinction est essentielle car **la prise en charge de l'IC à fraction d'éjection altérée est bien codifiée et à haut niveau de preuve** alors que celle de l'IC à FE modérément altérée ou préservée repose sur un traitement symptomatique ou des hypothèses physiopathologiques qui n'ont pas fait la preuve de leur efficacité à l'exception des traitements préventifs.

IV. Epidémiologie

A. Une prévalence croissante

L'insuffisance cardiaque est un problème de santé publique majeur et croissant à impact économique considérable. En Europe et aux Etats-Unis, la prévalence varie entre **1% et 2%**. Aux Etats-Unis, on compte 5,8 millions de patients en IC auxquels s'ajoutent, chaque année, plus de 550 000 nouveaux cas (1). **En France, il y aurait plus un million d'insuffisants cardiaques** dont 500 000 graves. L'IC est en passe de devenir la maladie cardiovasculaire la plus fréquente en France avec près de 120 000 nouveaux cas chaque année.

B. Une morbidité et une mortalité élevée

Le pronostic de l'insuffisance cardiaque est sombre avec un **taux de survie à 5 et 10 ans respectivement de 50% et 10%**. Malgré une baisse de la mortalité, la survie moyenne reste modeste (1,2 à 1,6 an) en raison des hospitalisations à répétition (1).

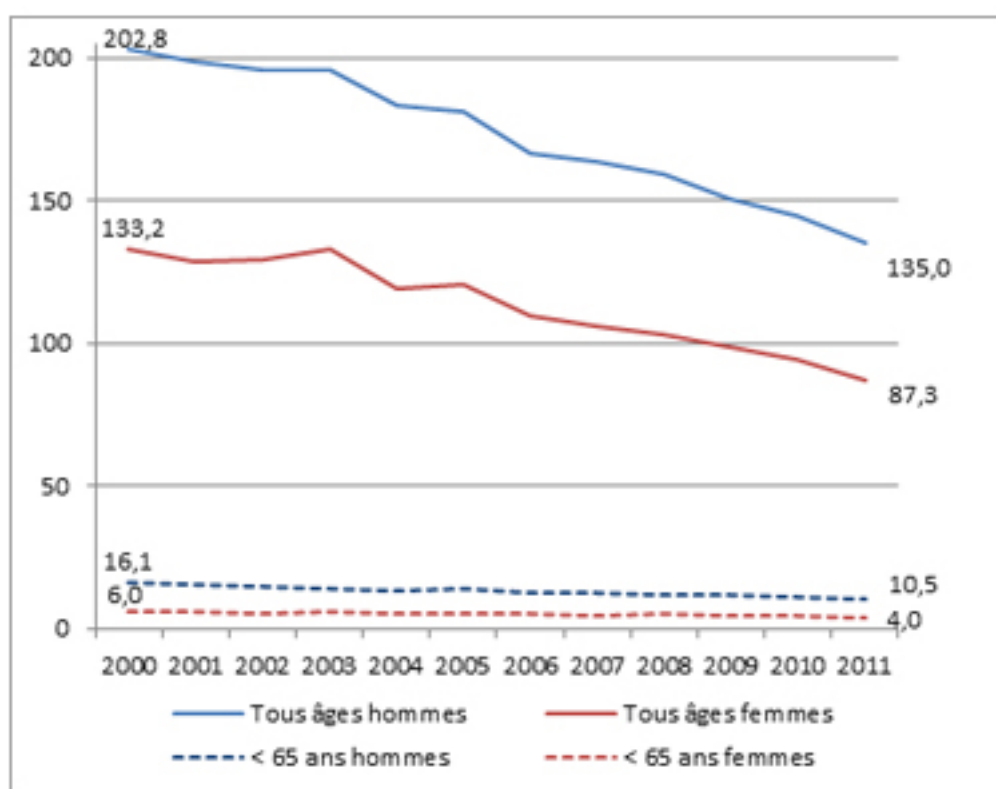
En 2011, le centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Inserm/CépiDC) a recensé près de 69 972 décès ayant l'IC en cause initiale ou associée en France, dont une majorité de femmes (55,2 %). Les deux-tiers des personnes décédées étaient âgées de 85 ans ou plus. Cette proportion s'élevait à plus de 70 % chez les femmes et à 47,6 % chez les hommes. La part des décès prématurés (avant 65 ans) était faible (5,4 % des décès au total, et seulement 2,8 % chez les femmes). En 2011, le taux brut de mortalité global pour IC était plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Après standardisation sur l'âge, le taux de mortalité global estimé était à l'inverse plus élevé chez les hommes que chez les femmes (5).

C. Vieillissement de la population

L'ICC est typiquement une maladie du sujet âgé d'autant que son incidence croît avec l'augmentation de la longévité. Elle est de **3 à 4 pour 1000 entre 55 et 65 ans et plus de 50 pour 1000 après 85 ans** et survient à un âge moyen de 73,5 ans (1).

Des évolutions notables ont été observées au cours des 20 dernières années. Ainsi, malgré le vieillissement de la population française, le nombre de décès pour lesquels la cause initiale notifiée est l'insuffisance cardiaque a diminué de 20 % entre 1990 et 2008. Cette réduction étant plus marquée lorsque l'on considère les taux standardisés sur l'âge (-39 %). Les tendances récentes sont encore plus marquées aussi bien chez les hommes que chez les femmes, avec une diminution globale de la mortalité de -34,1 % entre 2000 et 2010. Cette tendance est similaire lorsque l'on compare les décès survenus avant 65 ans versus à 65 ans et plus (5).

Evolution des taux de décès par IC selon le sexe de 2000 à 2011



Taux pour 100 000 habitants, standardisés sur l'âge de la population européenne d'Eurostat (IARC, 2010).

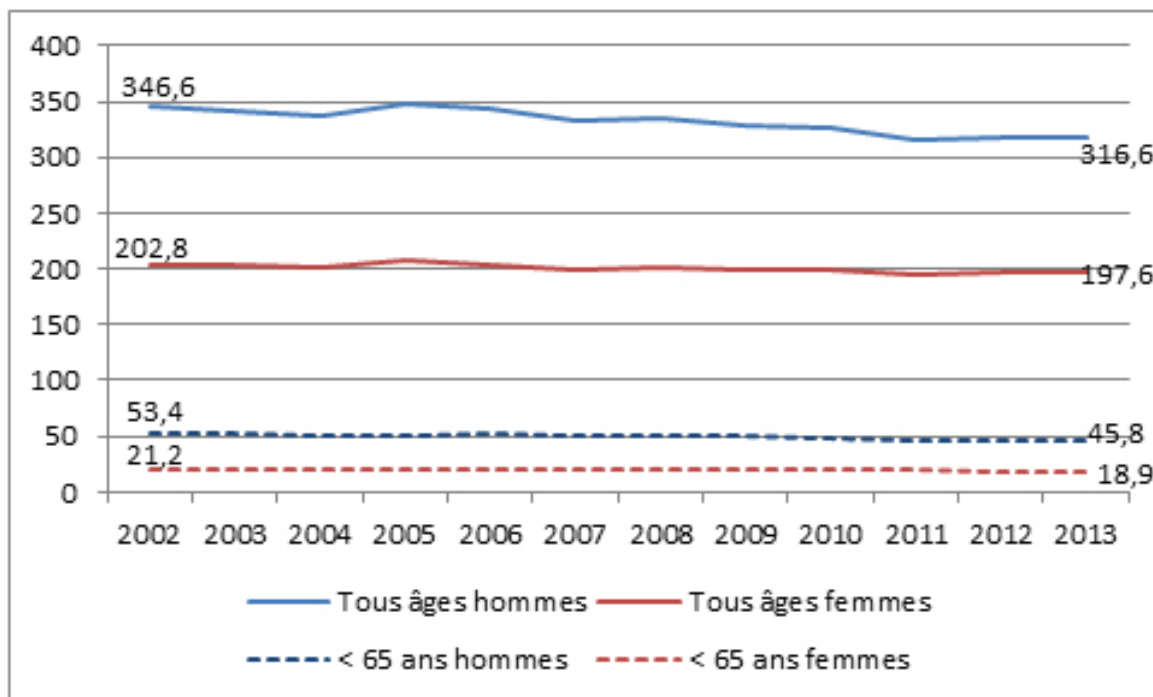
Champ : France entière.

Sources : données de mortalité : Inserm-CépiDc, statistiques démographiques : Insee

L'insuffisance cardiaque est à l'origine d'hospitalisations à répétitions. En 2013, le nombre de patients hospitalisés pour IC en hospitalisation complète s'élevait à 165 231. La répartition hommes-femmes était équilibrée (49 % d'hommes, 51 % de femmes). Plus de 42 % des patients avaient 85 ans ou plus. Par ailleurs, 20 % des personnes hospitalisées en 2013 ont été ré-hospitalisées au moins une fois pour le même motif au cours de cette année, et le nombre moyen d'hospitalisations par personne était estimé à 1,3. Le taux de ré-hospitalisations pour insuffisance cardiaque a augmenté de plus de 30 % depuis 2002. La létalité hospitalière de l'insuffisance cardiaque est assez élevée (7,8 % en 2013) mais en baisse depuis 2002 (5).

L'étude des tendances met en évidence une augmentation du nombre de personnes hospitalisées pour insuffisance cardiaque entre 2002 et 2013. Toutefois, à structure d'âge égale, une légère réduction du taux standardisé est observée sur cette période, plus marquée chez les hommes que chez les femmes (-8,6 % vs -5,2 %).

Evolution des taux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque selon le sexe de 2002 à 2013



Taux pour 100 000 standardisés sur l'âge selon la population européenne d'Eurostat (IARC, 2010)

Champ : France entière

Sources : Base nationale PMSI (ATIH), statistiques démographiques : Insee

D. Impact économique

Aux Etats-Unis, les dépenses de santé dues à l'insuffisance cardiaque sont supérieures à celles du cancer ou de l'infarctus du myocarde. Cette pathologie consomme entre 1 et 2 % de la totalité des ressources médicales dans les pays développés.

En ce qui concerne la France, l'impact économique de l'IC est estimé autour de 1 % des dépenses de santé. Elle constitue la **1ère cause d'hospitalisation chez l'adulte**. Les hospitalisations représentent, tous types de séjours confondus et hors honoraires du secteur privé, plus d'un milliard d'euros versé par le Régime général en 2007, soit 63 % des dépenses de santé remboursées pour les patients en ALD pour insuffisance cardiaque (6).

Il devrait continuer de s'accroître du fait du vieillissement de la population et de l'amélioration de la survie des patients ayant une cardiopathie sévère, en particulier ischémique ou hypertensive. Les dépenses directes dues à l'insuffisance cardiaque représentent ainsi 39 millions d'euros par millions d'habitants en France contre 37 en Allemagne et 26 en Grande-Bretagne.

La prévention de l'insuffisance cardiaque est une priorité de santé publique car ce syndrome grave évolue généralement vers une forme lourde de handicap.

V. Définitions des concepts nécessaires à la compréhension de l'insuffisance cardiaque

A. Volume et débit cardiaque

Rappel physiologique (1)	
VTD	Volume télé DIASTOLIQUE = volume de sang contenu dans le VG en fin de diastole (fin de remplissage) = 160 ml (volume maximal contenu dans le VG)
VTs	Volume télé SYSTOLIQUE = volume de sang contenu dans le VG en fin de systole = 60 ml (volume minimum contenu dans le VG après éjection)
VES	Volume d'éjection systolique = volume éjecté par le VG à chaque contraction = VTD-VTS = 100 ml environ
FEVG	Fraction d'éjection du VG = (VTD-VTS) / VTD = 0,6-0,7

B. Relaxation/Compliance (7)

RELAXATION	COMPLIANCE
Phénomène actif , consommateur d'ATP, ayant pour but de ramener le VG à son état pré contractile . Elle comprend la 2 ^{ème} partie de l'éjection, la relaxation isovolumétrique et le remplissage rapide du VG.	Phénomène passif au cours duquel le VG se laisse distendre selon la courbe pression/volume en cas d'anomalie de la compliance , le VG n'arrive pas à se distendre correctement

C. Surcharge de pression contre surcharge de volume (7)

SURCHARGE DE PRESSION
En cas de surcharge de pression, les myocytes s'épaississent du fait d'une multiplication des sarcomères en parallèle (mais pas en longueur) ce qui se traduit par un remodelage avec augmentation du rapport épaisseur/rayon . L'avantage de ce remodelage est de préserver la fonction systolique mais au prix d'une ↑ de la consommation myocardique en O₂ avec risque accru d'ischémie et de trouble du rythme. Cette modification de la structure myocytaire associée à une fibrose explique la diminution de la compliance du VG responsable des anomalies de remplissage diastolique. Cas de figure rencontré dans l'HVG secondaire à l'HTA ou à un RAC.

SURCHARGE DE VOLUME

En cas de surcharge en volume, les myocytes **s'allongent** par multiplication des sarcomères **en série**. Il existe en outre une rupture des ponts collagènes facilitant le glissement des myocytes les uns par rapport aux autres ce qui explique la **compliance accrue** du muscle cardiaque et le maintien d'un remplissage diastolique normal.

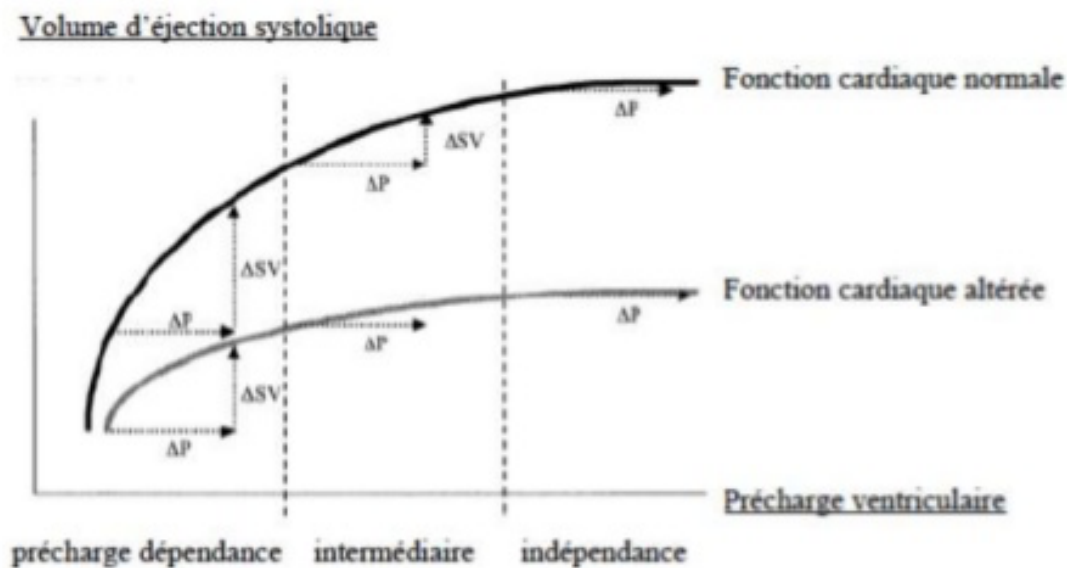
Le rapport épaisseur/rayon est diminué. Cas de figure rencontré dans les dilatations des CMD primitive ou ischémique ou les surcharges en volumes (IAO, IM, CIV...)

D. Pré charge et post charge (7)

PRE CHARGE	La pré charge est diminuée
La pré-charge est conditionnée par le volume télé diastolique (VTD) et dépend donc de la masse sanguine totale et de sa distribution entre partie intra thoracique et partie extra thoracique. 	- par l'orthostatisme - par dérivés nitrés en limitant le retour veineux. - en cas de tamponnade, de péricardite constrictive chronique ou de ventilation positive. - En cas d'IM par régurgitation vers l'OG.
POST CHARGE	
Peut être défini comme l'ensemble des contraintes qui s'opposent à l'éjection 	1. des résistances périphériques (RAC serré ou HTA) 2. du VTD selon la loi de FRANCK-STARLING : plus les fibres myocardiques sont étirées par le remplissage diastolique, plus le travail fourni par le muscle cardiaque est important. 3. de l'épaisseur des parois du VG car un épaissement des parois réduit la tension pariétale.

E. Loi de Franck-Starling (7)

Renvoie à la notion de **pré-charge** définie par l'ensemble des facteurs qui contribuent à créer la contrainte et/ou le stress qui s'exerce sur la paroi ventriculaire **en fin de diastole (télédiastole)**. **Plus les fibres myocardiques sont étirées mieux elles se contractent** en raison d'un meilleur alignement des ponts d'actine-myosine. En augmentant le volume télé diastolique (VTD) par expansion volémique, on augmente l'étirement des fibres ce qui augmente la force de contraction.



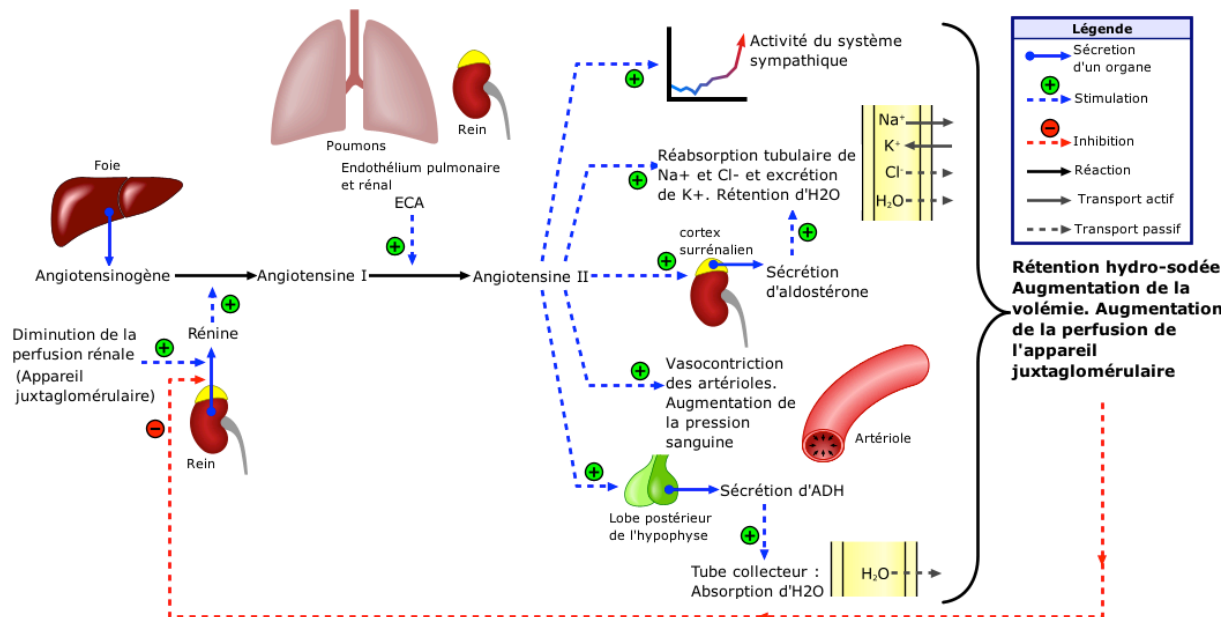
En zone de **pré charge dépendance** : une augmentation faible de la pré charge se traduit par une forte majoration du VES.

Alors qu'en zone de pré charge indépendance, l'augmentation de la pré charge ne se traduit que par une faible augmentation du VES et peut même se révéler délétère.

NB : aplatissement de la courbe chez le sujet IC avec zone de pré charge indépendance plus étendue.

Au total ; **le cœur sain est PRE charge dépendant alors que le cœur pathologique est POST charge dépendant.**

F. Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) (7)



RENINE : Synthétisée **par le rein** au niveau de l'appareil juxta glomérulaire, permet la transformation de l'Angiotensinogène en Angiotensine I. Sécrétion diminuée en cas de majoration de la natrémie.

ANGIOTENSINOGENE : Peptide synthétisé essentiellement **par le foie** mais aussi au niveau du cerveau, du cœur et des surrénales. Est transformée en ANGIOTENSINE I par la RENINE.

ANGIOTENSINE I : Métabolisée en Angiotensine II sous l'effet de **l'enzyme de conversion**.

ENZYME DE CONVERSION (EC): Synthétisé **par l'endothélium pulmonaire et rénal**. Outre son rôle sur l'Angiotensine I, l'EC dégrade la Bradykinine, connue pour son effet vasodilatateur, en métabolites inactifs.

ANGIOTENSINE II : Agit sur l'organisme via 2 récepteurs : AT1 et AT2

	R-AT1 stimulé	R-AT2 stimulé
Vx	Vasoconstriction	effet vasodilatateur qui contrebalance l'effet vasoconstricteur du R-AT1 et réduit les phénomènes de proliférations cellulaires myocardiques responsable d'hypertrophie et de remodelage ventriculaire.
Rein	Stimulation de la RHS	
Surrénale	Sécrétion d'aldostérone réabsorption de Na urinaire sécrétion de K ⁺ dans l'urine. Rôle dans le maintien de la volémie, de la PA et de la kaliémie.	
Cœur	Hypertrophie des cardiomyocytes, fibrose cardiaque et vasoconstriction coronaire.	

1. Implication thérapeutique : les bloqueurs du SRAA (7)

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine (IECA)	
↓ du taux d'ANGIOTENSINE II	baisse de la stimulation des récepteurs AT1 et AT2 qui va se traduire par une vasodilatation et une ↓ de production d'aldostérone qui joue un rôle dans la RHS et a un effet fibrosant sur le myocarde.
↑ du taux de BRADYKININE	Habituellement dégradée par l'enzyme de conversion, l'excès de bradykinine est responsable de la toux sèche observée sous IECA.

NB1 : le blocage du SRAA par les IECA n'est pas complet car l'enzyme de conversion n'est pas la seule voie de transformation de l'Angiotensine I en Angiotensine II.

NB2 : il existe d'autres enzymes comme la chymase et les cathepsines qui ne sont pas bloquées par les IECA.

D'où l'intérêt théorique des inhibiteurs de la RENINE (aliskiren commercialisé sous le nom de RASILEX) qui bloque la transformation de l'Angiotensinogène en Angiotensine I et permet un blocage plus puissant à la source. Mais cette classe thérapeutique n'a pas encore fait l'objet d'étude dans l'IC et a été **retiré du marché en octobre 2017**.

Les antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine 2 (ARA2)
Bloquent uniquement le R-AT1 et présentent l'avantage théorique d'épargner les R-AT2, récepteur mal connu mais qui pourrait avoir des capacités vasodilatatrices. Contrairement aux IECA qui bloquent l'EC responsable de la dégradation de la bradykinine, les ARA2 n'ont pas d'effet sur le taux de bradykinine ce qui a l'avantage de se dispenser d'une éventuelle toux sèche mais aura l'inconvénient de se priver de l'effet vasodilatateur de la bradykinine dont le rôle reste cependant mal élucidé dans l'IC .

G. La vasoconstriction (7)

En cas de bas débit cardiaque, la vasoconstriction permet le **maintien de la pression de perfusion artérielle**. Elle est la conséquence d'une **sécrétion accrue des vasoconstricteurs** par rapports aux vasodilatateurs.

VASOCONSTRICTEURS	VASODILATATEURS
NORADRENALINE via le système Σ ANGIOTENSINE II via le SRAA ENDOTHÉLINE via l'endothélium vasculaire ARGININE VASOPRESSINE (ADH) hormone antidiurétique et vasoconstrictive synthétisée par la post hypophyse	BNP BRADYKININE provenant de l'hydrolyse du kininogène (synthétisé par le foie) par la Kallikréine d'origine rénale Le NO (oxyde nitrique ou monoxyde d'azote) synthétisé par les cellules endothéliales à partir de l'arginine.

H. Déterminants du débit cardiaque

$$Q_c = F_c \times VES$$

Le débit cardiaque (Q_c) est le produit de la fréquence cardiaque par le volume d'éjection systolique. Ses trois principaux déterminants sont :

1. La **pré-charge**: plus elle augmente, plus la force de contraction est grande du fait d'une mise en tension plus importante des fibres myocardiques (loi de Franck-Starling). La pré-charge dépend de la volémie et du tonus veineux.
2. La **contractilité myocardique** (inotropisme) : force de contraction «intrinsèque» du myocarde **indépendante des conditions de charge**.
3. La **post-charge** : essentiellement la pression systémique pour le VG et la pression artérielle pulmonaire (PAP) pour le VD.

VI. Physiopathologie et évolution de l'insuffisance cardiaque (1,7)

Processus en 4 temps dont le point de départ est la **baisse du débit cardiaque**.

Mise en place de mécanismes compensateurs **par activation NEURO-HORMONALE** qui se révèle délétère sur le long terme dont les 2 principaux sont :

1. L'activation du **système sympathique (Σ) adrénérgique**
2. L'activation du **système rénine angiotensine aldostérone (SRAA)**

Etape 1 : Baisse de la force contractile	
mécanismes d'adaptation	conséquences
Activation de système Σ adrénérgique • vasoconstriction • $\uparrow$ de la F_c et de la contractilité par adaptation homéométrique • $\uparrow$ du volume d'éjection	Maintient du débit cardiaque mais au prix d'une $\uparrow$ de la post charge et des pressions de remplissage $\uparrow$ des besoins myocardiques en O_2 avec risque accru d'ischémie et de trouble du rythme et $\uparrow$ de la mort des cardiomyocytes
$\uparrow$ volume télé diastolique (VTD) par expansion volémique et déplacement de la volémie vers le secteur veineux $\uparrow$ de la production de force par adaptation hétérométrique selon le principe de la loi de Franck-Starling	

Etape 2 : Le stress pariétal	
mécanismes d'adaptation	conséquences
Remodelage ventriculaire par surcharge <u>de pression</u> ↑ du rapport épaisseur/rayon	Réduction du stress pariétal maintien fonction systolique mais remodelage responsable d'une ↑ des besoins myocardiques en O₂ risque accru d'ischémie et trouble du rythme
↑ sécrétion BNP effet natriurétique et vasodilatateur inhibe synthèse de NORADRENALINE	

Etape 3 : Mécanismes compensateurs dépassés	
	conséquences
modifications structurelles du VG fibrose amincissement nécrose	↓ de la compliance du VG anomalies de remplissage diastolique dilatation VG - IM fonctionnelle baisse des récepteurs β adrénergiques ↓ de l'action inotrope et chronotrope dysfonction VG avec ↓ du DC. effets délétères des cathécholamines : surcharge calcique intracellulaire responsable d'un effet arythmogène activité vasoconstrictive maintenue ↑ charge du travail du cœur.

Etape 4 : Baisse du débit cardiaque	
mécanismes d'adaptation	conséquences
Vasoconstriction périphérique au départ par activation du système Σ puis à stade plus avancé, par activation du SRAA et de l'Angiotensine II. A un stade plus tardif, par effet de la vasopressine et de l'endothéline produite localement au niveau de l'endothélium.	Maintient du débit de perfusion A l'état stable Sinon complications de bas débit (AOC) • IR fonctionnelle et ↓ diurèse • souffrance hépatique (foie cardiaque)
Rétention hydrosodée par activation du SRAA : ➤ réabsorption de Na ➤ par action de l'Angiotensine II ➤ suite à la vasoconstriction de l'artère glomérulaire efférente ➤ et synthèse d'ALDOSTERONE au niveau de la corticosurrénale. NB : La rétention d'eau se fait par la stimulation de la sécrétion de VASOPRESSINE.	

VII. Etiologies

L'IC étant un syndrome clinique et le stade terminal d'une pathologie sous-jacente, une étiologie doit être systématiquement recherchée. Dans 70% des cas **la maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS)** est en cause. **L'hypertension artérielle (HTA)** venant souvent (dans 40% des cas) aggraver l'IC quelle qu'en soit sa cause. Plus rarement elle est secondaire à une cardiopathie valvulaire, rythmique, toxique (alcoolisme chronique, chimiothérapie par Anthracycline, radiothérapie thoracique), infectieuse (myocardite) (2).

VIII. Diagnostique et aspect clinique

Le diagnostique précoce se révèle **souvent difficile** en raison de la dysfonction ventriculaire gauche **asymptomatique**, plus encore chez le sujet âgé en raison de signes cliniques frustrés et/ou intriqués avec d'autres pathologies.

L'IC est **révélée 1 fois sur 2 par une décompensation précipitée** par une mauvaise observance thérapeutique ou diététique ou une prescription inadaptée (2).

Le test thérapeutique aux diurétiques ne doit pas être systématique mais **une régression de la symptomatologie congestive sous diurétiques de l'anse est fortement évocatrice d'une origine cardiaque** (2,3).

A. Tableau clinique de l'insuffisance cardiaque (2)

CSTES VITALES		Signes de bas débit		Signes compensateurs		Signes de gravité		
PA		SF	SC	SF	SC	PAS < 90mmHg		
		Asthénie	Pincement de la différentielle	Palpitations	Tachycardie			
			Hypotension-hTAO					
Fc repos		baisse tolérance à l’effort	B1-pouls faible amplitude		galop gauche (B3)	TachyC > 120 bpm		
			Hypoperfusion périphérique					
			Oligurie (< 500 cc/jr)					
SIGNES CONGESTIFS								
FR		CŒUR DROIT		CŒUR GAUCHE			Tachypnée FR >30	
		Surcharge VD	IT fonctionnelle	Surcharge VG	IM fonctionnelle			
			HARZER		Déviation choc de pointe			
SpO2		Congestion hépatique	Hépatalgie d’effort ou post prandiale	Congestion pulmonaire	DYSPNÉE	DPN	I	Désat < 90%
			HMG +/- pulsatile			effort intense	II	
			TJ spontanée			Au moindre effort	III	
	De forme		RHJ			De repos	IV	
POIDS		Congestion abdominale	Perte d’appétit		TOUX	De décubitus =Orthopnée (OTP)	IV	
			Douleur abdominale					
	entrée		Distension abdominale	Râles crépitants bilatéraux				
			Ascite					
	Prise poids	Congestion déclive	OMI	Epanchement pleural		NYHA III-IV		
			Scrotum Pré sacré	HTAP post capillaire	Eclat B2 Foyer pulmonaire			

NB1 : la dyspnée paroxystique nocturne survient 1 à 2H après le décubitus dorsal et est résolutive en 15-30 min. **Mais dyspnée et toux paroxystique nocturne peuvent être annonciateurs d'OAP**, d'autant que l'absence de râles crépitants ne permet pas d'exclure une hyperpression capillaire car l'œdème interstitiel qui précède l'œdème alvéolaire n'est pas audible à l'auscultation.

NB2 : ATTENTION aux signes non spécifiques chez le sujet âgé : confusion, trouble du comportement, désorientation temporo-spatiale, trouble du sommeil, chute, perte d'autonomie.

B. Classification fonctionnelle NYHA

L'échelle NYHA est une classification du patient **stable**.

Elle aide à estimer la qualité de vie du patient et à décrire une aggravation par rapport à un état de base. Attention, **la sévérité des symptômes est mal corrélée à l'altération de la FE**

CLASSIFICATION fonctionnelle NYHA		Activité physique		Je suis capable...
I	Je ne suis pas limité dans mes activités de vie quotidienne	Intense	>6 METs	monter 1 palier d'escalier sans m'arrêter avec port de charge > 10Kg jogging 30 min à 8-10Km/h vélo 30 min
II	A l'aise au repos, mais essoufflé pour un effort physique intense entraînant fatigue, essoufflement ou palpitations.	modérée	3-6 METs	monter un palier sans arrêt mais sans port de charge marche rapide sur terrain plat (5Km/h) danser, jardiner
III	A l'aise au repos, mais symptomatique au moindre effort	Légère	2-5METs	prendre ma douche ou m'habiller sans m'arrêter pas de gêne pour manger ou parler marche lente sur terrain plat
IV	Essoufflé même au repos	Minime	< 2 METs	incapable de faire les activités du NYHA III ne peux plus dormir à plat, besoin d'oreillers pour dormir à 30° (OTP)

IX. Bilan d'insuffisance cardiaque

A. Electrocardiogramme (3)

Peut être fait par le médecin généraliste ou lors de la consultation de Cardiologie.

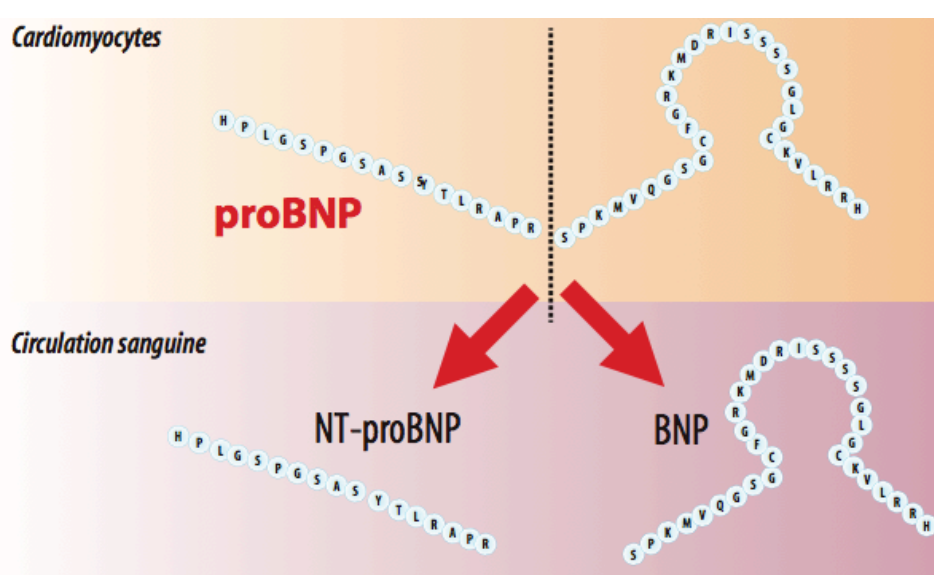
Un tracé normal rend peu probable l'IC mais ne permet pas de l'exclure.

Rechercher critère de mauvais pronostic (1,7)		
TACHYCARDIE SINUSALE	Surtout si contrôle Fc repos < 60 bpm difficile malgré médicaments bradycardisants ++	
Arythmie	ESV TVNS FA-FLUTTER	
Trouble de conduction		Devant BAV, rechercher (1)
		HYPERKALIMIE Médicaments dromotropes origine ISCHEMIQUE origine INFECTIEUSE (myocardite) origine auto immune : sarcoïdose ou maladie de Lyme CMD familiale
Anomalie structurelle	HVG	Axe gauche au delà de -30° Anomalies secondaires de l'onde T en latéral Indice de Sokolow (SV2+RV6) > 35 mm + Spé et + Sensible que l'indice de Cornell (SV3 +RvL >24 chez homme, > 20 chez femme)
	HAG	Ondes P > 140 ms Ondes P bifides en DI, DII, avF, V5-V6 Ondes P biphasiques en V1
Séquelles de nécrose	ondes QS rabotage des ondes r dans les dérivations antérieurs	
Ischémie récente	trouble de repolarisation	
Bas voltage des QRS		

B. Bilan biologique

a) BNP et NTproBNP (3,7)

Le **Pré-Pro-BNP** sécrété par les cardiomyocytes auriculaires et ventriculaires est composé de **134** acides aminés (108+26). En perdant 26 aa, il devient le **ProBNP** qui se divise en **BNP** (32 aa) et **NTproBNP inactif** (76 aa). Le BNP est essentiellement sécrété par les cardiomyocytes **ventriculaire** en réponse à la **dilatation ventriculaire** induite par l'hypervolémie avec une élévation proportionnelle au **stress pariétal** et aux **pressions de remplissage** du VG (1). Il a une activité hormonale **vasodilatrice** et **natriurétique** qui s'oppose à l'action du SRAA.



b) Dosage des marqueurs d'IC

Indiqué devant des signes évocateurs d'IC ou en cas de **doute diagnostique** sur une dyspnée. ATTENTION : devant une dyspnée, un taux de BNP ou NT-proBNP normal écarte l'IC **mais n'écarte par forcément une origine cardiaque**. Il peut s'agir d'une tamponnade, d'un RAC serré, d'une IM sévère (3,7).

Les recommandations ESC 2016 (4) insistent sur la fait que le dosage des peptides natriurétiques ne doit être utilisés **que pour écarter une IC** et non pour l'affirmer, ce qui explique le choix de **nouveaux seuil plus bas** en cas de dyspnée **chronique** quelque soit la forme d'IC (FE préservée ou non).

Dyspnée	IC écartée si	
	BNP ng/L en ou pg/ml	NT-proBNP en ng/L ou pg/ml
Aigue	< 100	< 300
Chronique	< 35	< 125 ng/L

Le prélèvement du BNP **doit être gardé au frais** car il se dégrade à T° ambiante et peut donner des faux négatifs. La valeur du BNP en début d'hospitalisation à une **excellente valeur pronostic** durant le séjour hospitalier et le BNP de sortie une **excellente valeur** pour le pronostic à long terme. Valeur pronostic péjorative si persistance d'un taux BNP > 250 ng/L à l'état stable car est associé à un nombre plus élevé d'évènements cardiovasculaires.

Par contre le NTproBNP reste stable à T° ambiante. Autre avantage du NT-proBNP : **intègre l'âge pour définir le seuil. Après 75 ans, préférer dosage du BNP à celui du NT-proBNP.**

c) Choix du seuil (7)

	Probabilité Faible	Zone grise	Probabilité FORTE
BNP ng/L (pg/ml)	<100	100-400	>400-500
NT-proBNP ng/L	<300	300-1800	>450 avt 50ans >900 avt 75ans >1800 apr 75ans

ATTENTION aux facteurs de variabilité du BNP (1)								
↑	↓	Adaptation du seuil du BNP selon terrain						
Age avancé IRC SCA TDR EP CPA	Obésité					BMI		
		Terrain	IRC	SA	Femme	<25	25-35	>35
		Cut-off	>100	150	200	170	110	54
Autres pathologies pouvant expliquer une ↑ du BNP					2 cas de figures où le dosage peut être faussement négatif			
• cirrhose • néoplasie • CPC par atteinte du VD • FA (seuil fixé à 250 ng/L) • Septicémie avec des seuils pouvant dépasser 2000 ng/L (mauvais pronostic) • VVP, sachant que le taux de BNP n'est pas corrélé à la sévérité de l'atteinte valvulaire.					OAP flash Sur sténose bilatérale des a.rénales (↑ de la post charge et non de la volémie) OAP avec dosage trop précoce dans les 6 1^{ère} heures qui suivent le début de la symptomatologie.			

d) Suivi basé sur le taux de BNP (2) et conduite à tenir point de vue thérapeutique (7)

Par le passé les études n'avaient pas montré d'intérêt franc pour le pilotage du traitement de l'IC par le dosage des peptides natriurétiques sauf chez le sujet jeune ayant une cardiopathie à FE conservée stable (7).

En 2007, l'étude **STARS-BNP** (8) montre qu'une stratégie thérapeutique visant systématiquement à obtenir une baisse du taux de BNP **réduit davantage la morbidité et la mortalité qu'un suivi basé sur la clinique seule**. Confirmation en 2013 avec l'étude **STOP-HF** (9).

ATTENTION ceci n'étant pas toujours vrai chez les sujets **> 75 ans** (étude **TIME-CHF** (10)).

En période de titration (7)

ATTENTION le taux de BNP peut augmenter à l'introduction et pendant la période de titration des bêtabloquants mais ne doit pas conduire à baisser les doses ni à remettre en cause la titration.

1 taux de BNP qui reste élevé
ne doit pas conduire systématiquement à majorer les diurétiques
il faut au préalable **confirmer la présence d'un état congestif**.
La majoration des diurétiques n'est justifiée qu'en cas de VCI est dilatée

s'il n'y a pas d'état congestif,
il faut poursuivre la titration des IECA et/ou des bêtabloquants.

En période de décompensation (7,11)

Une ↓ du taux de BNP < 30 % sous traitement **n'a pas de valeur pronostic**
et une absence de baisse ne doit pas conduire à une modification de traitement.

Etudes clés

2007	STARS-BNP (8)	Menée sur 220 patients en ICS (NYHA II-III) sous TTT médical optimal, avec un suivi moyen de 15 mois, vs TTT conventionnel, un TTT + intense basé sur la majoration des doses d'IEC et BB afin d'obtenir un taux de BNP < 100 pg/ml à réduit de 53,8% (24% vs 52% ; p < 0,001) l'incidence de critère de jugement principal (décès ou hospitalisation pour IC).
2009	TIME-CHF (10)	Menée chez 499 patients qui avaient été hospitalisés pour poussée d'IC au cours de l'année, avec un suivi de 18 mois, vs TTT standard guidé par les symptômes, le TTT plus strict basé sur les taux de BNP a réduit la mortalité et les hospitalisations pour cause cardiaque chez les patients âgés de 64 à 75 ans mais a été sans effet chez les SA > 75 ans, qui de plus ont vu leur qualité de vie se dégrader.

e) Autres (1,3)

A visée pronostic : recherche de facteur déclenchant et de comorbidités		Critères de mauvais pronostic
NFS +/- CRP	Anémie syndrome inflammatoire	Hb < 7 g/dl, Hte < 25%
Ionogramme sanguin	hypoNatrémie de dilution HyperKaliémie sur I. Rénale	hypoNa < 135 mmol/L HyperK+ > 5,5 mmol/L
Urée, Créatinine + estimation DFG	Insuffisance rénale	DFG < 30 ml/min
ASAT/ALAT	BHC complet avec Facteur V si suspicion de foie cardiaque	
GAJ, HbA1c	Diabète	Diabète déséquilibré
EAL avec calcul du LDL	Dyslipidémie	
Uricémie	Hyperuricémie	Hyperuricémie
Albuminémie préalbumine	Dénutrition	Dénutrition sévère Albumine < 30 g/l Pré-albumine < 0,15 g/l
TSHus	dysthyroïdie	
Cycle Troponine	si douleur thoracique + modification ECG	Cycle significatif

C. Radiographie thoracique (3,7)

Peu sensible en dehors d'une décompensation (pas de signe de surcharge).
Surtout utile **en cas de doute diagnostique** (permet d'écarter une pneumopathie)

NB : **pas de cardiomégalie dans l'ICFEP.**

D. Echocardiographie (3)

Elle confirme le diagnostic en apportant une **preuve objective d'anomalie structurelle ou fonctionnelle du cœur au repos**. Elle doit préciser la FE, la qualité du remplissage, taille du VG et épaisseur pariétale, état des valves, existence ou non d'une HTAP.

Elle permet de préciser le type d'IC :

- ICS si FE < 40%
- IC à fonction systolique modérément altérée si 40% < FE < 50%
- ICFEP si FE > 50% + trouble de relaxation et dysfonction diastolique

Critères de mauvais pronostic : Dysfonction VG avec FE < 30-35%, Dilatation du VG, Pression de remplissage VG augmentées, Profil de remplissage mitral restrictif, HTAP, Dysfonction VD

NB : Le médecin généraliste peut être amené à débiter un traitement diurétique **avant de disposer des conclusions de la consultation cardiologique et de l'échographie.**

PARTIE II : PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE A FRACTION D'EJECTION ALTEREE

I. Généralités (3,7)

D'un point de vue physiopathologique, la défaillance du muscle cardiaque **active des mécanismes compensateurs neurohormonaux**, bénéfiques dans un 1^{er} temps car assurent un maintien du débit cardiaque mais **vite dépassés et devenant délétères**.

L'activation du **SRAA** sécrète :

- l'**Angiotensine** responsable d'une vasoconstriction périphérique.
- l'**Aldostérone** responsable de la rétention hydrosodée et de la fibrose myocardique.

L'activation permanente du **système adrénergique** se traduit par un **épuisement des récepteurs β adrénergiques** et seul persiste leur effet vasoconstricteur. De plus, cette activation adrénergique a un **effet arythmogène**.

Si le traitement de l'ICS est actuellement **bien codifié** avec un **haut niveau de preuve**, il aura fallu quelques décennies pour montrer ce qui paraît évident aujourd'hui. Dans les années 70, la culture du cathétérisme a mis au 1^{er} plan l'altération de la contractilité ventriculaire et la réduction de la FEVG et il semblait évident à l'époque de s'orienter vers le développement de molécules inotropes positives. Mais très vite on s'est rendu compte que la stimulation d'un myocarde défaillant pouvait être néfaste et on a évolué vers de nouveaux concepts consistant à neutraliser ces mécanismes neuro-hormonaux.

Le but du traitement cardioprotecteur est de **bloquer ces systèmes compensateurs neurohormonaux** :

- **blocage du SRAA par les IECA ou ARA2**
- **blocage de l'Aldostérone par les Antagonistes des récepteurs minéralocorticoïde**
- **blocage du système adrénergique par les bêtabloquants**

Ces 3 familles de médicaments ont longtemps été les seules à montrer un bénéfice dans les grandes études de morbi-mortalité et constitue la **base du traitement de l'ICS**. Tous les patients avec dysfonction VG dont la **FE < 40%** doivent être sous **bithérapie IECA-BB** sauf contre-indications.

A cela, viennent s'ajouter depuis peu : l'**IVABRADINE** validée par l'étude **SHIFT** (12) et l'**ENTRESTO** validé par l'étude **PARADIGM-HF** (13) .

Les **diurétiques de l'anse** et la **Digoxine** ont montré un bénéfice sur la dyspnée et le nombre d'hospitalisation mais n'ont pas d'effet démontré sur la mortalité. Selon une méta-analyse de 2015, la Digoxine serait même responsable d'une sur-mortalité.

De nombreuses autres molécules ont été proposées pour bloquer d'autres systèmes neuro-hormonaux impliqués dans l'IC mais se sont soldés par une série d'échecs :

- En 2002, l'essai **OUVERTURE** (14) a écarté l'omapatrilate bloqueur de l'endopeptidase neutre qui est une des voies de dégradation des peptides natriurétiques.
- En 2007, dans l'étude **FUSION II** (15), le Nesiritide qui est du BNP par voie IV s'est révélé décevant ce qui a été confirmé en 2011 par l'étude **ASCEND** (16) qui évaluait l'efficacité du Nesiritide vs placebo dans l'IC décompensée.
- En 2009, l'étude **EVEREST** (17) a testé le Tolvaptan, un antagoniste de la vasopressine (ADH) et sera aussi un échec.
- De toutes ces molécules, seul le TOLVAPTAN aurait mérité d'être commercialisé en raison de sa capacité à corriger une hyponatrémie.

Enfin le traitement par dispositif intra cardiaque (stimulation biventriculaire) prend une place croissante dans l'ICS résistante à un traitement optimal. En cas de résultats insuffisants, une indication d'assistance ventriculaire gauche ou de greffe cardiaque sera discutée.

A stade très avancé (NYHA IV réfractaire) une prise en charge palliative doit être envisagée.

Enfin, l'éducation thérapeutique (ETP) est complémentaire au traitement médicamenteux et permettra au patient d'acquérir et de maintenir des compétences dont il aura besoin. L'ETP ne sera pas abordée dans ce travail de thèse ni les autres mesures associées non médicamenteuse indispensables à la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

II. Algorithme décisionnel selon recommandations ESC 2016 (4)

	Stratégie thérapeutique			Niveau de recommandation
Etape 1	- Mise sous IECA en ciblant la pleine dose. - Prise en charge de la rétention hydrosodée par diurétique de l'anse.			IA
	Si intolérance IECA, alternative par ARA2.			IB
Etape 2	1 fois l'équilibre hémodynamique atteint, commencer la titration des bétabloquants à dose faible (1/8^{ème} de la dose cible) pour cibler la dose cible ou maximale tolérée en doublant les doses par paliers successifs de 15 jours minimum.			IA
Etape 3	Si symptomatologie persistante, ajouter un anti-aldostérone			IA
	Si CI ou intolérance, petite place du double blocage du SRAA avec association IECA-ARA2 sous surveillance stricte de la fonction rénale et sur avis spécialisé.			IIBc
Etape 4	Si symptomatologie persistante			ces 3 options pouvant s'appliquer en même temps si le patient répond à chacun des critères.
	avec IECA bien toléré	Avec RS et Fc > 70 bpm	avec QRS ≥ 130 ms	
	Remplacer IECA par ENTRESTO	proposer Ivabradine	thérapie de resynchronisation (CRT)	
Etape 5	Si symptomatologie persistante, discuter assistance VG ou transplantation. Petite place à ce stade pour l'isosorbide dinitrate et/ou la Digoxine.			
Etape 6	A tous les stades, discuter DAI en prévention primaire de la mort subite si FE ≤ 35% malgré TTT médical optimal. L'indication sera retenue chaque fois qu'il y a une histoire de TV ou FV.			

III. Traitement de fond de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée

Le traitement de fond de 1^{ère} intention repose sur une **bithérapie associant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine (IECA) et un bêtabloquant** sachant que **l'introduction des bêtabloquants est réservée au spécialiste** (1–3).

A. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine

1. Historique des IECA (7)

Les IECA sont les médicaments qui ont été les plus étudiés en ce qui concerne l'IC. Il existe un nombre important d'études qui convergent toutes pour montrer une **réduction de la mortalité de 20 à 30% au stade II et III de la classification NYHA et jusqu'à 40% au stade IV**. Les IECA améliorent (2) :

- la survie
- les symptômes
- la capacité fonctionnelle NYHA
- et réduisent le nombre d'hospitalisation

Dès 1995, la **Méta Analyses de Garg et Yusuf (18)** révèle que la baisse relative de la mortalité et du nombre d'hospitalisation pour IC est observée quels que soient l'âge, le sexe, la classe fonctionnelle NYHA et l'étiologie de la cardiopathie.

2. Etudes ayant validées les IECA dans le traitement de l'IC

Études ayant validées l'ENALAPRIL		
1987	CONSENSUS (19)	1 ^{ère} étude à révéler que l'ENALAPRIL à la posologie cible de 40mg/jr vs placebo chez des patients IC sévères (NYHA IV-FE < 30%) permettait de réduire à 6 et 12 mois le risque de décès de respectivement 40% (p=0,002) et 31% (p= 0,001).
1991	SOLVD-Traitement (20)	Menée sur 4228 patients à dysfonction VG isolée asymptomatique (NYHA I-II, FE ≤ 35%) avec un suivi sur 37,4 mois, montre que l'ENALAPRIL à la posologie cible de 20mg/jr versus placebo permet de réduire de 20% (p < 0,001) le nombre de décès ou d'hospitalisation pour IC.
1992	SOLVD-Investigators (21)	
1994	V-HEFT II (22)	A montré la supériorité de l'ENALAPRIL en terme de mortalité par rapport à l'association HYDRALAZINE-TNT. Cette dernière association ayant déjà montré une baisse de la mortalité comparé au placebo dans l'étude V-HEFT I (23) chez le patient NYHA II ou III.
2001	analyse rétrospective des études SOLVD par Exner (24)	Montre que l'ENALAPRIL réduit le risque d'hospitalisation pour IC chez les patients de race blanche mais que ce risque n'est pas diminué (p = NS) chez les sujets de race noire .

Dans le POST INFARCTUS			
1992	CAPTOPRIL	SAVE (25)	Portant sur 2231 patients en post IDM compliqué de dysfonction VG estimée à 31% en moyenne, sans signe d'IC avec un suivi sur 42 mois, montre que le CAPTOPRIL à la posologie cible de 150mg/jr versus placebo, réduit significativement de 19% (p=0,019) la mortalité totale et de 21% (p=0,014) la mortalité d'origine cardiovasculaire.
1993	RAMIPRIL	AIRE (26)	Efficacité démontrée du RAMIPRIL dans le post IDM compliqué d'IC.
1994	TRANDO-LAPRIL	TRACE (27)	Efficacité démontrée du TRANDOLAPRIL dans le post IDM avec FE <35%.
	LISINOPRIL	GISSI-3 (28)	Efficacité démontrée du LISINOPRIL utilisé seul ou en association avec du trinitrate transdermique sur la mortalité et la fonction ventriculaire 6 semaines après un infarctus aigu du myocarde.
1995	CAPTOPRIL	ISIS-4 (29)	Essai randomisé évaluant le captopril, le mononitrate oral et le sulfate de magnésium par voie intraveineuse chez 58 050 patients présentant un infarctus aigu du myocarde.
2008	ZOFENOPRIL	SMILE (30)	Efficacité démontrée du traitement précoce par le zofénopril chez les patients atteints d'infarctus du myocarde et du syndrome métabolique.

Autres études validant les IEC dans l'ICS			
2000	LISINOPRIL	ATLAS (31)	a montré que de fortes doses (32,5 à 35 mg) de LISINOPRIL par rapport à des doses plus faibles (2,5 à 5 mg) améliorent significativement la morbidité cardiovasculaire chez des patients IC de classes II, III et IV selon la classification NYHA et avec FE ≤30 %.

3. Métabolisme des IECA

Métabolisme (32)
La plupart des IECA ont une demi vie courte mais permettent un blocage prolongé de l'enzyme de conversion ce qui permet une seule prise par jour (sauf pour l'énalapril, la ramipril, le captopril et le quinalapril) La plupart des IECA sont résorbés entièrement par le tractus digestif SAUF le Lisinopril qui a une absorption incomplète. La plupart des IECA ont une élimination quasi exclusivement rénale.

4. Mécanisme d'action des IECA dans l'IC

Mode d'action (32)

- Effet **VASODILATEUR MIXTES** veineux ET artériel par inhibition du SRAA.
- **Inhibe la sécrétion d'ALDOSTERONE** par blocage du SRAA.
- **limitation du REMODELAGE** (dilatation) du VG en post infarctus.

EFFETS CARDIOVASCULAIRES

EFFET VASODILATEUR	EFFETS CARDIAQUES	EFFETS RENAUX
↓ de la POST charge par vasodilatation ARTERIELLE par blocage de synthèse de l'Angiotensine2 ce qui permet ↑ du VES ↓ de la P capillaire pulmonaire. ↓ de la PRE charge (dans une moindre mesure) par vasoD veineuse.	A l'inverse des vasodilatateurs artériels, les IECA n'entraînent PAS de tachycardie réflexe, ce qui permet une meilleure perfusion coronaire En post IDM, permet de limiter le remodelage cad la dilatation cavitaire et de préserver l'activité contractile du myocarde sain.	En supprimant l'effet vasoconstricteur de l'A2 sur l'AG efférente du glomérule, les IECA ↑ le débit sanguin rénal. L'↑ du taux de bradykinine potentialise cet effet par vasodilatation de l'AG Afférente. En cas de bas débit, les IECA ↑ la perfusion rénale, ce permet d'entretenir la diurèse.

EFFET HORMONAUX

BLOCAGE DU SRAA	BLOCAGE DU SYSTEME KALLICREINE-KININE et des PG
Bloque l'enzyme de conversion qui permet normalement la transformation de l'Angiotensine 1 (A1) en Angiotensine 2 (A2) puissant vasoconstricteur. ↑ du taux de rénine par rétrocontrôle négatif donc de l'A1 ce qui se traduit par une ↑ de l'activité rénine plasmatique. ↓ du taux d'Aldostérone qui participe à la RHS. <pre> graph TD FOIE[FOIE] --> ANGOT[ANGIOTENSINOGENE] REIN[REIN] --> REN[renine] ANGOT --> REN REN --> ANG1[ANGIOTENSINE I] POU[POUMONS] --> EC[enzyme de conversion] ANG1 --> EC EC --> ANG2[ANGIOTENSINE II] ANG2 --> SUR[surrénales] ANG2 --> VAS[Vaisseaux CML] SUR --> ALD[Aldostérone] VAS --> VASO[vasoconstriction] </pre>	L'enzyme de conversion permet normalement la transformation de la BRADYKININE en peptide inactif. En bloquant sa transformation, le taux de BRADYKININE ↑ et a un effet vasodilatateur à l'origine de l'action hypotensive des IECA et de la TOUX sèche dont le mécanisme n'est pas encore bien connu <pre> graph TD KIN[Kininogène de haut PM] --> BRAD[Bradykinine] BRAD --> EC[Enzyme de conversion] EC --> PEPT[Peptides inactifs] IEC[IEC] --> EC EC --> BRAD </pre>

5. Indication des IECA dans l'insuffisance cardiaque (3,4,7)

Les IECA sont indiqués à **tous les stades NYHA** et sont même **les seuls à être indiqués dès le stade I** cad dès la découverte d'une IC à fonction systolique altérée avec FE < 40%, même chez un patient asymptomatique afin de retarder l'apparition de signes congestifs.

Les IECA doivent donc être largement prescrits en 1^{ère} intention à TOUS LES PATIENTS symptomatiques ou non ayant une dysfonction VG (FE < 40%) et être associés à un bêtabloquant. Les doses recommandées **sont celles requises dans l'HTA**.

Dans l'IC à fonction systolique modérément altérée avec FE entre 40- 50%, la mise en route des IECA doit se faire sur avis spécialisé même si le bénéfice n'est pas démontré.

Chez le sujet âgé ou en cas de PA basse, il est préférable de commencer à faible dose et à distance d'une déplétion hydrosodée puis cibler le dose maximale requise par paliers successifs sous surveillance de la kaliémie et de la fonction rénale avant et 15 jrs après chaque modification thérapeutique.

6. Contre indications des IECA (7)

- Hypotension avec **PAS < 100 mmHg**
- **STENOSE BILATERALE** des artères rénales ou sténose sur rein unique
- **HYPERKALIEMIE > 5,5 mmol/L**
- IRC terminale avec **DFG < 15 ml/mn**

7. Posologie des IECA dans l'IC

Posologie cible des IECA ayant l'AMM dans l'ICS (1,3,7,34)					
DCI	NC	Poso initiale en mg/j	Poso cible en mg/jr	Poso Max	Nbr Prise/jr
Trandolopril	ODRIK en gel 0,5/2/4mg	0,5 × 1/jr	4 × 1/jr	4 × 1/jr	1
Linisopril	ZESTRIL cp sec 5 et 20mg	2,5-5 × 1/jr	20-35 × 1/jr	35 × 1/jr	1
Cilazapril	JUSTOR cp 1mg et 2,5mg	0,5 × 1/jr	1-2,5 × 1/jr	5 × 1/jr	1
Fosinopril	FOZITEC cp 10mg et 20mg	5 × 1/jr	10-20 × 1/jr	40 × 1/jr	1
Enalapril	RENITEC cp sec 5 et 20mg	2,5 × 2/jr	10-20 × 2/jr	20 × 2/jr	1-2
Ramipril	TRIA TEC cp 1,25 et 2,5/5/10mg	1,25 × 1/jr	5 × 2/jr	5 × 2/jr	2
Captopril	LOPRIL cp sec 25 et 50mg	6,25 × 3/jr	50-100 × 3/jr	150 × 3/jr	2-3
Quinapril	ACUITEL cp 5mg et 20mg	5	20 × 2/jr	40/jr	2

Particularité du Périndopril dans l'IC (3,33)							
DCI	NC	Cp	contenu	Poso initiale en mg/j	Poso cible en mg/jr	Poso Max	Nbr Prise/jr
Perindopril butylanne	Perindopril générique	2mg	1,69mg	2mg	8mg	8mg	1
		4mg	3,34mg				
		8mg	6,7mg				
Perindopril arginine	COVERSYL	2,5mg	1,69mg	2,5mg	10mg	10mg	
		5mg	3,34mg				
		10mg	6,7mg				

NB : Les différentes molécules disponibles diffèrent par leur mode d'élimination mais on suppose qu'elles sont **d'efficacité comparable** du fait d'un effet de classe.

8. Effets indésirables des IECA

EFFETS INDESIRABLES (32)	
IR fonctionnelle ou majoration d'une IRC	le plus souvent sur sténose des artères rénales uni ou bilatérale OU hypovolémie induite par déplétion sous diurétiques ou régime désodé trop strict. NB : la préexistence d'une IRC ne CI pas la mise sous IEC.
HYPERKALIEMIE	En général sous IEC à forte dose Ou si association avec diur. épargneurs de potassium Ou si IRC sous jacente.
hypotension orthostatique	surtout à l'introduction du TTT chez sujet âgé et/ou IRC avec activité rénine plasmatique élevée préférer prise du SOIR au coucher pour éviter hTAO.
TOUX SECHE	Fréquente, concerne 8% à 15% des patients quelque soit l'IEC S'explique par l'augmentation du taux de bradykinine Impose arrêt du TTT si invalidante (alternative par ARA2) après avoir écarté 1 décompensation +++
DYSGUEUSIE	classiques, pouvant aller jusqu'à l'agueusie. Surtout observée sous Captopril. Réversibles à l'arrêt du TTT ou en réduisant les doses d'IECA. Sinon remplacer l'IEC par un autre voir par un ARA2
Troubles digestifs	Rares
Céphalées	Rares
leuco-neutropénie	Rare et surtout sous Captopril.

NB : les EI sont assez rares et le plus souvent bénins. En général les IECA sont bien tolérés.

B. Les bêtabloquants

1. Historique des bêtabloquants

Longtemps contre-indiqués dans l'insuffisance cardiaque en raison de leur propriété inotrope négative, les bêtabloquants sont devenus **incontournables dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée** (1).

On sait désormais que la dysfonction VG stimule **les systèmes neuro-hormonaux** dont le **système sympathique** qui se révèle délétère sur le long terme. En agissant **contre la stimulation sympathique réflexe**, l'effet bénéfique des bêtabloquants a été régulièrement observé quels que soient l'âge, le sexe, la classe fonctionnelle, la valeur de la FE et l'étiologie de la cardiopathie. Comme les IECA, les bêtabloquants ont montré une baisse de la mortalité aussi importante de l'ordre de 30 à 35%, une amélioration de la fonction systolique et du débit cardiaque, une limitation du remodelage ventriculaire et une amélioration de la capacité fonctionnelle (2).

Au début des années 1990, les études **MDC** et **CIBIS I** (37) tentent de mettre en avant ces hypothèses sans qu'aucune d'elles ne parviennent à objectiver une diminution de la mortalité sous bêtabloquants. C'est le **US CARVEDILOL** programme (**USCP**) (34), publié en 1996 qui a créé la surprise en montrant une baisse de la mortalité totale de 65% et des hospitalisations de 27% sous Carvédilol chez des patients NYHA II ou III avec FE < 40%. Devant l'ampleur de tels résultats, des doutes ont été émis sur la méthodologie mais la preuve a définitivement été établie en 1999, avec deux études parues simultanément **CIBIS II** (38) et **MERIT-HF** (39), qui ont montrés qu'en étant associées aux IECA, les bêtabloquants allongent la survie des insuffisants cardiaques à dysfonction systolique notamment grâce à leur propriétés chronotrope et dromotrope négatives permettant un contrôle de la fréquence cardiaque en plus de l'effet anti arythmique qui permet de prévenir le risque de mort subite. Les bêtabloquants sont les seuls anti-arythmiques à réduire significativement la mortalité totale et la mort subite chez l'IC. Ainsi chaque fois qu'ils sont bien tolérés, ils ont un effet favorable sur les arythmies ventriculaires non soutenues (TVNS) (2,6,7).

La place des bêtabloquants a été bien établie dans l'ICS au stade II ou III mais il restait à savoir si cette indication pouvait s'appliquer à des patients plus graves au stade NYHA IV avec FE < 25%. C'est ce qu'a prouvé l'étude **COPERNICUS** (35) en 2001, qui sera même interrompue prématurément au bout de 10,4 mois suite à la constatation d'une baisse de 35% de la mortalité dans le groupe Carvedilol.

Les recommandations de l'ESC dont la dernière mise à jour date de 2016 (4), ont établi le traitement pharmacologique de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée d'origine ischémique ou non quelque soit le stade NYHA. Bien codifié et efficace, la prise en charge repose sur l'association d'un IECA et d'un bêtabloquant indiquée pour toute IC à fonction systolique altérée définie par une FE < 40% dès le stade NYHA II.

2. Etudes validant les bêtabloquants dans l'ICS

DCI	Etude	Année	n patients	Suivi mois	Cdj principal et secondaire	Résultats	CCL
C A R V E D I L O L	USCP (34) Carvedilol Vs Placebo	1996	1094 patients IC légère à modérée NYHA II-III FE <35% déjà sous Digoxine, diurétique et IECA	6-12	Décès toutes causes confondues	↓ mortalité totale 65% (IC 95%, $p < 0,001$) ↓ 27% du taux d'hospitalisation (14% vs 19,6%, $p = 0,036$) ↓ 38% du risque combiné décès-hospitalisation (15,8% vs 24,6%, $p < 0,001$)	Le Carvedilol réduit le risque de mortalité et d'hospit pour cause cardiovasculaire chez des patients IC déjà sous Digoxine, diur et IECA
	COPERNICUS (35) Carvedilol Vs Placebo	2001	2289 patients IC sévère NYHA III-IV FE < 25%	10,4	ou	↓ taux mortalité 35% (IC 95%, 48% vs 19%, $p < 0,001$) ↓ du risque combiné 24% (IC 95%, 33% vs 13%, $p < 0,001$)	Efficacité démontrée du Carvedilol sur le morbimortalité chez patient IC sévère
	CAPRICORN (36) Carvedilol Vs placebo en post IDM	2001	1959 patients victimes d'IDM compliqué d'une dysfonction VG < 40%	??	hospitalisation pour cause cardiovasculaire	Pas de différence significative pour le cdj principal (35% vs 37%, IC 95%) mais mortalité toute cause plus faible dans group Carvedilol (12% vs 15%, $p = 0,03$)	↓ mortalité toute cause confondue sous Carvedilol en sus du TTT habituel en post IDM

DCI	Etude	Année	n patients	Suivi mois	Cdj principal et secondaire	Résultats	CCL
B I S O P R O L O L	CIBIS I (37) Bisoprolol Vs placebo	1994	641 patients IC NYHA III-IV FE < 40% sous IEC-diurétique	22,8	Décès toutes causes confondues	Pas de différence significative sur le taux de mortalité (67 vs 53, p = 0.22 HR 0.80, IC 95%)	baisse de la mortalité non démontrée
	CIBIS II (38) Bisoprolol Vs Placebo	1999	2647 patients IC NYHA III-IV FE < 35% sous IEC-diurétique	15,6		↓ mortalité totale 34% (11,8% vs 17,3%, HR 0.66, IC 95%, p < 0,0001) ↓ taux mort subite 44% (3,6% vs 6,3%, HR 0.66, IC 95%, p < 0,001)	Efficacité démontrée du Bisoprolol à posologie cible 10mg/jr en sus du traitement conventionnel dans l'IC légère à modérée stable
M E T O P R O L O L	MERIT-HF (39) Metoprolol Vs placebo	1999	3991 patients IC NYHA II-III FE < 40%	12	ou hospitalisation pour cause cardiovasculaire	↓ mortalité totale 34% (7,2% vs 11%, risque relatif 0.66, IC 95%, p < 0,0001) ↓ taux mort subite 41% (79 vs 132%, p = 0,0002)	Efficacité démontrée Du Metoprolol à posologie cible 200mg/jr en sus du traitement conventionnel
N E B I V O L O L	SENIORS (40) Nebivolol Vs placebo	2005	2128 patients IC FE < 35% Agés > 70 ans	21		↓ du risque combiné 14% (31.1% vs 35.3%, HR 0.66 IC 95%, p = 0.039)	Efficacité démontrée du Nebivolol 5-10mg en sus d'un traitement optimal chez le sujet âgé NB : seul BB à avoir l'AMM chez le sujet âgé.

3. Propriétés des bêtabloquants

a) Propriétés générales des bêtabloquants

Antagonistes des catécholamines au niveau des récepteurs bêta-adrénergiques	
du cœur (β_1)	blocage de l'action tachycardisante
des vaisseaux (β_2)	blocage de l'action vasoconstrictive
des bronches (β_2)	blocage de l'action bronchodilatatrice

b) Pharmacodynamie (41)

EFFET	
Anti adrénergique	Utile dans l'ICS par blocage des récepteurs β_1 permettant une baisse du débit cardiaque et une réduction du remodelage myocardique .
Anti ischémique	Utile chez le patient coronarien car diminue les besoins en O₂ par effet inotrope et chronotrope négatif.
Anti HTA	Par baisse du débit cardiaque (effet inotrope et chronotrope négatifs) et baisse de la post charge par blocage indirect du SRAA ($\downarrow$ synthèse de rénine).

c) Pharmacocinétique (41)

La pharmacocinétique est surtout liée à la liposolubilité	
ABSORPTION	D'autant plus rapide que la liposolubilité est grande, se fait surtout au niveau intestinal (intestin grêle), absorption digestive incomplète pour les BB hydrosolubles.
METABOLISATION	Niveau hépatique pour les BB liposolubles mais effet de 1 ^{er} passage hépatique marqué. Peu ou pas de métabolisation hépatique pour les BB hydrosolubles.
DISTRIBUTION	Plus un BB est liposolubles plus il traverse facilement les membranes biologique : - BHE : risque d'EI dit « centraux » (insomnie, cauchemars..) - Barrière foeto-placentaire : risque de bradycardie fœtale chez le NN de mère sous BB - passage dans le lait maternel
NB : Les BB hydrosolubles bénéficient d'un passage faible des membranes biologiques (pas d'effets centraux donc intérêt en cas d'états dépressifs, d'insomnies ou de cauchemars)	
ELIMINATION	Mixte (rénale ET hépatique) pour la plupart Les BB liposolubles étant surtout à élimination biliaire Les BB hydrosolubles à élimination surtout rénale

NB : La plupart des BB étant MIXTES ils bénéficient d'une **métabolisation mixte** à la fois rénale et hépatique avec une faible variabilité des taux sanguins en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

d) Choix du bêtabloquants (41)

Le choix du bêtabloquant dépendra de l'importance			
CARDIO SELECTIVITE	ASI	effets stabilisateurs de membrane	liposolubilité
sélectivité pour le récepteur β_1 -adrénergique	existence ou non d'une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)	effet anti-arythmique (de classe III) par inhibition de courants ioniques (rôle du SOTALOL)	dans une moindre mesure car la plupart des BB récents sont mixtes

(1) Cardio-sélectivité par blocage des récepteurs β_1

La cardio-sélectivité limite les effets extra cardiaques liés au blocage des récepteurs β_2	
vasoconstriction périphérique	bronchoconstriction
utile chez le patient artéritique (AOMI) ou souffrant d'acrosyndrome.	surtout utile chez le BPCO sévère.

Le nébivolol (TEMERIT) a la β_1 -sélectivité la plus importante.

Toutefois même les bêtabloquants dits cardio-sélectifs peuvent provoquer des crises d'asthme d'autant que la β_1 -sélectivité diminue lorsque les doses augmentent. C'est le cas du bisoprolol et du métoprolol succinate.

NB: Le carvedilol n'est PAS strictement cardiosélectif car est à la fois β et α bloquant.

(2) Activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) ou activité AGONISTE PARTIELLE des récepteurs bêta-2

Avantages	Inconvénients
certain degré de stimulation en absence de catécholamines endogènes	en présence de catécholamine, blocage de l'accès aux récepteurs β_2
limite l'effet bradycardisant	symptômes d'hypoglycémie masqués réduction du HDL freinage de la sécrétion de rénine
limite la vasoconstriction périphériques et le risque d'aggraver un acrosyndrome	diminution de la production d'humeur aqueuse : pose problème chez les porteurs de lentilles.
limite la bronchoconstriction	

NB : Les quatre molécules utilisées dans l'IC à FE altérée sont toutes **SANS ASI**.

e) En pratique

Chez un patient souffrant de maladie obstructive des VAS sévère et/ou des troubles vasculaires périphériques et/ou d'acrosyndrome, préférer :

- un BB **CARDIOSELECTIF** qui limite le blocage des récepteurs β -2
- et/ou BB **AVEC ASI** puisque bénéficie d'une **activité AGONISTE partielle**

Dans ces cas de figures les BB **NON cardiosélectifs et SANS ASI** sont à proscrire car exposent à un risque de **vasoconstriction** périphériques (aggravation d'un troubles artériels occlusifs périphériques, surtout en début de traitement) et de **bronchoconstriction** qui risquerait de décompenser une maladie obstructives des voies aériennes.

BB NON cardiosélectif SANS ASI à proscrire chez patients souffrant de maladie obstructive des VA SEVERE et/ou des troubles vasculaires périphériques et/ou d'acrosyndrome.

DCI	NC	Mécanisme vasodilatateur
Propanolol	AVLOCARDYL	Ø
Nadolol	CORGARD	Ø
Timolol	TIMACOR	Ø
Tertatolol	ARTEX	Ø

2 exceptions

Carvédilol (KREDEX)	Labétalol (TRANDATE)
dispose d'une action vasodilatatrice par effet α bloquant (mais à éviter chez le patient BPCO sévère).	pour les mêmes raisons.

4. Rappel des principaux effets de la stimulation des récepteurs β adrénergiques et de l'effet du béta-blocage (32)

Pour compenser l'activité d'un cœur « fatigué » le **système sympathique adrénergique** va s'activer de manière à accélérer le rythme cardiaque et augmenter la pression artérielle. Les BB ont un **effet anti adrénergique** visant à prévenir des effets délétères de l'activité prolongée de l'adrénaline et de la noradrénaline.

NB : Les effets cardiovasculaires des bêtabloquants dans l'ICS sont surtout dus à leurs propriétés **chronotrope et dromotropes négatives**.

L'effet inotrope négatif qui a longtemps limité leur usage dans l'IC permet une réduction de la **contractilité** myocardique. Celle-ci peut être délétère car elle peut induire une baisse du débit cardiaque surtout lorsque l'activité cardiaque est dépendante de la stimulation sympathique (41). De ce fait, les bêtabloquants doivent toujours être utilisés **à distance d'une décompensation chez un patient qui ne présente aucun signe de bas débit (41)**.

Stimulation des Récepteurs β_1	blocage des récepteurs β_1	effet	CSQ surtout CARDIAQUES	
Accélération fréquence cardiaque	↓ de la fréquence cardiaque au repos mais SURTOUT à l'EFFORT	chronotrope négatif	B R A D Y C A R D I E	↑ du remplissage ↑ la FE
↑ Contractilité myocardique	↓ Contractilité myocardique	inotrope négatif		↓ conso myocardique en O ₂ au repos et <u>surtout à l'effort</u>
accélération conduction AV	Ralentissement de la conduction AV	dromotrope négatif		
↑ Sécrétion de rénine	↓ rénine	Anti HTA	Mais aussi par ↓ du débit cardiaque	

Stimulation des Récepteurs β_2	blocage des récepteurs β_2	CSQ surtout VASCULAIRE et BRONCHIQUE
Dilatation artères musculaires par action sur les fibres musculaires lisses	↑ du tonus vasculaire par activité α_1 résiduelle (l'activité β_2 étant bloquée)	Vasoconstriction périphérique transitoire surtout en début de TTT Puis vasodilatation compensatrice par ↓ rénine
NB : plus un BB est cardiosélectif plus les effets vasculaire sont limités. NB2 : le recours à un BB AVEC ASI permet de limiter l'↑ des résistances périphériques.		
Dilatation des bronches	Effets bronchoconstricteur et hyper réactivité bronchique	Préférer un BB cardioS Pour limiter ces effets chez le patient avec troubles ventilatoires obstructifs
↑ sécrétion d'insuline en cas d'HG	↓ de la glycogénolyse hépatique +/- blocage de la synthèse de glucagon	Peut aggraver les hypoglycémies du diabétique

Stimulation des Récepteur α_1	blocage des récepteurs α_1	Csq surtout VASCULAIRE
Vasoconstriction périphérique	Vasodilatation, surtout avec Carvedilol (Kredex)	↑ débit de perfusion notamment rénal et donc la diurèse ↓ la post charge et facilite le travail du cœur

5. Précautions d'emploi des bêtabloquants (42,43)

a) Généralités

Générales	Ne jamais interrompre brutalement un bêtabloquant car risque d'effet rebond (le blocage des récepteurs β adrénergiques s'accompagne d'un mécanisme d'adaptation par $\uparrow$ du nombre de récepteurs « up régulation ») Risque troubles du rythme, IDM ou mort subite <u>surtout chez patient coronarien.</u>
Sujet âgé	Pas d'adaptation de dose. (les concentrations plasmatiques des BB les plus liposolubles $\uparrow$ avec l'âge mais cela s'équilibre avec une baisse de la sensibilité des récepteurs (41).
Insuffisant rénal et/ou hépatique	Préférer un BB à élimination mixte (hépatique et rénale) comme le bisoprolol OU choisir un BB dont l'élimination ne dépend pas de l'organe défaillant. Le plus souvent pas d'adaptation de dose nécessaire mais impose une surveillance rapprochée.
Bronchospasme (asthme ou maladie obstructive des VA)	Préférer un BB cardio sélectif et au mieux avec ASI (mais pas d'AMM dans l'ICS). En cas de symptomatologie respiratoire, un traitement bronchodilatateur peut être administré de façon concomitante ou justifie une majoration des doses de B2+ chez le patient déjà traité.
Diabète avec INSTABILITE GLYCEMIQUE	Le blocage des récepteurs β_2 adrénergiques est susceptible de masquer les symptômes d'hypoglycémie. ATTENTION chez le patient sous insuline et ADO hypoglycémiant. Prévoir un renforcement de l'ASG, prévenir le patient que les manifestation d'hypoglycémie peuvent être masquées.
Troubles artériels périphérique occlusifs	Peut aggraver la symptomatologie, surtout en début de traitement. Préférer un BB avec ASI et/ou effet α bloquant.
PSORIASIS	Le rôle des bêtabloquants sur le risque de poussée reste controversé. (44)
Phéochromocytome	Les ALPHA bloquants doivent être administrés AVANT les BB.
Grossesse	Aucun effet malformatif n'a été retenu à ce jour chez la femme exposée aux BB au 1 ^{er} trimestre. Le Labétolol est le BB le mieux connu en cours de grossesse et est compatible avec l'allaitement. Sinon le Metoprolol ou le Propranolol peuvent être utilisés, surtout il y a désir d'allaitement. Cependant, sachant que les BB passent le placenta, des effets néonataux ont été décrits même en cas d'utilisation par voie oculaire. Le NN de mère traitée jusqu'à l'accouchement pourra présenter hypoglycémie, bradycardie et hypoTA dans les 24 première heures de vie et jusqu'à 3-4 jours ou plus selon $\frac{1}{2}$ vie de la molécule. Par ailleurs, un RCIU est possible sous Atenolol, surtout si utilisé tôt dans la grossesse (45).
Allaitement	Aucun événement n'a été signalé à ce jour chez les enfants allaités de mère recevant Propranolol, Labétolol et Timolol (collyre). Ces 3 molécules peuvent être utilisés pdt l'allaitement car la qté reçue par l'enfant est très faible (<1% de la dose maternelle ingérée et < 10% en cas de dose oculaire) (45) .

b) Interactions médicamenteuses (41)

La prise concomitante d'un inhibiteur avec risque de surdosage ou d'un inducteur enzymatique avec risque de réduire l'efficacité du traitement peut modifier le métabolisme hépatique des BB fortement métabolisés par le foie.

c) Associations à éviter (42,43)

antalgique	floctafénine (IDARAC)		Associations contre-indiquées
Bloqueur calcique	Non DHP	Verapamil Diltiazem	dégradation de la fonction VG par effet ionotrope négatif (baisse de la contractilité) ET de la conduction AV (effet dromotrope négatif) risque BAV
	Dérivé de la dihydropyridine	Amlodipine felodipine	Majoration du risque d'hypoTA NB : pas d'effet bradycardisant surajouté
Anti arythmique classe I	Quinidine Phénytoïne Félcaïnide		Majore l'effet sur le temps de conduction AV (risque BAV) et l'effet ionotrope négatif
A.Ar classe III	Amiodarone		Majoration de l'effet sur le temps de conduction AV (risque BAV)
antiHTA d'action centrale	Clonidine Rilménidine méthyl dopa		Risque aggravation de l'IC par ↓ du tonus Σ central (↓ Fc et débit cardiaque + vasodilatation) risque hypoTA

NB : Il s'agit de précaution d'emploi. L'association BB + Flécaine est un « classique » de la cardiologie en dehors de l'insuffisance cardiaque.

6. Effets indésirables (EI) des bêtabloquants (41)

Ils sont **rare**s si les contre-indications sont respectées. Les EI dits centraux sont plus fréquents avec les BB à forte liposolubilité mais peuvent se voir avec des BB hydrosolubles. Les EI vasculaire périphérique et respiratoires (bronchospasme) se voient surtout sous BB **non** cardio-sélectif et **SANS** ASI, bien que la cardio sélectivité des BB ait tendance à diminuer avec l'augmentation des doses.

EFFETS INDESIRABLES (42,43)	
Très fréquent > 1/10	• Bradycardie, le plus souvent modérée et asymptomatique si problème de tolérance, préférer BB avec ASI.
Fréquent > 1/100 mais < 1/10	• Aggravation de l'IC si dépendance à la stimulation adrénergique • Asthénie transitoire • baisse de la tolérance à l'effort • fatiguabilité musculaire à l'effort par baisse des débits périphériques • Hypotension • Sensation de froid, d'engourdissement des extrémités • Nausée-vomissement, diarrhée-constipation • Vertiges, céphalées
Peu fréquent < 1/100	• TDC AV (BAV) • Crampes • Trouble du sommeil (insomnie) • bronchospasme
Rare < 1/10 000	• hypoglycémie surtout chez le patient sous ADO hypoglycémiant et/ou insuline (préférer BB cardiosélectif) • impuissance (dose-dpt) • Cauchemars • Sécheresse lacrymale • Dépression

NB1 : pas d'altération des capacités de conduite sans réserve d'une bonne tolérance.

NB2 : la plupart des BB comme le bisoprolol contiennent un principe actif pouvant induire une réaction positive aux tests antidopage.

NB3 : la surveillance de la survenue d'EI est **surtout clinique** (contrôle de la Fc, TA, rechercher hTAO, manifestation vasculaires périphérique ou respiratoire...)

7. Règles de prescription des Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (3,4,7,46,47)

Les Bêtabloquants sont indiqués pour **toute IC à fraction d'éjection altérée définie par une FE < 40% à tous les stades NYHA** (43,3) sauf le stade I en dehors du patient coronarien. L'objectif principal étant de **lutter contre les effets délétères adrénérgiques** en se fixant pour objectif une **Fc repos < 60 bpm**. L'introduction doit se faire théoriquement **à distance d'un épisode aigu** et il est conseillé d'attendre **au moins 4 semaines**. Il est recommandé de ne débiter la titration des BB que lorsque celle **des IEC est terminée**. Mais en pratique, le traitement est souvent initié en cours d'hospitalisation dès le **retour à l'équilibre hémodynamique** chez un patient **euvolémiq**ue avec un **flux mitral de type I** (trouble de relaxation E/A < 1). En cas de flux mitral de type restrictif, il est préférable de poursuivre la déplétion au préalable car les BB risquent d'être mal tolérés dans 20% des cas pouvant conduire à l'arrêt du TTT. (Alors que cela ne concerne que 5% des patients en cas de FM de type I). La prescription **initiale** reste **à l'initiative du cardiologue ou d'un médecin interniste** (42) car l'introduction nécessite une **surveillance médicale d'au moins 3 heures**. Normalement le **médecin généraliste ne peut que reconduire le traitement sans modifier les posologies** mais il est souvent préférable de **poursuivre la titration** si le médecin en a l'expérience (43). Pour conclure à une intolérance aux BB, il faut avoir testé au moins 2 molécules différentes. ATTENTION, le taux de BNP peut augmenter sous BB **mais ne doit pas remettre en question la titration**.

8. Contre indications (CI) des bêtabloquants

- IC **instable** ou épisode de décompensation **récent**
- Spasme coronaire (Prinzmetal) sans calcium bloqueur
- **TDC sévères** : BAV 2^{ème} et 3^{ème} degré, maladie du sinus, BSA
- Bradycardie **symptomatique**
- Hypotension artérielle **symptomatique**
- Asthme ou BPCO **instable**
- Troubles artériels périphériques occlusifs **sévères** ou acrosyndrome **sévère**
- Phéochromocytome **non traité**

NB : la BPCO devient une contre-indication uniquement **s'il existe une composante spastique** réversible objectivée par une amélioration de 25% du VEMS sous B2 mimétique. (7).

NB2 : la dysfonction sinusale est nettement plus fréquente chez l'IC que dans la population générale. Elle doit faire discuter en fonction du rapport bénéfice/risque, l'implantation d'un PM pour stimulation atriale en préservant la conduction AV spontanée pour autoriser la mise sous BB. Certains experts optent dans ce cas pour un PM triple chambre si le QRS ≥ 130 ms mais la conduite à tenir ne fait pas l'unanimité (7).

9. Principe de titration dans l'IC à FE altérée (3,4,7,46,47)

- Choisir **impérativement un des 4 bêtabloquants ayant l'AMM dans l'IC à FE altérée.**
- Commencer à posologie faible soit **1/8^{ème} de la dose cible** qui sera doublée par paliers successifs de **1 à 2 semaines** selon tolérance en ciblant les posologies cibles dans l'IC à FE altérée ou à défaut la **dose maximale tolérée** par le patient.

Bisoprolol	Metoprolol	Carvedilol	Nebivolol,
10 mg en 1 prise	200mg en 1 prise	50mg en 2 prises (25 × 2)	10 mg en 1 prise (5 × 2)
à préférer en cas de TDR ventriculaire	Pas d'indication préférentielle serait moins efficace que le Carvedilol (étude COMET)	à préférer chez IC sévère (COPERNICUS) ou en cas de PAS élevée (action α bloquante sur la post charge)	à préférer chez le sujet âgé (SENIOR) ou en cas de BPCO

- **Contrôle à J7** de chaque augmentation de dose :
 - de la TA : la PAS doit rester **>90mmHg en orthostatisme**
 - de la Fc pour un objectif < 60 bpm sans descendre en dessous **50 bpm**
 - de la fonction Rénale car risque de bas débit avec atteintes des organes cibles.

L'administration de doses **très faibles au départ** puis l'augmentation **progressive** permet une bonne gestion des effets indésirables. Mais il convient de prévenir le patient de la possibilité d'une **majoration temporaire de la fatigue**, de l'apparition d'une **hypotension** et/ou d'une **bradycardie dès les 1ers jours**. Si la dose maximale recommandée est mal tolérée, retourner au palier inférieur et envisager une titration plus progressive. Une amélioration de la tolérance est attendue vers le **3^{ème} mois** en général.

En cas d'aggravation transitoire de l'IC, d'hypotension ou de bradycardie symptomatique, il est recommandé de revoir les traitements concomitants **mais cela ne doit pas remettre en cause les bénéfices attendus des BB (3)**. S'il est nécessaire de réduire **provisoirement** la dose des BB **la reprise ou l'augmentation des doses doit être SYSTEMATIQUEMENT envisagée dès lors que le patient est de nouveau stable (42)**. Si l'arrêt est envisagé, une réduction **progressive** est recommandée car un arrêt brutal risque une dégradation aigüe de l'état du patient. De façon générale **ne jamais arrêter brutalement un traitement par BB** sauf état de choc ou détresse respiratoire.

Le Carvedilol a un effet vasodilatateur supplémentaire par son activité α bloquante.

Le **Metoprolol serait moins efficace** que le Carvedilol (étude COMET).

Les BB **ne sont peut être pas interchangeables**. Il est donc conseillé de n'utiliser dans le TTT de l'IC à FE altérée que les BB dont l'efficacité a été prouvée par de grands essais cliniques (2). Les autres BB ne sont toujours pas indiqués dans l'IC à FE altérée.

10. 4 bêtabloquants ayant l'AMM dans l'ICS stable (38,39,51–53)

BB CARDIOSELECTIF SANS ASI			
DCI	Bisoprolol	Nebivolol	Metoprolol succinate
NC	BISOCE 1,25/2,5/3,75/5/10mg CARDENSIEL 1,25/2,5/3,75/5/10mg BISOPROLOL générique	TEMERIT 5mg cp quadrisécable	SELOKOZ LP 23,75/95/190mg SELOKEN 100/200 LP LOPRESSOR 100/200LP
Action vasodilat	Ø	Modérée NO dpte	Ø
Lipo solubilité	Intermed	Elevée	Elevée
Métabolism Hépatique	modéré	Modéré	Faible
Elimination	Rénale + selles		Rénale
Poso Initiale	1,25 mg 1 fois/jr	1.25 (1/4cp) 1 fois/jr	12 à 23,75 Soit 1 à ½ cp
Poso Cible	10mg 1 fois/jr	10mg	190 200
Poso Max	10 mg/jr	10	190 200
Demi-vie	12H	10-27H	3-5H
Prise /jr	1	1	1

BB NON CARDIOSELECTIF SANS ASI	
DCI	Carvédilol
NC	KREDEX 6,25/12,5/25 CARVEDILOL générique
Action vasoD	α -
Lipo solubilité	Elevée
Métabolism Hépatique	important
Elimination	biliaire
Poso Initiale	3,125 mg matin et soir : 1/2.0.1/2
Poso Cible	25mg × 2/jr si <80kg 50mg × 2/jr si >80kg
Poso Max	25 ou 50 mg/jr
Demi-vie	6-10H
Prise /jr	2

C. Antagoniste du récepteur aux minéralocorticoïdes (ARM) ou anti-aldostérone

1. Historique des anti-Aldostérone (7)

On sait aujourd'hui que l'Aldostérone par activation du SRAA peut avoir des effets délétères chez le patient IC à FE altérée (2) :

- favorise la **fibrose myocardique et vasculaire**
- favorise la **déplétion potassique** et en magnésium
- active le tonus sympathique et inhibe le para-sympathique
- perturbe la fonction des barorécepteurs.

Les IECA réduisent le taux d'Aldostérone mais insuffisamment.

Les anti-aldostérone sont des diurétiques épargneurs de potassium qui ont pris une place importante dans la stratégie thérapeutique de l'IC surtout après les résultats de **l'étude EMPHASIS-HF (54)** et des nouvelles données sur leur **rôle antifibrosant**.

Déjà en 1999, **l'étude RALES (55)** montre chez des patients NYHA III-IV que la spironolactone (ALDACTONE) à 25mg/jr permet une baisse de la mortalité et des hospitalisations de l'ordre de 30%. **Il en ressort que la spironolactone associée aux IECA, bêtabloquant et diurétiques sont recommandés dans l'IC à FE altérée évoluée (NYHA III-IV) pour améliorer la survie et la morbidité.** Mais seulement 11% des patients sélectionnés étaient sous bêtabloquants, ce qui laisse supposer que le bénéfice serait moindre chez des patients correctement traités par bithérapie IECA-Bêtabloquant. De plus une épidémie d'hyperkaliémie a sévi aux USA dans les suites de l'étude dues à une augmentation de la prescription de spironolactone.

En 2003, **l'étude EPHESUS (56)** a montré que l'éplérénone (INSPRA) permettait une réduction de 15% de la mortalité dans l'IC post infarctus. **L'éplérénone associée aux IECA et bêtabloquant est désormais recommandée dans l'IC à FE altérée post infarctus car ils réduisent la morbimortalité totale et cardiovasculaire.**

Puis en 2011, **l'étude EMPHASIS-HF (54)** permet d'élargir l'indication de l'éplérénone à **l'IC légère à moyenne** (NYHA II ; FE $\leq$ 35%) même chez les sujets à risque d'hyperkaliémie.

2. Etudes validant les anti-aldostérone dans l'IC

1999	SPIRONOLACTONE	RALES (55)	Menée chez 1663 patients en IC sévère (NYHA III-IV ; FE $\leq$ 35%) avec un suivi moyen de 24 mois, a comparé la SPIRONOLACTONE 25-50mg/jr versus placebo, en plus du TTT standard (IEC-furosémide +/- digitalique) et a montré une baisse significative de 30% ($p < 0,001$) du risque relatif de décès par IC et de 29% ($p = 0,02$) celui de décès par mort subite d'origine cardiaque.
2003	EPLERENONE	EPHESUS (56)	Menée chez 6632 patients ayant une FE $\leq$ 40% avec signes d'IC, inclus 3 à 14 jours après infarctus , avec un suivi de 16 mois, a montré que l'adjonction d' EPLERENONE (dose moyenne 43mg/jr) versus placebo réduisait de 15% ($p=0,008$) la mortalité totale et de 17% ($p = 0,005$) la mortalité CV.
2011	EPLERENONE	EMPHASIS-HF (54)	Menée sur 2737 patients en IC (d'origine ischémique dans 2/3 des cas) légère à moyenne (NYHA II ; FE $\leq$ 35%) évoluant depuis près de 5 ans, avec un suivi moyen de 21 mois (étude interrompue prématurément) à montré que l'ajout d'EPLERENONE 25-50mg/jr versus placebo, à une bithérapie IECA-BB, réduisait de 37% (18,3% vs 25,9%, $p < 0,001$) l'incidence du critère principal (décès CV ou hospitalisation pour IC), réduisait aussi de 24% la mortalité totale (12,5% vs 15,5%, $p = 0,008$) et de 24% la mortalité CV (10,8% vs 13,5%, $p = 0,001$). L'Eplérénone a réduit de 23% l'incidence totale des hospitalisations (29,9% vs 35,8%, $p = 0,008$) et de 42% celle des hospitalisations pour IC (12% vs 18,4%, $p < 0,001$). Ces résultats ont été confirmés dans un sous-groupe à risque d'hyperkaliémie (âge > 75 ans, diabète, DFG < 60 , FE $< 30\%$, PAS moyenne 123 mmHg) mais au prix d'une majoration de la kaliémie (8% vs 3,7%, $p < 0,001$) mais l'incidence des EI (HK+, hK+, IR, hTA) ayant conduit à la sortie de l'étude a été faible ($< 1\%$ pour chacun d'entre eux) et comparable à celle observée sous placebo.

3. Indication et contre indication des anti-aldostérone dans l'IC à FE altérée (3,4,7)

SPIRONOLACTONE	EPLERENONE	CONTRE INDICATION
IC NYHA III ou IV Chez patient toujours symptomatique malgré bithérapie IECA-BB +/- diurétiques de l'anse selon RHS	AMM dans l'ICS post IDM à FE < 35% mais à la suite de l'étude EMPHASIS-HF, indication étendue à tous les stades de l'IC (sauf NYHA I)	IRC sévère DFG < 30 ml/min La triple association IEC + ARA2 + anti aldostérone est formellement CI car risque d'HK+ majeur éviter prise concomitante d'AINS

NB : en cas de survenue d'une **gynécomastie** ou de **dysfonction érectile**, remplacer la Spironolactone par l'Eplérénone.

4. Règles de prescription des anti-aldostérone

Modalités de prescription (7)
TOUJOURS s'assurer que la kaliémie est < 5 mmol/l si K⁺ < 5 : introduction spironolactone à 12,5-25 mg/jr ou éplérénone 25mg/jr si symptômes persistants doubler la dose à 1 mois après avoir contrôlé la kaliémie et la fonction rénale puis nouveau contrôle à J5. NB : Sera TOUJOURS à l'initiative du cardiologue.

Conduite à tenir en cas d'hyerkaliémie (7)	
K+ entre 5 et 5,5	K+ > 5,5 mmol/L
Réduire posologie	ARRET immédiat des anti aldostérone

DCI	NC	Poso initiale en mg/jr		Poso cible en mg/jr
		Avec IEC/ARA2	Sans IEC/ARA2	
Eplérénone	INSPIRA 25/50mg	25 mg/jr	50 mg/jr	50mg/jr
Spironolactone	ALDACTONE 25/50/75mg	12,5 mg/jr	25 mg/jr	50 mg/jr

NB : Spironolactone 25 mg = Eplérénone 50mg

NB2 : Aldactone cp sécable/ Inspira non sécable

D. SACUBITRIL/VALSARTAN (ENTRESTO)

1. Mécanisme d'action (2,7)

L'ENTRESTO est une association fixe d'ARA2 (**VALSARTAN**) et du **SACUBITRIL** inhibiteur de la **Néprilysine**, enzyme de dégradation de plusieurs peptides endogènes vasoactifs dont le peptide natriurétique de type B et C, la bradykinine et l'adrénomédulline.

L'inhibition de la néprilysine ;

- ↑ les taux de peptide natriurétique contre balançant l'hyperactivation neurohormonale présente dans l'IC à FE altérée
- stimule la diurèse et la natriurèse
- a un effet vasodilatateur
- stimule la production de guanosine 3'5' monophosphate cyclique myocardique qui favorise la relaxation cardiaque et réduit l'hypertrophie ventriculaire

En 2014, l'étude **PARADIGM-HF** (13) révèle que **l'association VALSARTAN-SACUBITRIL assure un meilleur pronostic cardiovasculaire que l'Enalapril.**

Le BNP n'est pas un biomarqueur adapté pour le suivi des patients sous ENTRESTO car c'est un substrat de la Néprilysine. **Il est préférable d'utiliser le NT-proBNP.**

2. Etude validant l'ENTRESTO

2014	PARADIGM-HF (13)	LCZ696
Essai international randomisé, mené en double aveugle chez 8442 patients en IC (NYHA II-IV : FE < 40%) qui a comparé l'ENTRESTO 200 mg (Valsartan 97-Sacubitril 103mg) × 2/jr à l'Enalapril 10mg × 2/jr en sus d'un TTT optimal. L'essai a été interrompu prématurément après 1 suivi moyen de 27 mois en raison d'une incidence moindre sous LCZ696 des événements du critère composite (décès d'origine CV ou hospitalisation pour IC) (21,8% vs 26,5% : HR 0,8 : p< 0,001). A montré aussi une baisse de la mortalité toutes causes confondues (17% vs 19,8% ; HR 0,84 : p < 0,001) et d'origine CV (13,3% vs 16,5% ; HR 0,80 ; p< 0,001), une baisse de 21% (p < 0,001) du risque d'hospitalisation pour IC et une baisse de la dyspnée d'effort (p = 0,001). S'il a été noté d'avantage d'hypotA et d'angioedème bénin, on relève moins d'altération de la fonction rénale et d'HK+ et de toux que sous Enalapril.		

3. Indications et contre-indication de l'Entresto

INDICATIONS (57)	Contre Indication
ICS FE < 40% NYHA II-IV NR et non agréée aux collectivités à la date de janv. 2016 (demande d'admission à l'étude) Prise en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du code de la SS suite à l'ATU accordée du 21/04/2015 au 03/01/2016	Atcd d'angio-oedème sous IEC ou ARA2 Utilisation concomitante d'IEC ou ARA2 Utilisation concomitante d'inhibiteur de la rénine (RASILEX) K+ > 5,4 mmol/L PAS < 100 mmHg IRC t avec DFG < 15 min/mn IHC sévère : classe C Child-Pugh

4. Règles de prescription (1,57)

patient sous IEC	Patient sous ARA2	Patient vierge
Le double blocage du SRAA majore le risque d'angio-œdème L'utilisation concomitante d'IECA et d'Entresto est CI Arrêt impératif de l'IEC au moins 36h avant introduction de l'Entresto visant à prévenir le risque d'angioœdème. Si arrêt Entresto, respecter une fenêtre de 36H avant reprise de l'IECA.	Arrêt ARA2 puis commencer Entresto en remplacement de l'ARA2	Commencer d'emblée Entresto à posologie faible 24/26mg × 2/jr préférer une titration lente avec paliers de 3-4 semaines

NB : cp à prendre sans lien avec le repas. Si oubli ne pas rattraper la dose.

a) Choix de la dose

Commencer à faible dose 24/26mg × 2/jr si	Commencer à 49/51mg × 2/jr si	Posologie cible
Patient vierge d’IEC et d’ARA2 PAS entre 100-110 mmHg IRC modérée : DFG < 60 ml/min IHC modérée : classe B Child, ASAT-ALAT>2N	PAS > 110 mmHg DFG > 60 ml/min IHC légère : Child-Pugh A	97/103mg × 2/jr Par paliers successifs de 2 à 4 semaines
si facteur de risque d’hypotension	CAT	
SA >65 ans PAS < 110 mmHg DFG < 60 ml/mn	Réduire les doses de diurétiques Et des autres anti hypertenseurs Corriger une hypovolémie	
Si problème de tolérance		
PAS ≤ 95 mmHg ou hypoTA symptomatique hyperkaliémie altération de la fonction rénale	Adapter les doses des TTT concomitants Baisse temporaire ou ARRET Entresto	

b) Précaution d'emploi

Association à éviter (7,57)	
Furosémide	Dans PARADIGLM-HF la dose moyenne journalière de diurétique de l'anse n'a pas été modifiée par rapport à la dose initiale jusqu'à la fin de l'étude. Entresto réduit la Cmax de 50% et l'ASC de 28% du furosémide sans modification significative du volume urinaire excrété.
AINS	Majore le risque de dégradation de la fonction rénale
Inhibiteur de la PDE-5	Majore le risque d'hypoTA (Sildénafil)
ATORVASTATINE	Entresto est un substrat d'OATP1B1 et OATP1B3 comme l'Atorvastatine avec risque d'augmenter les concentrations plasmatiques en statines.

5. Principaux effets indésirables (57)

		D'après étude PARADIGM-HF	
Très fréquents		Sous Entresto	Sous Enalapril
	Hypotension	17,6%	12%
	Altération fonction rénale	10,1%	11,5%
	Hyperkaliémie > 5,4	20%	21%
Fréquents	Toux	Par ↑ du taux de bradykinine	
	nausées, diarrhées	NC	NC
	Fatigue-asthénie	NC	NC
	vertige	NC	NC
	Céphalée	NC	NC
Peu fréquents	Rash	NC	NC
	Prurit	NC	NC
	Angio-œdème	0,5%	0,2%

NB : incidence de l'angio-œdème **plus élevée chez sujets noirs** avec 2,4% sous Entresto contre 0,5% sous Enalapril (13).

NB2 : risque d'altération de la fonction rénale accrue si prise concomitante d'AINS.

NB3 : des hypokaliémies sous Entresto restent possibles.

IV. Traitement alternatif

A. Alternative aux IECA : les antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine 2 (ARA2)

1. Mécanisme d'action

Les ARA2 agissent en **bloquant le SRAA** ce qui limite la synthèse d'Angiotensine 2.

Trois molécules ARA2 ont une efficacité prouvée dans l'IC à FE altérée :

- le **VALSARTAN** validé en 2001 par l'étude **VAL-HEFT** (58)
- le **CANDESARTAN** à forte dose (32mg/jr) validé en 2003 par l'étude **CHARM-Alternative** qui a fait aussi bien que l'ENALAPRIL dans SOLVD en montrant une réduction de 23% des décès et des hospitalisations.
- Le **LOSARTAN** validé en 2002 dans l'étude OPTIMAL (77).

Aucun autre ARA2 n'a montré de bénéfice dans l'insuffisance cardiaque.

2. Etudes validant les ARA2 dans l'IC à FE altérée

2000	ELITE II (59)	LOSARTAN	Essai comparant la tolérance rénale du Losartan vs Captopril : n'a pas montré de supériorité du Losartan vs Captopril dans l'IC mais molécule mieux tolérée (toux moins fréquente)
2001	VAL-HeFT (58)	VALSARTAN	Intérêt de l'asso ARA2-IEC chez patient ICS. Menée sur 5010 patients en IC légère à moyenne (NYHA II-III ; FE <40%) avec un suivi de 23 mois n'a pas montré que l'adjonction de Valsartan à poso cible 160mg × 2 à un TTT optimal comprenant un IEC chez 93% des cas vs placebo pouvait modifier la mortalité totale (19,7% vs 19,4% ; p =0,8 NS) mais a réduit significativement de 13,2% (28,8% vs 18,2% ; p=0,001) les hospitalisation pour IC mais au prix d'une augmentation significative d'EI ayant nécessité l'arrêt de l'étude : lipothymie (1,6% vs 0,4% : p < 0,001), hypotension (1,3% vs 0,8% ; p=0,124 NS), dysfonction rénale (1,1% vs 0,2% : p < 0,001).
2002	OPTIMAAL (60)	LOSARTAN	intérêt de l'asso Losartan-Captopril en post IDM

2003	CHARM OVERALL	CHARM-Added (61)	CANDESARTAN	Obj : intérêt de l'asso IEC-ARA2 vs IEC-placebo dans l'ICS. Menée sur 2548 patients en IC légère à moyenne (NYHA II-III ; FE moyenne 28%) avec un suivi de 41 mois a montré que le Candesartan à poso cible 32mg/jr ajouté au TTT optimal contenant 1 IEC vs placebo une baisse de 15% (p = 0,010) le RR de survenue de décès et d'hospitalisation pour IC mais au prix d'une augmentation significative d'EI ayant nécessité l'arrêt de l'étude : hypoTA (4,5% vs 3,1% ; p = 0,079 NS), ↑ créat (7,8% vs 4,1% : p = 0,0001), HK+ (3,4% vs 0,7% ; p < 0,001).
		CHARM-Alternative (62)		Candesartan vs placebo en alternative aux IEC dans l'ICS. Menée sur 2028 patients en IC légère à moyenne (NYHA II-III ; FE moyenne 30%), intolérants aux IEC avec suivi 33,7 mois a montré que l'adjonction de Candésartan à poso cible 4 à 8mg/jr à un TTT optimal vs placebo à réduit de 23% (p < 0,0001) le RR de survenue de décès d'origine CV ou d'hospitalisation pour IC.
		CHARM-Preserved (63)		Obj : intérêt Candesartan chez patients ICFEP ne modifie pas le pronostic de l'IC à FE conservée.
2003	VALIANT (64)	VALSARTAN	Etude d'équivalence dans le post IDM entre Valsartan vs Captopril et l'association Valsartan-Captopril	
2008	I PRESERVE (65)	IRBESARTAN	Menée sur 4128 patients âgés > 65 ans IC (NYHA II-IV ; FE ≥ 45%) avec suivi moyen de 49,5 mois, a montré que l'ajout d'Irbesartan à 75mg/jr augmenté tous les 14 jrs à 150 puis 300 mg/jr versus placebo a réduit significativement la PA (3,8/2,1 mmHg vs 2/0,2 mmHg) mais n'a pas modifié l'incidence de la mortalité totale ou de l'hospitalisation pour IC notée à 36% vs 37% sous placebo (p= 0,35 NS).	

3. Posologie des ARA2 ayant l'AMM dans l'ICS (4)

DCI	NC	Poso Initiale	Poso cible	Poso max en mg/jr	Nbr prise/jr
Candésartan	ATACAND	4 mg/jr	32mg/jr	32	1
Valsartan	TAREG	40 mg × 2/jr	160mg × 2/jr	320	1
Losartan	COZAAR	12,5	50	150	1

4. Faut-il prescrire un ARA2 à la place d'un IECA ? (7)

Si théoriquement les ARA2 ont été présentés comme mieux placés que les IECA pour bloquer le SRAA, **les études n'ont pas confirmé leur supériorité**. De plus, les IECA bénéficient d'un nombre plus important d'études. En 2000 : l'étude **ELITE II** (59) **n'a pas montré de supériorité du Losartan vs Captopril** dans l'ICS : il y a eu moins de mortalité dans le groupe CAPTOPRIL 150mg que dans le groupe LOSARTAN 50mg **mais la molécule a été mieux tolérée** (toux moins fréquente). Des résultats similaires ont été obtenus dans **OPTIMAAL** (60) en 2002 comparant LOSARTAN vs CAPTOPRIL et dans **VALIANT** (66) en 2003 comparant VALSARTAN vs CAPTOPRIL dans l'IC post IDM.

Les ARA2 **restent donc un traitement de 2^{ème} intention** dans l'IC à FE altérée (33) et seront indiqués comme **alternative efficace aux IECA** en cas :

- de **contre-indication absolue aux IECA** (sténose bilatérale des artères rénales OU sténose unilatérale sur rein unique)
- ou **problème de tolérance** : allergie, toux sèche

En 2003 : le programme CHARM (**CHARM Overall programme**) réunissant 3 études montre que l'amélioration de la survie est la conséquence d'une baisse des morts subites et des décès par aggravation de l'IC. Le **Candesartan** testé chez 7599 patients a révélé une **baisse de 15% (p=0,036) du risque de mort subite et de 22% (p = 0,008) celui de décès consécutif à l'aggravation de l'IC**. Cet effet bénéfique étant plus marqué en cas de FE ≤ 40%. Par contre le Candesartan **ne modifie pas le pronostic de l'IC à FE conservée** (63). Mêmes conclusions en 2008 avec l'Irbesartan dans l'étude **I PRESERVE** (65).

5. Faut-il ajouter un ARA2 à un IECA ? (7)

En 2001, l'étude **VAL-HeFT** (58) a montré que l'association IECA-ARA2 permettait une baisse de 27% des hospitalisations **sans amélioration de la survie** et qu'elle s'accompagnait d'une **augmentation significative des effets indésirables**.

Par contre en 2003, dans l'étude **CHARM-Added** (61), le CANDESARTAN a réduit de 15% le risque combiné de décès et d'hospitalisation. Le CANDESARTAN peut donc être associé à un traitement optimal qui associe IECA-BB-diurétique de l'anse **à condition que le patient soit symptomatique et qu'il existe une CI ou une mauvaise tolérance aux anti-aldostérone qui doivent être privilégiés à ce stade**.

En pratique il est rare de voir un patient sous double blocage IECA-ARA2 dans l'IC.

Les ARA2 peuvent être associés aux BB : Les études **ELITE II** (59) et **VAL-HeFT** (58) ont montré que l'association Losartan-BB ou Valsartan-BB-IEC avait tendance à augmenter l'incidence du critère combiné de morbidité-mortalité soulevant la question de savoir si le blocage simultané des systèmes neuro-hormonaux n'était pas délétère chez le patient IC. On sait désormais qu'il n'en est rien car cette interaction négative n'a pas été observée dans 2 grands essais plus récents à savoir l'étude **OPTIMAAL** (60) en 2002 comparant LOSARTAN-BB vs CAPTOPRIL puis dans l'étude **VALIANT** (66) en 2003 comparant VALSARTAN-BB vs CAPTOPRIL dans l'IC post IDM.

B. Alternative aux bêtabloquants : l'ivabradine

1. Historique de l'ivabradine

Plusieurs pistes faisaient suspecter **le rôle délétère de la tachycardie** dans l'IC mais les preuves manquaient. On estime qu'une majoration de la Fc de 5 bpm majore le risque cardiovasculaire de 16%.

En 2008, l'étude **BEAUTIFUL** (67) montre que chez les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique stable avec dysfonction VG, **l'ivabradine ne modifie pas le pronostic cardiaque mais réduit l'incidence des événements coronaires chez les sujets dont la Fc est ≥ 70 bpm.**

En 2010, l'étude **SHIFT** (12) met en évidence une association directe et continue entre le risque d'événements CV et une Fc ≥ 70 bpm en prouvant qu'en réduisant la Fc, l'ivabradine arrive à réduire le risque CV et que le bénéfice est d'autant plus important que la Fc de départ est élevée. L'ivabradine **améliore le pronostic cardiovasculaire** chez les patients dont la Fc reste ≥ 70 (angor stable) et ≥ 75 bpm dans l'IC à FE altérée malgré un traitement optimal.

En 2011, l'étude **SHIFT Echographie** (68) montre que l'ivabradine **inverse le remodelage VG.**

En 2011, l'étude **SHIFT Qualité de vie** (69) montre une **amélioration significative de la qualité de vie** sous Ivabradine.

2. Etudes validant l'ivabradine dans l'IC

Etudes clés		
2008	BEAUTIFUL (67)	Menée sur 19 917 patients avec CMI à FE altérée (32%) avec suivi moyen de 19 mois, vs placebo, l'ajout d'ivabradine à 5 mg puis 7,5 mg $\times$ 2/jr au TTT de l'IC qui comprenait un BB (87%) a réduit la Fc d'en moyenne 6 $\pm$ 0,2 bpm et a été bien tolérée mais n'a pas modifié l'incidence du critère composite (décès d'origine CV, hospitalisation pour IC) (22,5% vs 22,8% ; p = 0,70 NS). Dans le groupe avec Fc ≥ 70 bpm, l'IvaBr a significativement amélioré le pronostic coronaire en réduisant de 36% (p = 0,001) le risque d'hospitalisation pour IDM et de 30% (p = 0,016) la nécessité d'avoir recours à une revascularisation myocardique.
2010	SHIFT (12)	Etude multicentrique, randomisée en double aveugle (Iva vs placebo) menée sur 6558 patients IC (NYHA II-III ; FE $\leq$ 35%) en RS avec Fc ≥ 70 bpm et sous TTT optimal (dont BB 90%, IEC et/ou ARA2 91%, antagoniste aldostérone 60%) avec suivi moyen 22,9 mois, a montré que l'IVAbr à 5mg $\times$ 2 puis 7,5 $\times$ 2/jr sauf si Fc $\leq$ 60 vs placebo a réduit significativement de 18% (p < 0,001) l'incidence du critère composite principal (mortalité CV ou hospitalisation pour IC) de 26% (p < 0,001) l'incidence des hospitalisations pour IC et de 26% (p = 0,014) la mortalité pour IC.
2011	SHIFT Echographie (68)	l'IVAbr a réduit significativement (p < 0,001) le volume télé S du VG et ceci indépendamment de la prise de BB, de l'étiologie de l'IC et de la valeur initiale de la FE.
	SHIFT Qualité de vie (69)	Amélioration significative de la qtlé de vie probablement liée à la baisse du VTSVG.

3. Propriétés de l'Ivabradine

a) Mécanisme d'action

Effet anti-ischémique en réduisant la fréquence cardiaque (Fc) par inhibition sélective et spécifique des **canaux If du nœud sinusal** impliqués dans la dépolarisation des cellules sinusales entraînant une baisse de la Fc sans effet sur la contractilité. Ralentissant le nœud sinusal **exclusivement**, l'Ivabradine n'est indiquée **qu'en cas de rythme sinusal**.

NB : peut aussi inhiber le **courant rétinien** ce qui explique les **phénomènes lumineux transitoires** (phosphènes) lors de changement rapides de la luminosité.

b) Pharmacodynamie

Aux posologies usuelles, l'Ivabradine permet une baisse de la **Fc de 10 bpm** au repos ET à l'effort ce qui limite le travail du cœur et la consommation en oxygène par le myocarde.

Pas d'effet dromotrope négatif (sans effet sur le temps de conduction intra auriculaire, atrio-ventriculaire ou intra-ventriculaire).

Pas d'effet inotrope négatif (aucune action sur la contractilité myocardique).

c) Pharmacocinétique

Absorption **rapide et complète** après prise orale.

Pic de concentration atteint **en 1 heure**.

Retardé d'1 heure si prise alimentaire concomitante ce qui augmentent l'exposition plasmatique de 20 à 30%.

La prise des cp **pendant les repas est recommandée** afin de réduire la variabilité intra individuelle à l'exposition plasmatique.

4. Indication et contre-indications de l'Ivabradine

INDICATION DANS L'ICS (70) : dès le stade NYHA II chez un patient en RS et STABLE sur le plan cardiaque	CONTRE INDICATIONS
ANGOR STABLE en RS avec FC ≥ 70 bpm avec objectif Fc repos < 70 non atteint malgré bêtabloquant à pleine dose Ou intolérance ou CI absolues aux BB (NR dans cette indication)	Rythme NON sinusal (FA) SCA dont l'angor instable IC à FE altérée instable mais reste possible même avec FE < 30% SSI état stable (pas d'effet délétère sur la FE car pas d'effet ionotrope négatif)
OU	
IC à FE altérée, NYHA II à IV en RS avec FC ≥ 75 bpm avec objectif Fc repos < 70 non atteint malgré bêtabloquant à pleine dose (ESC 2016-IIaB) Ou intolérance ou CI absolues aux BB (ESC 2016-IIaC).	PAS < 90 mmHg Fc de repos < 70 bpm avant TTT Trouble de conduction BSA, BAV haut degré QT long patient PM-dépendant (électro-entraîné) IHC sévère

NB : **l'Ivabradine ne doit en aucun cas se substituer aux bêtabloquants** qui se targuent d'un bénéfice jamais égalé dans le TTT de l'IC.

NB1 : déconseillé en cas de BAV 2^{ème} degré.

NB2 : à éviter en cas de TDC intraventriculaire (BBG ou BBD) dans l'ICS désynchronisée.

5. Précaution d'emploi

L'Ivabradine étant un substrat du cytochrome P450 3A4 , il convient :	
d'éviter les puissants inhibiteurs de ce cytochrome (risque de surdosage) d'éviter les puissants inducteurs car limite son efficacité	Est sans effet inducteur ou inhibiteur sur le CYT P450 3A4

NB1 : précaution à prendre si prise concomitante de médicaments **hypokaliémiants qui risquent d'allonger le QT** (diurétique de l'anse et thiazidique).

NB2 : Risque augmenté de passage en FA sous IVABRADINE surtout si utilisation concomitante d'AMIODARONE.

6. Règles de prescription de l'Ivabradine

Fc repos doit être **≥ 75 bpm** dans l'IC à FE altérée

ECG 12 D pour **confirmer le rythme sinusal** et **écarter un trouble de conduction**

Ecarter **hypokaliémie** (risque allongement du QT)

Poso initiale: 5mg matin et soir Cp à prendre pendant les repas	
Contrôle à 2 semaines	
Fc repos	CAT
< 50 bpm Ou manifestations de bradycardie (fatigue, sensation vertigineuse, hypoTA)	↓ à 2.5mg matin et soir soit 1/2cp 5mg matin et soir puis contrôle à 2 semaines Si Fc repos reste < 50 bpm : ARRET TTT
50- 60 bpm	Poursuivre 5mg matin et soir au long cours
>60 bpm	↑ à 7.5mg matin et soir puis contrôle à 2 sms

NB : aucun effet rebond à l'arrêt brutal du TTT.

NB2 : s'assurer que le patient **reste en RS** en cas de TTT au long cours.

Adaptation de doses	
Chez sujet âgé	Prescription initiale à 2,5 mg matin et soir soit 1/2cp de 5mg matin et soir (au lieu de 5mg × 2)
IRC	Pas d'adaptation
IHC	Pas d'adaptation pour IHC légère à modérée (CI si sévère)

7. Principaux effets indésirables de l'Ivabradine

Affection cardiaque	BRADYCARDIE	propriété spécifique et dose dpte. Concerne 3,3% des patients sous Ivabradine surtout dans 1er mois de TTT. Si Fc repos < 50 bpm, réduire la poso ou arrêt TTT si bradycardie sous poso minimale (2,5 mg fois 2)	ATTENTION l'association BRADYCARDIE + HYPOKaliémie majore le risque de TDC et/ou TDR surtout si QT long sous-jacent
	TDC	BAV1 sur allongement du PR ($\geq 1/100$ à < 1/10) + rarement BAV 2 ^{ème} et 3 ^{ème} degré (< 1/10 000) Allongement du QT (peu fréquent) par ralentissement de la Fc	
	TDR	ESV passage en FA ($\geq 1/100$ à < 1/10) surtout chez patient sous Cordarone NB : étude SIGNIFY (2014) révèlent 5,3% de passage en FA sous Ivabradine contre 3,8% sous placebo	
Affection vasculaire	TA NON contrôlée (tendance à l'HTA)	Dans l'étude SHIFT, les patients sous Ivabradine ont montrés des chiffres TA plus élevés en cas de modification du TTT antiHTA (7,1% contre 6,1 sous placebo). Effet transitoire.	
	hypoTA	plus rare liée à la bradycardie, éviter l'IVABRADINE si PAS < 90 mmHg	
Affection oculaire	PHOSPHENE	concerne 15% des patients surtout dans les 2 premiers mois de TTT, influence sur la fonction rétinienne mais provoqués par changement brusque de l'intensité lumineuse. Le plus souvent transitoires , régressent après 2 ^{ème} mois de TTT. A ce jour aucun effet toxique connu même si effets à long terme au-delà de 1 an de TTT ne sont pas connus. Discuter arrêt du TTT si détérioration inattendue de la fonction visuelle	
Affection du SN	CEPHALEE	surtout le 1 ^{er} mois de TTT	
	sensation vertigineuse	Le plus souvent liée à la bradycardie	

NB : les plus fréquents étant les **phosphènes** et la **bradycardie** qui sont dose-dépendant.

V. Traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque

Les diurétiques de l'anse et la Digoxine sont efficaces sur les symptômes de l'IC mais n'ont pas démontrés d'effet positif sur la mortalité.

A. Les diurétiques

1. Généralités (32)

3 types de diurétiques dans l'IC à FE altérée			
Diurétiques	DE L'ANSE	THIAZIDIQUE	EPARGNEUR DE POTASSIUM
Indication dans la RHS	TTT de référence car sont les plus efficaces	JAMAIS en 1^{ère} intention car sont moins efficaces que les D. de l'anse surtout chez l'IRC sévère (CI si DFG < 30ml/mn) Utilisés en cas de RHS réfractaire mais <u>toujours associés</u> au D. de l'anse car action synergique	JAMAIS pour traiter une RHS indiqués dans l'ICS sévère avec FE < 30-35%
Site d'action	Branche ascendante des anses de Henlé	Tube contourné DISTAL (TCD)	Tube COLLECTEUR +/- TCD
Inhibition	cotransporteur Na ⁺ /K ⁺ /2Cl ⁻	Cotransporteur Na ⁺ /Cl ⁻	Antagoniste de l'aldostérone
csq	ONT TOUS UN EFFET NATRIURETIQUE en limitant la réabsorption du Na		
	élimination du K ⁺ , H ⁺ et Cl ⁻		Effet diurétique <u>mineur</u> Sauf HAS important
Risque	Hypo kaliémie de déplétion Alcalose hypochlorémique Hyponatrémie de déplétion (moindre mesure) IRF en cas de sur déplétion		HYPER kaliémie surtout si IRC sous jacente
Durée d'action	qq heures	6H à 60H	24 à 48H

2. Historiques des diurétiques dans l'IC

Les diurétiques de l'anse soulagent de façon très efficace la symptomatologie congestive mais **aucun essai randomisé n'a évalué l'effet des diurétiques de l'anse et des thiazidiques sur la mortalité** (2). A posologie équivalente, tous les D. de l'anse sont d'efficacité comparable (2). En 1994, l'étude randomisée de Channer (71), montre que l'association des D. de l'anse et des Thiazidiques aurait une efficacité supérieure à celle d'une majoration des doses de D. de l'anse. En 1999 l'étude rétrospective de **Cooper** (72) reprenant les données de l'étude SOLVD révèle que la **prise au long cours de D. de l'anse majore le risque de décès par trouble du rythme sur hypokaliémie**. Même constat par **Neuberg** en reprenant les données de l'étude PRAISE1. Pour limiter ce risque il est conseillé de toujours associer les diurétiques à un IECA.

En revanche, toujours selon Cooper, les D. épargneurs de K⁺, prescrit seuls ou en association à un D. hypokaliémiant ne s'accompagnent pas d'une augmentation significative du risque relatif de décès par TDR (RR0,90 ; p= 0,6 NS).

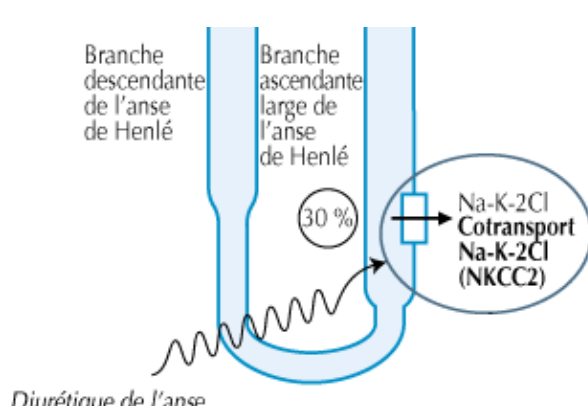
Les accidents des diurétiques s'observent en général en cas de surdosage.

Par ailleurs, l'étude RALES (73) a montré une baisse de la mortalité avec la Spironolactone lorsqu'elle associée aux IEC.

En cas d'IC congestive sévère réfractaires aux diurétiques, l'épuration extra rénale peut être proposée mais le plus souvent l'amélioration n'est que transitoire et il n'est pas démontré qu'elle améliore le pronostic (2).

3. Diurétiques de l'anse

a) Mécanisme d'action (74)

Action natriurétique Inhibe la réabsorption du Na au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé Effet dose-dépendant Provoque aussi une élimination des ions H⁺, K⁺ et Cl⁻ ↑ le flux sanguin rénal au profit de la zone corticale sans altération du DFG (sauf hypovolémie sur surdosage) action antihypertensive liée à la déplétion HS	 Diagramme illustrant le mécanisme d'action du diurétique de l'anse. Le diagramme montre une section de l'anse de Henlé avec la branche descendante à gauche et la branche ascendante large à droite. Un cercle indiquant 30% est placé sur la branche ascendante, pointant vers un cotransporteur Na-K-2Cl (NKCC2). Le cotransporteur est représenté par une flèche entrant dans la cellule avec Na, K et 2Cl. Le diurétique de l'anse, représenté par une onde sinusoïdale, agit sur ce cotransporteur.
--	--

b) Règles de prescription des diurétiques de l'anse

Traitement de référence en cas de rétention hydrosodée, les diurétiques de l'anse doivent être prescrits à dose adaptée puis réduits à **posologie minimale efficace** après retour en euvoémie afin de :

- maintenir une stabilité hémodynamique chez patient sous IECA+BB
- éviter une atteinte rénale fonctionnelle par sur-déplétion.
- éviter une toxicité auditive

Toujours écarter une hypokaliémie préexistante.

Vérifier l'absence de QT long (>440ms).

Si problème de tolérance (TA ou rein) **toujours privilégier la bithérapie IECA-Bétabloquant.**

Impose une surveillance régulière de la **kaliémie**, **natrémie** et de la **fonction rénale**.

Si besoin, aliments riche en K⁺ : banane, orange, pruneaux, soja, pomme de terre...

NB : Le médecin traitant peut être amené à débiter un traitement par diurétique avant de disposer des conclusions de la consultation de cardiologie (3).

DCI	NC	Poso initiale mg	Poso max/jr en mg
Furosemide	LASILIX	20 à 40 matin et midi	40-500mg en <u>plusieurs</u> prises/jr
		si résistance aux diurétiques PO, sur mauvaise absorption digestive par œdème de la paroi intestinale (7) recours à la voie veineuse indiquée	
Bumetanide	BURINEX	0.5mg à 1 mg	1-5mg en <u>plusieurs</u> prises/jr

NB : on considère que le **LASILIX 40mg équivaut à BURINEX 1mg**

NB1 : préférer **plusieurs prises par jour** pour éviter le phénomène d'échappement par réabsorption sodée.

NB2 : **éviter les prises du soir** pour le confort du patient.

NB3 : **éviter la forme retard** à 60mg de Furosémide car inefficace dans l'IC à FE altérée.

NB4 : éviter aussi les associations fixes de diurétiques car sont peu maniable (Ex de l'ALDALIX association Furo-Aldactone mais retiré du marché en février 2013).

c) **Résistance aux diurétiques de l'anse (7)**

phénomène d'échappement par réabsorption sodée au niveau du TCD	mauvaise absorption digestive par œdème de la paroi intestinale
Dans ce cas, bloquer la réabsorption de Na par un Thiazidique à petite dose (ESIDREX 25mg 1/2cp) pdt qq jours (l'association ne doit pas être prolongée) pour relancer la natriurèse sous surveillance stricte de la kaliémie en raison du risque d'hypokaliémie	Explique une résistance aux diurétiques PO, recours à la voie veineuse indiquée

d) **Effets indésirables (74)**

HYPOKALIEMIE	Liée à la déplétion potassique, EI le plus fréquent. Risque trouble du rythme sur hyperexcitabilité ventriculaire du patient IC (VG très sensible à l'hypoK+) et majore la toxicité cardiaque des digitaliques. Apport KCL de manière à corriger simultanément hypoK et hypoCl⁻. L'hypoMg²⁺ à le même effet et doit aussi être corrigée à titre systématique.
Hyponatrémie	Liée à l'effet natriurétique responsable d'une hNa de déplétion
Alcalose hypochlorémique	Liée à la perte des ions H ⁺ et Cl ⁻
Glycémie	Tendance à l'hyperglycémie , surtout si diurétique à forte dose
Uricémie	↓ élimination urinaire de l'acide urique responsable d'une ↑ discrète de l'uricémie de l'ordre de 10 à 30 mg/l crise de goutte assez rare (plus fréquente sous Thiazidique)
Ototoxicité	En cas de surdosage

e) **Association à éviter (74)**

Médicaments hypokaliémiants	Majore le risque d'hypoK ⁺ et de TDR	
Bloqueurs du SRAA	IEC-ARA2	Risque hypoTA et/ou IRA surtout si déplétion préexistante Chez l'IC préférer réduire au maximum les diurétiques 48h-72h AVANT introduction des IECA à FAIBLE dose en cas de RHS puis ré-augmenter les doses de diurétiques si besoin
	Epargneurs de K⁺	La survenue d'une hypoK ⁺ n'est pas impossible surtout chez l'IRC
AINS	Risque IRA par inhibition des prostaglandines surtout chez le SA et/ou sujet déshydraté	
DIGITALIQUES	ATTENTION à l'hypoK ⁺ qui majore la toxicité cardiaque des digitaliques.	

4. Diurétiques thiazidiques

a) Mécanisme d'action (74)

Action au niveau du tube contourné **distal** en bloquant le cotransporteur Na⁺ Cl⁻.

Empêche la réabsorption sodée et provoque la perte des ions H⁺, K⁺, Cl⁻.

Jamais en 1^{ère} intention car sont **moins efficaces** que les D. de l'anse surtout chez l'IRC sévère (CI si DFG < 30ml/mn). Sont utilisés en cas de **RHS réfractaire** mais toujours associés au D. de l'anse car action synergique mais sous surveillance accrue car risque DSH, hypovolémie, hypoNa et HK⁺ surtout chez sujet âgé.

DIURETIQUES THIAZIDIQUES (48)			
DCI	NC	Poso initiale mg	Poso max/jr en mg
Hydrochlorothiazide (HCT)	ESIDREX	25	12.5-100

Sulphonamide non thiazidique : à préférer chez l'hypertendu diabétique car respecte le métabolisme glucidique			
Indapamide	FLUDEX	2,5	2,5-5

NB : ne pas utiliser la forme LP 1,5mg dans l'IC à FE altérée.

NB2 : **CI chez l'IRC sévère avec DFg < 30ml/min.**

5. Diurétiques épargneurs de potassium = anti aldostérone

Action au niveau du **tube collecteur** par effet **anti aldostérone** ou Antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM), s'opposent à la résorption sodée et retiennent le potassium.

Effet diurétique mineur sauf en cas d'hyperaldostéronisme secondaire à l'hypovolémie.

Jamais utilisé pour traiter une RHS mais indiqués dans l'IC sévère avec FE < 30-35%.

2 TYPES DE MOLÉCULES	
Amiloride : MODAMIDE Triamterène : TERIAM	Spirolactone: ALDACTONE Epléronone : INSPRA
NE SONT PAS UTILISÉS DANS L'IC à FE altérée	ont prouvé leur efficacité en terme de mortalité lorsqu'ils sont associés aux IECA ds l'IC à FE altérée Surveillance accrue de la Kaliémie car risque d'HYPER K⁺

B. La Digoxine

1. Historique de la Digoxine

La Digoxine **n'est plus indispensable** dans l'IC à FE altérée (3).

En 1997, l'étude **DIG (75)** (The Digitalis Investigation Group) révèle que la Digoxine **réduit significativement le risque combiné d'hospitalisation et de décès par aggravation de l'IC mais ne réduit pas la mortalité globale**.

En 2002, l'Etude d'Adams (76) réalisée à partir des données des études PROVED et RADIANCE de l'analyse rétrospective de Rathore a montré que des taux sériques compris entre **0,5 et 0,9 ng/ml** ont été associés à une baisse significative de la mortalité mais que ce bénéfice est perdu pour une digoxinémie >1ng/ml.

En 2015, une méta-analyse **rétrograde la place de la Digoxine** dans l'arsenal thérapeutique de l'IC en mettant en évidence une **sur-mortalité sous Digoxine**.

Selon les **recommandations de l'ESC 2016 (4)**, la Digoxine ne doit être prescrite **qu'en cas de symptômes persistants malgré l'association IECA-bétabloquant-antialdostérone** et en **derniers recours** après exploration des 3 options ; Ivabradine, remplacement de l'IECA par Entresto ou resynchronisation et **reste à l'initiative du cardiologue**.

2. Etudes portant sur la Digoxine dans l'IC

Etudes clés		
1997	DIG (75)	Menée sur 6800 patients IC (NYHA II-III) en RS avec un suivi moyen de 37 mois, la Digoxine 0,125-0,50mg/jr en sus d'un TTT comportant IEC-diurétique vs placebo n'a pas modifié la mortalité globale (p = 0,80) <u>mais a eu tendance à réduire le risque de décès par aggravation de l'IC (p = 0,06 NS) et de manière significative de 28% (RR 0,72 ; p < 0,001) les hospitalisations pour IC et de 25% (p < 0,001) le RR de survenue combinée de décès et d'H. pour IC.</u> La Digoxine ne réduit PAS la mortalité globale mais réduit significativement le risque combiné d'hospitalisation et de décès par aggravation de l'IC (2). En pratique, il est légitime d'utiliser la digoxine chez le patient ICS en RS s'il reste symptomatique sous TTT optimal.
1999	Etude de Farshi (77)	seule l'association Atenolol-Digoxine a une efficacité confirmée sur le contrôle de la Fc dans la FA chronique.
2002	Etude d'Adams (76)	Etude effectuée à partir des données des études PROVED et RADIANCE de l'analyse rétrospective de Rathore menée sur les données des 3782 patients de sexe masculin inclus dans l'étude DIG. A faible concentration l'effet neuro-hormonal de la digoxine prime sur ses effets hémodynamiques. La Digoxine peut être prescrite à faible dose pour obtenir une digoxinémie entre 0,5 et 0,9 ng/ml .

3. Mécanisme d'action (7)

Inhibe la pompe Na⁺/K⁺ ATPase membranaire : blocage de l'entrée du K⁺ dans les cellules et la sortie du Na⁺. Augmentation du Na intra cellulaire qui sera échangé de façon passive avec le Ca ce qui renforce la contraction de la fibre myocardique.

TRIPLE EFFET		
Effet inotrope + (tonicardiaque) Renforce la contractilité du VG	Réduit la fréquence sinusale mais freine surtout la conduction sur le NAV par effet vagotonique ce qui permet de réduire la cadence ventriculaire en cas de FA	mais ↑ l'excitabilité ventriculaire

NB : la Digoxine ralentit surtout la **Fc de repos** et serait moins efficace sur la **Fc d'effort** et serait même sans effet sur le contrôle Fc dans la FA paroxystique. Dans cette indication, la posologie peut être plus élevée mais la digoxinémie **ne doit pas dépasser 2ng/ml**.

4. Pharmacodynamie (7)

Absorption entérale 55-75% de la dose ingérée avec pic d'action **1 à 2H après la prise orale**.

Durée d'action **4 jours** avec ½ vie 36-48H

Élimination rénale exclusive : ATTENTION à l'IRF sous diurétiques à forte dose.

Compétition avec les quinidiniques qui déplacent la digoxine de son site et tendent à augmenter le taux plasmatique et sa toxicité.

5. Indications et contre indications (7)

INDICATIONS		Contre-indications
IC + FA rapide avec Fc > 80 bpm vient <u>en complément</u> <u>des bêtabloquants</u> Efficacité de la digitalisation se juge sur le contrôle de la Fc pour un objectif < 80 bpm dans la FA, < 60 si ICS associée	IC à FE altérée en RS mais en dernier recours	BAV 2 ^{ème} et 3 ^{ème} non appareillé CPC fortement hypoxémique Hyperexcitabilité ventriculaire (ESV fréquentes, polymorphes, en salve) IRC Dyskaliémie, dyscalcémie Obstacle à l'éjection (RAC serré, CMO)

NB : Selon Farshi (77), seule l'association Atenolol-Digoxine a une efficacité confirmée sur le contrôle de la Fc dans la FA chronique.

NB2 : **le CPC est peu sensible à l'action des digitaliques**. La seule TTT efficace est l'O₂ thérapie et les diurétiques d'autant que dans cette indication les digitaliques sont dangereux en raison de l'hypoxie et de la stimulation adrénergique intense qui en découle.

6. Règles de prescription de la DIGOXINE (3)

Après bilan pré TTT avec		Posologie	Demi-dose
ECG	écarter TDC-TDR	1 Cp 0,25 mg	La Digoxine étant à élimination rénale risque d'intoxication digitalique chez l'IRC sévère à Dfg < 30ml/min et chez le sujet âgé en raison d'une ↓ physiologique de la FR et d'une sensibilité augmentée à la Digoxine, préférer HEMIDIGOXINE à 0,125 mg Chez sujet âgé, maigre ou IRC
créatinine	adaptation de poso chez l'IRC (cf)		
K+	pour écarter hypoK+ qui majore la toxicité digitalique		

DOSAGE DE LA DIGOXINEMIE (3) chez sujet âgé et/ou IRC sévère < 30 ml/min
ATTENTION la zone thérapeutique est très proche de la zone toxique Possibilité d'intoxication même à faible dose surtout chez l'IRC Dose d'entretien : 0,25 mg/jr Zone TTT dans l'IC à FE altérée : entre 0,50 et 1,20 ng/ml Plateau atteint en 4-5 jrs Zone toxique > 1,80 ng/ml contrôle de la DIGOXINEMIE à J7 au moins 8H après la dernière prise à faire AVANT si signes de surdosage.

C. Les vasodilatateurs

1. Historique des vasodilatateur dans l'IC

Depuis l'étude princeps **VHeFT I** (23), les vasodilatateurs font partie intégrante du traitement de l'IC en s'opposant à la vasoconstriction périphérique secondaire à l'hyperactivité sympathique et du SRAA qui est constante en cas de dysfonction VG. Mais n'ayant pas de rôle spécifique dans le traitement de l'IC, ils ne peuvent être utilisés que comme TTT adjuvant (2).

VASODILATATEURS à action DIRECTE	
Vasodilatateur VEINEUX	Vasodilatateur ARTERIEL
DERIVES NITRES (DN) MOLSIDOMINE	Dihydralazine (NEPRESSOL) Dérivés de la DIHYDROPYRIDINE (bloqueurs calciques)
Les DN peuvent être utilisés en cas d' angor ou de dyspnée persistante même si aucun essai TTT réalisé dans l'IC n'a eu à ce jour pour objectif d'évaluer l'impact des DN sur la mortalité.	L'association Hydralazine-DN peut se justifier en cas d'intolérance aux IECA et aux ARA2. L'analyse combinée des études PRAISE 1 et 2 menées avec l'Amlodipine et l'étude VHeFT menée avec la Felodipine révèlent que les DHP nouvelle génération (Amlodipine et Felodipine) ont un effet neutre sur la survie MAIS préviennent la dégradation de la tolérance à l'effort et de la qualité de vie, notion utile lorsque l'IC s'associe à un angor et/ou une HTA qui l'on peut traiter avec un dérivé de la DHP (2).

Les DN n'ont pas démontré de bénéfices en terme de morbi-mortalité et ne sont indiqués qu'en cas de symptomatologie persistante sous un traitement médicamenteux optimal (7). Ils ont une action sur la réduction de la pré-charge et de l'insuffisance mitrale. Il est conseillé de faire une fenêtre thérapeutique de 8 heures pour éviter les échappements sous DN. Les recommandations ESC 2016 (4) proposent d'utiliser préférentiellement le DINITRATE d'ISOSORBIDE.

L'HYDRALAZINE est proposé en derniers recours dans l'IC à FE altérée par les recommandations ESC 2016. (4)

Les bloqueurs calciques n'ont pas de place dans le traitement de l'IC à FE altérée. S'il faut les prescrire pour une autre cause (HTA ou ischémie), le choix se portera sur un dérivé de la DHP. Le DILTIAZEM peut être associé au traitement de l'IC mais sous surveillance rapprochée. Le VERAPAMIL est formellement CI dans l'IC à FE altérée en raison de ses effets inotropes négatifs (7).

2. Etudes portant sur les vasodilatateurs dans l'IC

Etudes clés			
1986	VHeFT I (23)	Association Hydralazine -DN	Menée chez 642 patients en IC légère à moyenne (NYHA II-III ; FE<45%), l'adj à la digoxine et aux diurétiques, d'Hydralazine 300mg/jr et de Dinitrate d'Isosorbide à 160mg/jr vs placebo, a montré une baisse significative de 34% (p<0,028) de la mortalité à 2 ans et a eu tendance à la réduire de 36% (p=NS) sans modifier l'incidence des hospitalisations pour IC. L'association Hydralazine-DN peut se justifier en cas d'intolérance aux IEC et aux ARA2.
1996	PRAISE 1 (78)	Amlodipine	
1997	VHeFT III (79)	Felodipine	Suivi moyen 18 mois, d'adj au TTT conventionnel de Felodipine 5-10mg/jr vs placebo, n'a pas modifié la mortalité ni le taux d'hospitalisation mais a prévenu la dégradation de la tolérance à l'effort et de la qualité de vie.
2000	PRAISE 2 (80)	Amlodipine	Les DHP nouvelle génération (Amlodipine, Felodipine) ont un effet neutre sur la survie.
2002	AAHeFT (81)	Association Hydralazine -DN	Menée chez 1050 patients de race noire en IC légère à sévère (NYHA II-IV ; FE<30%) avec un suivi de 18 mois, montre que l'adj au TTT optimal d'une dose fixe d'une puis de 2 gélules d'hydralazine 37,5mg + Dinitrate d'Isosorbide 20mg × 3/jr vs placebo, réduisait significativement de 43% (p=0,01) la mortalité totale, de 33% (p=0,001) les hospitalisations pour IC et a amélioré (p= 0,02) les scores de qualité de vie.

PARTIE III : PROBLEMATIQUE

DES BETABLOQUANTS

I. L'importance des doses optimales

A dose optimale, les bêtabloquants améliorent la phase de relaxation (par effet dromotrope et chronotrope négatif) et donc le remplissage ventriculaire. Le cœur regagne en force de contraction et les résistances périphériques diminuent ce qui augmente le débit cardiaque. On constate un ralentissement du remodelage cardiaque par réduction du volume ventriculaire ce qui prolonge sa fonction. Ils s'opposent aussi à la toxicité des catécholamines et à leurs effets arythmogènes. En outre, ils réduisent le nombre d'hospitalisations, améliorent les capacités fonctionnelles et diminuent la mortalité à long terme.

Bien que la titration des bêtabloquants puisse être limitée par l'asthme, la bradycardie, ou l'hypotension, car même les molécules les plus cardiosélectives (β_1) peuvent avoir un effet bronchoconstricteur, notamment chez le patient BPCO, **il est primordial que les doses de bêtabloquant soient prescrites à la posologie optimale.**

Depuis 2012, Cohen et al. rappelle l'impact non négligeable d'un traitement optimal sur la mortalité des patients insuffisants cardiaques : réduction d'un tiers de la mortalité pour un patient sous IECA et β -bloquant à dose optimale (82).

Plus récemment en février 2016, une analyse secondaire (83) des données de l'étude **HF-ACTION** (84) a comparé l'impact du contrôle de la Fc par rapport à des doses optimales de bêtabloquant chez des patients insuffisants cardiaques à fonction systolique altérée. Il en ressort que **c'est surtout la dose de β -bloquant qui s'est révélée significative** pour améliorer la mortalité ce qui suggère que la titration des doses de β -bloquant peut donner un plus grand bénéfice que le contrôle de la Fc chez ces patients.

A. Qu'en est-il actuellement ? La titration des β -bloquants serait-elle trop complexe ?

Beaucoup de patients ne sont pas optimisés et ne bénéficient donc pas des effets du beta-blocage sur le long terme. La prescription des β -bloquants dans l'IC à FE altérée reste très insuffisante comme le révèle en 2002 les résultats de l'enquête **Euro Heart failure** (10), menée sur 11 304 patients IC évalués pendant 6 semaines dans 115 hôpitaux de 24 pays qui montre que seuls 36,9% des patients étaient sous β -bloquants et seuls 17,2% sous trithérapie associant IECA- β -bloquants et diurétiques. La mise en place des recommandations dans la pratique quotidienne se heurte à des difficultés qui se traduisent par une **sous-utilisation des traitements ayant fait le preuve de leur efficacité dans l'IC** (13–15) de sorte qu'il existe un décalage entre les bénéfices attendus et ce qui est observé en terme de mortalité, d'hospitalisation, de qualité de vie et de coût de santé.

Depuis les années 2000, il est largement souligné dans la littérature une **sous-utilisation des traitements de l'IC par les médecins généralistes** qu'il s'agisse des IECA, des ARA2, de la Spironolactone mais surtout des β -bloquants (16–22). Selon les études, leur taux d'utilisation en médecine générale varie de 6,7 à 75%. La plupart des études donnant des taux entre 30 et 40% (23–28). La dose initiale de Carvedilol est connue par 50% des médecins généralistes (27) et la dose cible par seulement 3% (27,28). La plupart des MG sont conscients de l'importance des IECA dans la prise en charge de l'IC mais leur connaissance de l'impact des β -bloquants sur la morbidité et la mortalité sont variables allant de 16,2% à 50% (22,23). D'ailleurs les β -bloquants et les IECA sont utilisés conjointement en MG dans seulement 20% des cas (23) alors qu'ils constituent le traitement de base de l'IC. En Grande Bretagne, il a été observé qu'il y avait peu de différences sur les niveaux de connaissances concernant l'utilisation des traitements dans l'IC entre les MG qui avaient lu les recommandations et ceux qui ne les avaient pas lues (29). Ceci montre que la simple lecture des recommandations ne constitue pas à elle seule un facteur clef déterminant sur la pratique des MG. D'autres études ont montré que chez les MG à qui on avait envoyé systématiquement les recommandations par courriers, il n'y avait pas de modification significative dans leurs pratiques (30,31). Une étude a évalué la capacité des MG à mettre en place un traitement par β -bloquants (Bisoprolol) chez des patients IC déjà sous IECA à pleine dose et diurétiques. Il en ressort que les MG sont tout à fait en mesure de la faire sans danger (32).

Dans un travail de thèse portant sur une cinquantaine de praticiens (85), les conclusions s'accordent avec les données de la littérature : l'utilisation des IECA, des ARA2, de la Spironolactone ou des diurétiques ne pose pas de problème de manipulation. En revanche, **le maniement des β -bloquants est généralement peu maîtrisé** puisque seulement 40% des médecins interrogés sont à l'aise avec la titration des β -bloquants. Ceci a déjà été constaté et associé aux inquiétudes des MG quant aux possibles effets indésirables (34), de faire une erreur ou d'aggraver le patient (17) et à leur manque d'expérience à initier un traitement par β -bloquants (19). Par ailleurs, de nombreux MG ont souligné les difficultés rencontrées pour appliquer correctement les recommandations chez des patients âgés souffrant de comorbidités ou bénéficiant d'une polymédication. A l'issue de ce travail de thèse (33), **les MG estimaient avoir besoin de conseils de la part des cardiologues et avaient exprimé le souhait que les conduites à tenir en terme d'adaptation thérapeutique et de surveillance souhaitée par les cardiologues soient inscrites dans leur courrier de sortie.**

B. Comment optimiser la titration des bêtabloquants en soins primaires ?

1. En France

La France dispose depuis 2010 d'un programme de retour à domicile (Prado) pour les patients hospitalisés de manière à anticiper les besoins du patient liés à son retour à domicile et fluidifier le parcours hôpital-ville. Il s'inscrit dans les objectifs fixés par la stratégie nationale de santé. Les enjeux du service sont de préserver la qualité de vie et l'autonomie des patients, d'accompagner la diminution des durées de séjour à l'hôpital, de renforcer la qualité de la prise en charge en ville autour du médecin traitant et d'améliorer l'efficacité du recours à l'hospitalisation en réservant les structures les plus lourdes aux patients qui en ont le plus besoin.

En 2015, **plus de 330 000 patients ont bénéficié de ce service.**

Initié sur les sorties de maternité, le service a été étendu aux sorties d'hospitalisation après chirurgie en 2012, après décompensation cardiaque en 2013, et après exacerbation de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) en 2015.

Ainsi depuis 2013 le **programme de retour à domicile (PRADO) insuffisance cardiaque** (86) permet aux patients hospitalisés pour décompensation cardiaque de bénéficier d'un programme d'accompagnement de retour à domicile défini par l'Assurance maladie et la Société française de cardiologie, dont les mémos sont validés par la HAS.

Ce programme propose :

- une planification du suivi médical et médico-social par un conseiller de l'Assurance maladie.
- une prise en charge pluriprofessionnelle respectant le libre choix du patient et répondant aux besoins sanitaires et médico-sociaux pour sécuriser le retour au domicile. L'identification des besoins par l'équipe hospitalière est complétée par le médecin traitant qui assure la coordination des professionnels auprès du patient. Des référentiels de bonnes pratiques disponibles sur ameli.fr - **PRADO Insuffisance cardiaque** sont remis à l'ensemble des professionnels.
- un suivi infirmier au domicile une fois par semaine pendant au moins 2 mois, pour surveiller l'état clinique du patient et renforcer les connaissances de ce dernier sur l'insuffisance cardiaque.
- une coordination médecin traitant et cardiologue pour une optimisation (titration) sécurisée (tolérance, effets indésirables) des traitements de l'insuffisance cardiaque avec une consultation longue du médecin traitant à 2 mois.

Ce programme est actuellement disponible dans 33 départements. Il est réservé aux patients volontaires et déclarés éligibles par l'équipe hospitalière de cardiologie. L'éligibilité est réduite par la présence de troubles du comportement, de troubles moteurs ou cognitifs, de soins palliatifs ou d'une dialyse rénale...

Mais ce n'est que depuis mars 2016 que les patients insuffisants cardiaques de la Réunion peuvent prétendre accéder à ce service. Toutefois, il n'existe à ce jour aucune donnée permettant d'affirmer que le programme PRADO facilite la titration des bêtabloquants en soins primaires.

2. A l'étranger

En octobre 2016, un programme de suivi en soins ambulatoire (88) mené par une équipe australienne a montré que la titration des bêtabloquants mais également celle des IECa et des antialdostérone par une infirmière permettait aux patients insuffisants cardiaques une réduction du taux d'hospitalisation et une amélioration de la morbidité **en raison d'un plus grand nombre de patients sous dose optimale.**

En décembre 2016, une autre équipe australienne a réussi à améliorer la titration des IECa-ARA2 et des bêtabloquants chez les patients IC à FE altérée en mettant en place **un plan de soins structuré visant à améliorer la communication entre hôpital et soins primaires.** L'étude révèle que les patients sortant de l'hôpital sans avoir atteint les doses cibles ont plus de chances de les atteindre (IEC-ARA2 ($p < 0,0001$), bêta-bloquants ($p < 0,0001$)) dans les six mois s'ils ont reçu un plan de titrage médicamenteux destiné aux soins primaires (89).

II. Objectifs de ce travail de thèse

Compte tenu des résultats encourageant sus-cités, nous avons décidé de tester la pertinence d'une aide à la titration en soins primaires en intégrant un protocole destiné aux médecins traitants dans le courrier de sortie de patient insuffisants cardiaques à fraction d'éjection altérée sortis d'hospitalisation sous faible dose de bêtabloquants.

L'objectif principal était d'évaluer le bénéfice en termes d'optimisation de cette titration en soins primaires. Il s'agissait d'établir si l'ajout d'un protocole de titration destiné aux médecins traitants était en mesure d'augmenter la proportion de patients recevant une pleine dose de bêtabloquants et de réduire les épisodes de décompensation et les hospitalisations à répétition.

Par ailleurs en évaluant l'impact du protocole sur les pratiques des médecins généralistes nous avons souhaité identifier les freins éventuels à l'optimisation de la titration des bêtabloquants en soins primaires (défaut de coordination hôpital-médecine libérale, peur du changement de la part du patient, effets indésirables)

III. Matériel et méthodes

A. Type d'étude

Etude monocentrique « avant-après » comparant une population recevant un protocole de titration (groupe d'intervention) incluse de manière prospective entre **octobre 2016 à juin 2017** à une population de référence (groupe témoin) n'ayant pas reçu le protocole de titration incluse de manière rétrospective sur la période avril 2016 à octobre 2016.

La durée de la période d'inclusion ne permettait pas un recrutement suffisant pour une étude prospective randomisée portant sur 2 bras prospectifs parallèles avec et sans distribution du protocole de titration.

B. Population étudiée et recrutement

De manière à disposer d'une population de référence à visée comparative, j'ai recueilli les doses de bêtabloquant en sortie d'hospitalisation de patients ayant été hospitalisés dans les 6 derniers mois pour insuffisance cardiaque, de manière à estimer le pourcentage de titration 3 mois après leur sortie. La sélection des patients a été réalisée en utilisant les rappels de cotation diagnostic sur le logiciel CROSSWAY avec comme critère de recherche « insuffisance cardiaque congestive » et en ne retenant que les patients ayant une fraction d'éjection altérée $< 40\%$ et sortis sous bêtabloquant à dose non optimale. Au total, 64 patients ont été retenus.

Les critères d'inclusion étaient :

- Patient hospitalisé dans le service de cardiologie du CHU Félix Guyon **pour aggravation de l'IC sous traitement sous optimal** (dose cible de bêtabloquant non atteinte).
- IC à fraction d'éjection altérée documentée avec $FE \leq 40\%$ quelle que soit son origine.
- IC chronique symptomatique (NYHA II-IV) stabilisée en sortie d'hospitalisation.
- Traitement de fond de l'IC associant un IECA et un β -bloquant **à dose non optimale** représenté **exclusivement par le Bisoprolol** en sortie d'hospitalisation.

L'utilisation des bloqueurs calciques non dérivés de la dihydropyridine et les antiarythmiques de classe I n'étaient pas autorisée chez ces patients insuffisants cardiaques.

Les critères d'exclusion étaient :

- Survenue d'un SCA revascularisé pendant l'hospitalisation.
- Contre-indication absolue aux bêtabloquants ou problème de tolérance notamment chez les patients souffrant d'IC terminale dépendant de la stimulation adrénergique.
- IC à FE préservée ou modérément altérée avec $FE > 40\%$.
- IC à FE altérée sous bêtabloquant à pleine dose en sortie d'hospitalisation.
- IC à FE altérée sous bêtabloquant autre que le Bisoprolol.

C. Elaboration du protocole d'intervention

A partir des données de la HAS et de la SFC (3,91,92) complétées par celles du VIDAL portant sur le Bisoprolol (46), j'ai rédigé le protocole de titration en précisant les modalités d'incrémentations, les éléments de surveillance ainsi que la conduite à tenir en cas de survenue d'hypotension artérielle. Ce dernier a été joint au courrier de sortie à destination du médecin traitant accompagné d'une feuille d'autosurveillance et d'une ordonnance pour infirmière à domicile. L'ensemble de ces documents figurant en Annexe 1, 2 et 3.

D. Critère de jugement principal et secondaire

Le critère de jugement principal était défini par la **moyenne de majoration de dose du bisoprolol à 3 mois**.

Parmi les critères secondaires, il s'agissait d'identifier les freins à la titration des bêtabloquants :

- tolérance du traitement (aggravation clinique, tolérance tensionnelle, EI)
- n'a pas vu son médecin traitant dans les 7 jours suivant la sortie d'hospitalisation
- n'a pas remis le protocole de titration à son médecin traitant
- n'a pas vu son cardiologue
- comorbidités respiratoires type asthme et/ou BPCO sévère
- comorbidités vasculaires type acrosyndrome ou artérite oblitérante sévère

E. Recueil de données

Après 1 mois de suivi ambulatoire réalisé par une IDE, les patients ont été contactés par téléphone pour recueillir les informations nécessaires à l'étude. Ils ont ensuite été recontactés à 2 mois puis 3 mois. De façon à tester la pertinence du protocole en condition de pratiques courantes, les médecins traitants n'ont été contactés qu'au 3^{ème} mois.

F. Analyse statistique

Les données ont été saisies dans un tableur Excel.

Afin de juger de la comparabilité des 2 groupes, nous avons utilisé les Test du Chi² (X^2) associé à une correction de Yates. En cas d'effectifs théoriques insuffisants ($n < 5$) pour utiliser le Chi², nous avons eu recours au test exact de Fisher.

Les différentes analyses statistiques ont été faites sur le site biostaTVG. <http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/> et PRSIM 7 (GraphPad software).

IV. Résultats

A. Taux de participation

L'étude a été conduite sur l'île de la Réunion. Bien que les 64 patients du groupe d'intervention aient été recrutés au sein du service de cardiologie de l'hôpital Félix Guyon, ces derniers étaient rattachés à 60 médecins généralistes répartis sur toute l'île.

Parmi les 64 patients de la population témoin, 4 ont été exclus des analyses en raison de la survenue d'un décès dans le 1^{er} mois de suivi. Dans le groupe d'intervention cela ne concerne qu'un seul patient. Il est à noter que 8 patients n'ont pas remis leur protocole de titration à leur médecin traitant mais cela n'a pas empêché de les suivre.

Groupe témoin	Groupe d'intervention
n = 64 4 décès 60 patients suivis	n = 64 1 décès 63 patients suivis

B. Critères épidémiologiques des patients recrutés

Les caractéristiques principales des patients sont résumées dans le tableau I.

Les groupes de population sont globalement comparables comme en attestent les valeurs du « p » < 0,05 au test du Chi² (X²). Seul le nombre de patients en FA et en insuffisance rénale chronique présente une différence significative avec respectivement p = 0,043 et p = 0,019.

Les patients avaient un âge moyen de 68,16 ans dans le groupe témoin contre 65,35 ans dans le groupe d'intervention, une FEVG à 28 % vs 26 %, étaient en stade NYHA II pour 66% vs 72% d'entre eux et ont tous quitté l'hôpital avec une bithérapie associant un IECA et un β -bloquant dont ce dernier était exclusivement le Bisoprolol.

Le suivi médian a été de 3 mois dans les 2 groupes. 4 décès ont été déplorés dans le groupe témoin versus 1 dans le groupe d'intervention.

Tableau 1 : Caractéristiques principes des patients à l'inclusion

Caractéristiques des patients à l'inclusion			Groupe témoin n = 64		Groupe d'intervention n = 64		p
Homme	n	%	45	69	42	65	0,70
Age moyen	en années		68,16		65,35		
Origine ischémique	n	%	43	66	39	61	0,58
non ischémique	n	%	22	34	25	39	0,71
NYHA	II	n	43	66	46	72	0,70
	III	n	19	30	17	26	0,84
Fc repos	en bpm		81		82		
PAS	en mmHg		127		122		
PAD	en mmHg		80		75		
BBG complet	n	%	24	37	24	37	1
FEVG	%		28		26		0,14
Dysfonction VD	n	%	15	23	17	26,5	0,84
Atcd de FA	n	%	22	34	11	17	0,043
Tabagisme actif	n	%	34	52	32	50	0,86
Alcoolisme chronique	n	%	16	25	15	23	1
Obésité : IMC > 30 Kg/m2	n	%	8	12	8	12,5	1
HTA	n	%	40	61	38	59	0,85
Dyslipidémie	n	%	39	60	28	44	0,08
LDL	en g/L		0,8		0,8		0,37
Diabète	n	%	27	42	27	42	1
HbA1c	en %		6,82		6,51		0,26
ADO	n	%	14	52	15	56	1
Insuline	n	%	13	48	18	67	0,27
Atcd d'AVC	n	%	11	17	10	16	1
AOMI	n	%	12	18	11	17	1
IRC : DFG < 60 ml/min	n	%	45	69	31	48	0,02
Asthme	n	%	3	5	2	3	1
BPCO	n	%	12	18	7	11	0,32
SAOS	n	%	7	11	4	6	0,53
Bétabloquant	n	%	63	98	64	100	1
IECA ou ARA2	n	%	61	95	57	89	0,32
Anti aldostérone	n	%	37	58	37	5	1
dose furosémide	en mg/jr		71,8		106,6		
Digitalique	n	%	1	1	0	0	1
Entresto	n	%	2	3	5	8	0,44
CRT	n	%	8	12	6	9	0,78
DAI	n	%	11	17	10	16	1

C. Résultats portant sur le critère du jugement principal

1. Analyse des résultats dans le groupe témoin

En sortie d'hospitalisation (M0), un peu plus d'un quart (28%) des patients sont sous 2,5 mg et un peu moins de la moitié (42%) sont sous 5 mg de Bisoprolol. 3 mois après avoir quittés l'hôpital, ces chiffres restent à peu près constant avec 30% d'entre eux sous 2,5 mg, 32% sous 5 mg et seulement 5% arrivés à la pleine dose de 10mg.

Tableau 2 : suivi des doses de Bisoprolol dans le groupe témoin

	n	0 mg		1,25mg		2,5mg		3,75mg		5mg		6,75mg		7,5mg		10mg	
M0	64	1	2%	9	14%	18	28%	6	9%	27	42%	0	0%	3	5%	0	0%
M1	60	1	2%	8	13%	16	27%	6	10%	24	40%	0	0%	5	8%	0	0%
M2	60	2	3%	7	12%	17	29%	5	8%	21	35%	0	0%	6	10%	2	3%
M3	60	1	2%	7	12%	18	29%	5	8%	19	32%	1	2%	6	10%	3	5%

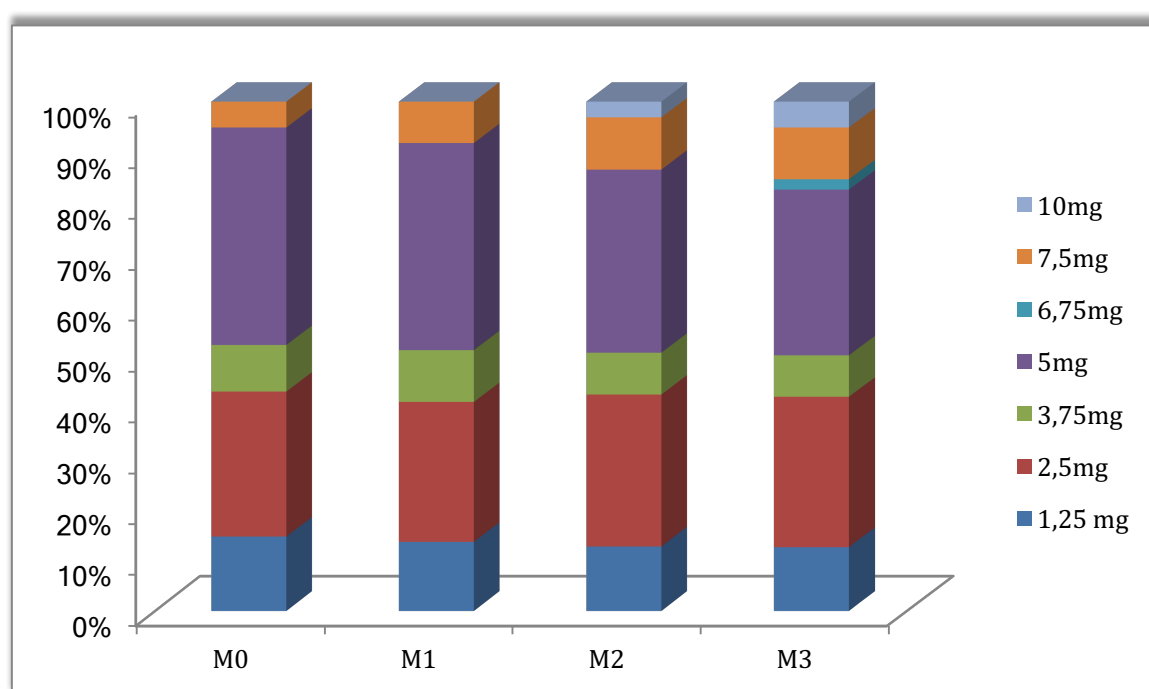


Figure 1 : proportion de patients en fonction du dosage du Bisoprolol au fil des mois

En terme d'incrémentation, on constate surtout que la plupart des patients (72%) conserve la même dose à 3 mois que celle avec laquelle ils ont quittés l'hôpital.

Tableau 3 : Résultats des incrémentations en mg à 3 mois dans le groupe témoin

Titration	-2,5mg	0 mg	+ 1,25mg	+ 2,5mg	+ 3.75mg	+ 5mg
N=60	5/60	43/60	4/60	3/60	1/60	4/60
%	8,3%	72%	6,7%	5%	1,7%	6,7%

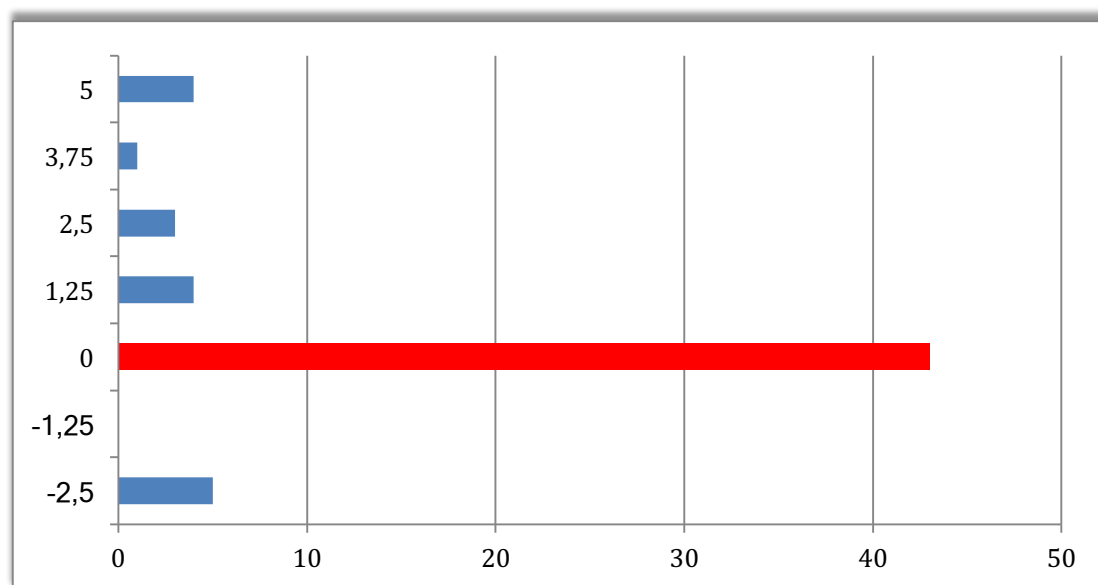


Figure 2 : incrémentation des doses de Bisoprolol à M3 dans le groupe témoin

2. Analyse des résultats dans le groupe d'intervention

En sortie d'hospitalisation (M0) on retrouve dans ce groupe un peu moins de la moitié (45%) des patients sous 2,5 mg et un peu plus d'un quart (29%) sous 5 mg de Bisoprolol. Au terme des 3 mois de suivi, **la tendance est à la hausse** en terme de proportion de patients titrés puisque 21% d'entre sont sous 2,5 mg, 44% sous 5mg, 10% sous 7,5mg et 8% ont atteint la pleine dose de 10mg.

Tableau 4 : suivi des doses de Bisoprolol dans le groupe d'intervention

	n	0 mg		1,25mg		2,5mg		3,75mg		5mg		6,75mg		7,5mg		10mg	
M0	64	0	0%	7	11%	29	45%	8	13%	18	28%	0	0%	2	3%	0	0%
M1	63	0	0%	1	2%	22	35%	7	11%	28	44%	0	0%	3	5%	2	3%
M2	63	1	2%	2	3%	15	24%	8	13%	28	44%	1	2%	5	8%	3	5%
M3	63	0	0%	1	2%	13	21%	8	13%	28	44%	2	3%	6	10%	5	8%

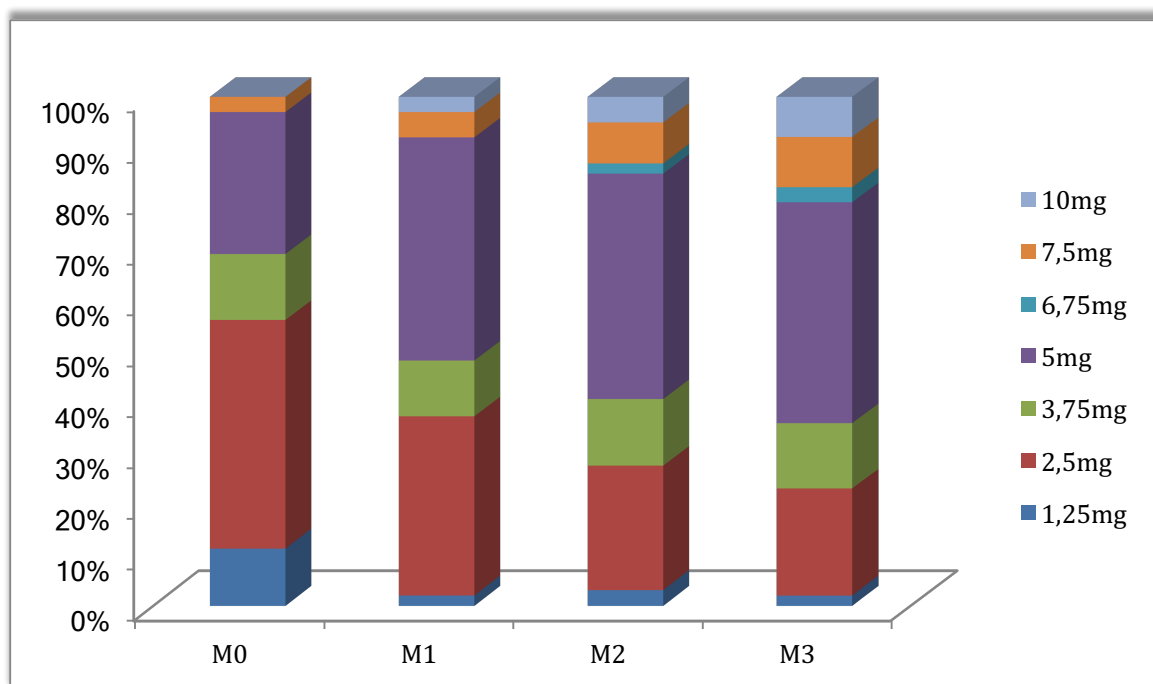


Figure 3: proportion de patients en fonction du dosage du Bisoprolol au fil des mois

En terme d'incrémentation, le pourcentage de patients non titrés a été réduit à 41% et les pourcentage en terme de majoration de doses sont également plus significatifs.

Tableau 5 : Résultats des incrémentations en mg à 3 mois dans le groupe d'intervention

Titration	-2,5mg	0 mg	+ 1,25mg	+ 2,5mg	+ 3.75mg	+ 5mg	+6.25	+7,5
N=63	1	26	11	16	3	3	1	2
%	1,5%	41%	17%	25%	5%	5%	1,5%	3%

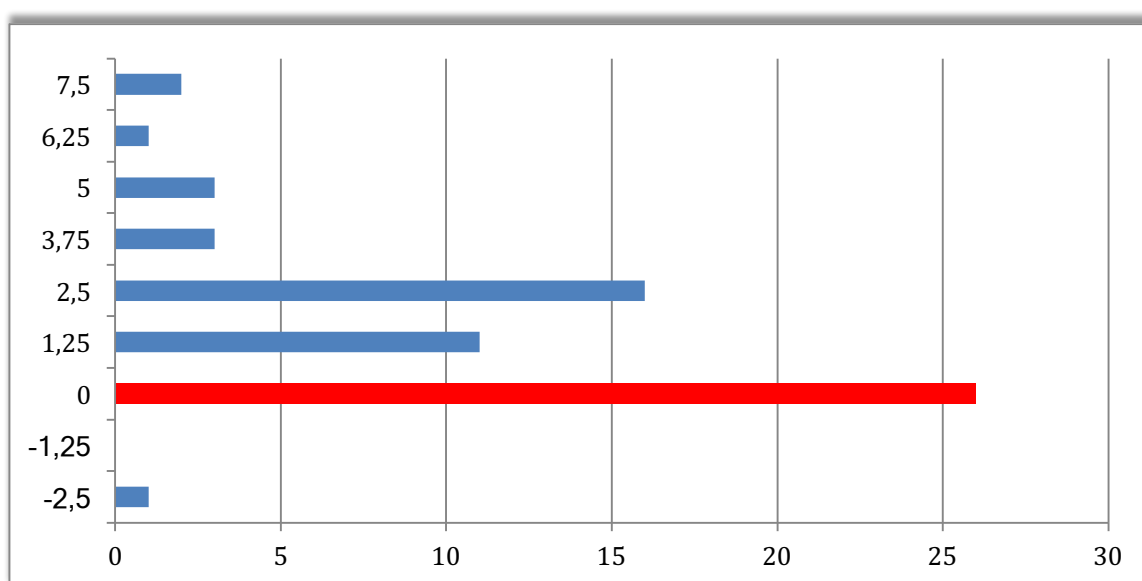
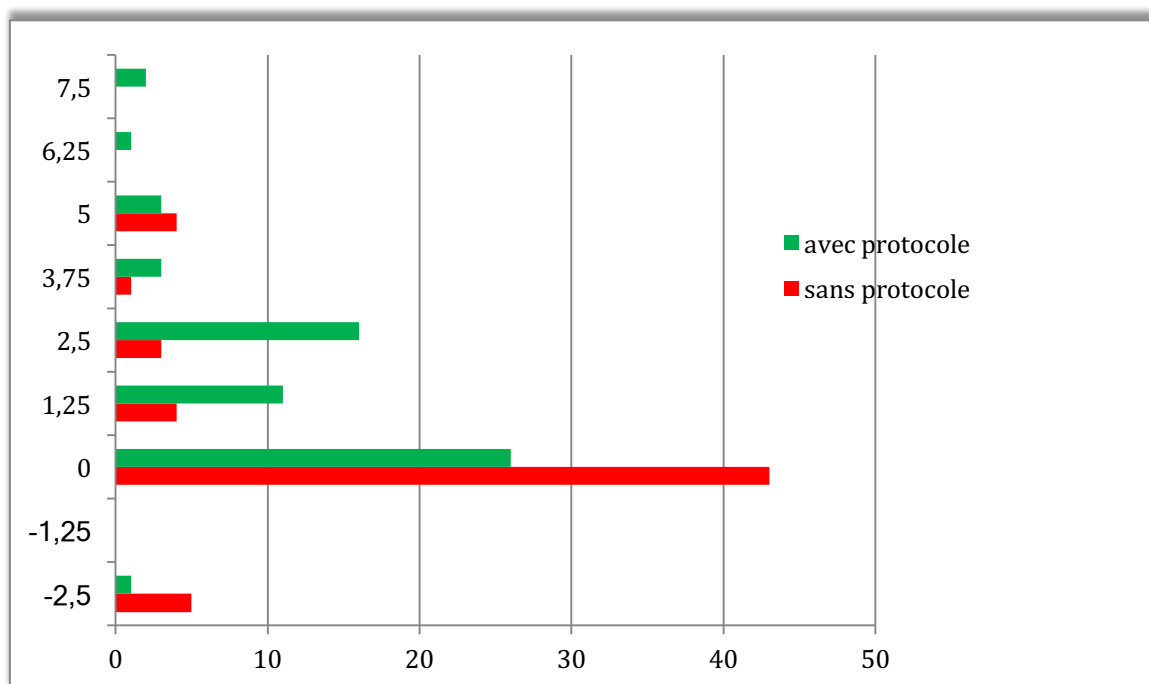


Figure 4 : incrémentation des doses de Bisoprolol à M3 dans le groupe témoin

3. Comparaison des résultats dans les 2 groupes

En sortie d'hospitalisation, les posologies du bisoprolol dans l'ensemble des deux groupes ne montrent pas de différence significative ($p = 0,31$) ce qui permet d'affirmer que les 2 groupes sont comparables sur ce point.

Lorsque l'on compare les différences de posologies entre le 1^{er} et le 3^{ème} mois de chacun des groupes, il en ressort une **différence significative ($p < 0.0001$)** en faveur d'un impact positif du protocole sur la titration des bêtabloquants en soins primaires.



**Figure 5 : superposition des incréments
du groupe témoin et du groupe d'intervention à M3**

Toutefois dans les 2 groupes, la majorité des patients ne sont pas titrés jusqu'à posologie maximale au terme des 3 mois de suivi. Cela concerne 43 patients dans le groupe témoin soit 72% d'entre eux réduits à 26 patients soit 41% dans le groupe d'intervention. Si le pourcentage de patients non titrés a été significativement réduits, nous déplorons un taux faible de patients arrivant à dose cible puisque seulement 5 d'entre eux soit 8% peuvent y prétendre au terme des 3 mois de suivi versus 3 patients (5%) dans le groupe n'ayant pas bénéficié du protocole de titration.

Globalement le cap des 5mg est le plus difficile à passer puisque la majorité des patients ayant atteints cette posologie y restent qu'ils soient dans le groupe témoin ou dans le groupe d'intervention.

La moyenne d'incrémentation à 3 mois est de l'ordre de + 0,40 mg dans le groupe témoin versus + 1,57 mg dans le groupe d'intervention sorti avec protocole de titration. Parmi les patients ayant bénéficié d'une incrémentation > 50%, il y a eu une amélioration significative du stade NYHA. En revanche, la symptomatologie fonctionnelle n'a pas été significativement modifiée chez les patients dont l'incrémentation est < 25%.

Moyenne des majoration de doses par groupe

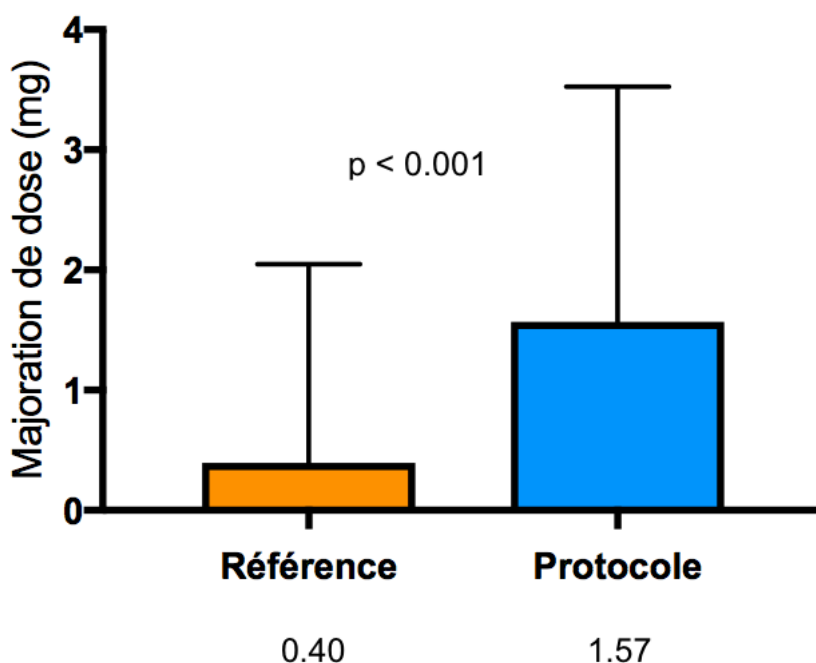


Figure 6 : Moyenne des majoration de doses par groupe

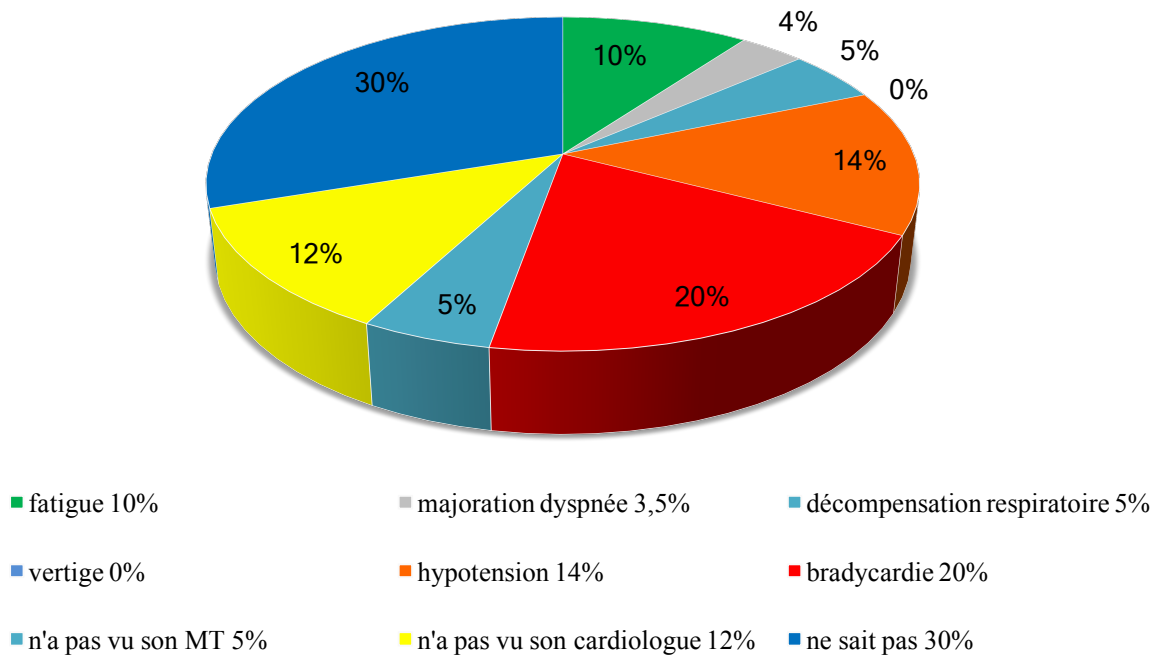
4. Raisons expliquant la non atteinte de la dose cible

La survenue d'évènements indésirables (EI) pouvant expliquer la non atteinte de la dose cible a concerné 52% des patients du groupe témoin versus 31% dans le groupe d'intervention. Essentiellement représentés par une bradycardie symptomatique ou non et une pression artérielle basse sans retentissement clinique, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes avec respectivement $p = 0,20$ et $p = 0,58$ quelque soit la dose de bétabloquant. Finalement, on s'aperçoit que **le plus souvent aucune explication ne permet de comprendre la limitation de majoration de dose** dans les 2 groupes. En effet 30% des patients du groupe témoin ne rapporte aucun EI et seraient théoriquement titrable versus 62% dans le groupe d'intervention. Cette différence significative pouvant s'expliquer par le suivi plus rigoureux avec la recherche systématique des EI suscités dans le groupe d'intervention. Les patients ayant eu une décroissance de dose sont ceux qui ont été réhospitalisés pour décompensation cardiaque. Cette décroissance pouvant s'expliquer par un stade avancé de l'insuffisance cardiaque dépendant de la stimulation adrénergique pour maintenir un débit cardiaque efficace.

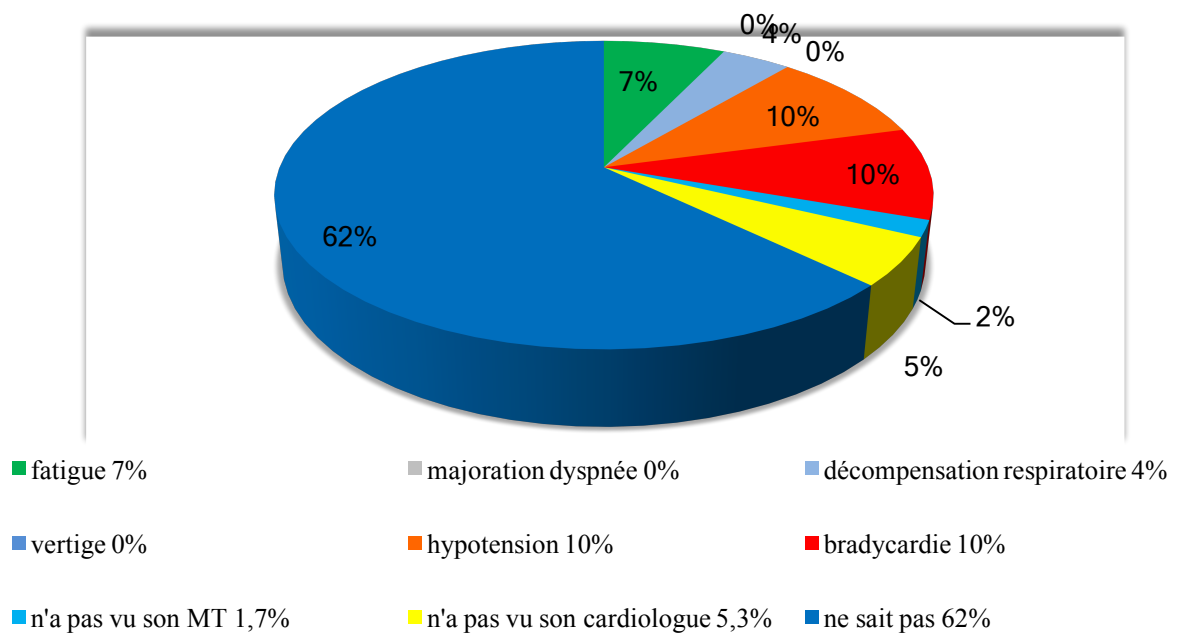
Tableau 6 : Raisons expliquant la non atteinte de la dose cible

	Groupe témoin n = 57 (60-3)		Groupe d'intervention n = 58 (63-5)		p
Fatigue	6	10%	4	7%	0,53
Majoration dyspnée	2	3,5%	0	0%	0,24
Décompensation respiratoire	3	5%	2	3,5%	0,68
Vertige	0	0%	0	0%	1
Hypotension	8	14%	6	10%	0,58
Bradycardie	11	20%	6	10%	0,20
N'a pas vu son médecin traitant	3	5%	1	1,7%	0,36
N'a pas vu son cardiologue	7	12%	3	5,3%	0,20
Ne sais pas	17	30%	36	62%	< 0,005

Groupe témoin



Groupe d'intervention



V. Discussion

Notre étude est la 1^{ère} à s'intéresser à l'impact d'une aide à la titration des bêtabloquants en soins primaires sur l'île de la Réunion. Au total, les 64 patients inclus ont été rattachés à 60 médecins généralistes différents répartis sur toute l'île. Un patient est décédé dans le 1^{er} mois de suivi, 7 autres n'ont pas remis leur courrier de sortie ni le protocole à leur médecin traitant. Au total, 52 soit 87% des médecins généralistes ont reçu le protocole d'aide à la titration. A l'issue des 3 mois de suivi, nous avons mis en évidence une **différence significative** ($p < 0.0001$) en faveur d'un impact positif du protocole sur la titration des bêtabloquants en soins primaires.

A. Faisabilité de l'application du protocole en soins primaires

La titration du Bisoprolol n'était pas réalisable en consultation de médecine générale pour 60% (n=36) des médecins ayant été sollicités au terme des 3 mois de suivi. A partir de ce constat, nous en avons déduit les principaux freins.

1. Freins relatifs aux patients

a) Manque d'investissement des patients

Le manque d'investissement ou d'implication apparaissait comme un frein à l'application du protocole pour 25% (n=15) des médecins. En effet 36 % (n=21) des médecins n'ont pas été consulté dans les 7 jours qui suivaient la sortie d'hospitalisation. 12% (n=7) n'ont pas reçu le protocole de titration ni le courrier de sortie qui devaient être remis au médecin par le patient. 8% (n=5) des médecins déclarent avoir perdu de vue leur patient sur les 3 mois de suivi.

b) Faibles niveaux cognitifs et socio-culturels des patients

Les niveaux cognitifs et socio-culturels des patients apparaissaient comme un frein à l'application du protocole pour 33% (n=20) des médecins sollicités. En effet, 32% (n=19) des médecins ont mis en avant des difficultés de compréhension de leurs patients. 23% (n=14) des médecins ont rapportés que leurs patients ne comprenaient pas l'intérêt de majorer le traitement alors qu'il se sentait bien depuis la sortie d'hospitalisation.

Ainsi malgré une volonté de prise en charge, l'application du protocole s'est heurtée à certaines croyances de la part des patients. Il ressort que les modifications des traitements à visée cardiotrope faisaient peur aux patients si elles n'étaient pas réalisées par le cardiologue. Les bêtabloquants souffrent aussi d'une mauvaise presse chez les patients de sexe masculin. 27% (n=16) des médecins ont été confrontés à la peur de la dysfonction érectile chez des patients qui ont refusé la majoration des doses de bêtabloquants pour cette raison.

c) Patients poly-pathologiques

Les patients poly-pathologiques apparaissaient comme un frein à l'application du protocole pour 35% (n=21) des médecins sollicités. Pourtant les co-morbidités respiratoire et vasculaire périphérique n'ont concernés que très peu de patients.

Parmi les 10 patients BPCO recensés seulement 2 formes sévères soit 3% de la totalité des patients n'ont pas permis la majoration des doses de bêtabloquants.

Aucun des 2 patients asthmatiques n'ont présenté de bronchospasme ou de décompensation spastique au cours de la titration des bêtabloquants.

La dysfonction érectile souvent présente dans l'esprit des patients de sexe masculin n'a été rapportée pour aucun d'entre eux.

Finalement ce sont surtout des problèmes de pression artérielle basse sans retentissement clinique qui pouvaient limiter la titration des bêtabloquants puisqu'elle constituait un frein pour 8 patients soit 12,5% de l'ensemble des patients suivis.

En cas de bradycardie, l'arrêt d'une autre molécule bradycardisante telle que l'Ivabradine suffisait pour poursuivre la titration sans prise de risque.

2. Freins relatifs aux médecins généralistes et à leurs exercices professionnels

a) Manque de formation

Le manque de formation ou d'expérience apparaissait comme le plus grand frein à l'application du protocole car concernait 65% (n=39) des médecins sollicités. 60% (n=36) des médecins n'étaient pas habitués à la manipulation des bêtabloquants. Ces chiffres sont comparables avec les données de la littérature (34). 60% (n=36) des médecins considéraient qu'une formation dédiée était nécessaire à l'utilisation des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée. Pour y palier des FMC existent déjà et se développent à travers un diplôme universitaire (DU), des séminaires et des congrès. Le développement professionnel continu (DPC) intègre à la fois des activités d'acquisition ou de perfectionnement des connaissances et des activités d'analyses des pratiques professionnelles.

b) Manque de temps

Le manque de temps apparaissait comme un frein à l'application du protocole pour seulement 10% (n=6) des médecins.

c) Manque de moyens matériels

Le manque de moyens matériels apparaissait comme un frein à l'application du protocole pour 40% (n=24) des médecins. En effet seulement 27% (n=16) des médecins sollicités disposaient d'un appareil ECG en cabinet. Hors 67% (n=41) des médecins considèrent qu'un tracé est indispensable avant de passer au palier supérieur de manière à s'assurer de l'absence de trouble de conduction. Les médecins ne disposant pas d'appareil ECG ont reconnu cela comme un handicap à la titration. Le défaut d'échographie cardiaque récente permettant de confirmer l'absence de bas débit et de s'assurer d'une volémie compatible avec une majoration des bêtabloquants a souvent été pointé du doigt par les médecins généralistes. Ainsi même les médecins sensibilisés aux bénéfices des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque à FE altérée ont exprimés des réticences à majorer les doses de bêtabloquants sans support ECG et/ou échographiques.

d) Rôle du médecin spécialiste

Le maniement des traitements à visée cardiotrope par le médecin généraliste apparaissait comme un frein à l'application du protocole pour 38% (n=22) des médecins. Parmi eux, 82% (n=18) considéraient que la titration des bêtabloquants ne devait pas faire intervenir le médecin généraliste et que cette tâche revenait aux cardiologues de ville ou hospitaliers. De plus un certain nombre de médecins ont affirmé que l'observance était meilleure lorsque la prescription était faite en milieu hospitalier.

Ceci n'a pas été prouvé avec des valeurs chiffrées mais cela peut se comprendre. Toutefois à ce jour, le constat en terme de ratio cardiologue/médecin généraliste, et d'autant plus à la Réunion fait état d'une demande largement supérieure à l'offre que peuvent proposer les cardiologues de ville et hospitalier. Il en résulte que si le médecin traitant ne titre pas les bêtabloquants et que les consultations cardiologiques sont trop espacées, les patients ne bénéficient ni d'un traitement optimal ni des effets bénéfiques des bêtabloquants sur le long terme. La lourde conséquence est une perte de chance pour le patient en terme de morbidimortalité.

3. Freins relatifs au protocole

La forme et le contenu du protocole n'ont pas présenté de frein particulier.

Parmi les médecins l'ayant reçu, 100% ont considérés que sa lecture était rapide et facilement accessible.

B. Bénéfices apportés par le protocole

1. Bénéfices apportés aux patients

86% (n=52) des médecins ont affirmés que le protocole pouvait apporter un bénéfice aux patients. En effet, en offrant un accès à des médecins sensibilisés par le problème de l'insuffisance cardiaque à FE altérée, les patients ont pu jouir d'une surveillance plus pertinente et d'une maîtrise des thérapeutiques plus fine allant dans le sens d'une titration efficace jusqu'à dose optimale sans prise de risque surajoutée.

2. Bénéfices apportés aux médecins généralistes et modification des pratiques professionnelles

Les médecins ont été sensibilisés au rôle des bêtabloquants pour 86% (n=51) d'entre eux et à l'importance de l'obtention de la dose optimale pour 85% (n=50) d'entre eux. Parmi ceux qui n'avaient pas l'habitude de manipuler les bêtabloquants, 86% (n=51) d'entre eux ont considérés le protocole comme étant une aide efficace et pertinente.

Les médecins sollicités, même s'ils ne l'ont pas appliqué pour plus de la moitié (59%) sont aujourd'hui largement conscients de l'intérêt d'une dose optimale en bêtabloquant chez le patient insuffisant cardiaque à fraction d'éjection altérée.

Le protocole d'aide à la titration a été considéré comme un support enrichissant pour 86% des médecins l'ayant reçu. En dehors de la titration en elle-même, ce dernier a été considéré comme une aide efficace concernant les modalités de surveillance du patient sous bêtabloquant et la conduite à tenir en cas de bradycardie et/ou hypotension. Dans une certaine mesure, le protocole proposé aura peut être été à l'origine d'une prise de conscience et pour certains médecins source de modification des pratiques. En effet, 61% (n=37) d'entre eux ont estimé que leurs pratiques pouvaient en être modifiées mais que cela impliquait aussi une réorganisation de la prise en charge du patient insuffisant cardiaque à la Réunion. Celle-ci passerait par une coopération plus étroite entre médecine de ville versus hospitalière d'une part et médecins généralistes versus cardiologues d'autre part.

C. Forces et faiblesses de l'étude

1. Forces de l'étude

Notre étude est la 1^{ère} à s'intéresser à la pertinence d'une aide à la titration des bêtabloquants en soins primaires sur l'île de la Réunion. Il s'agit d'un travail original permettant de savoir si les recommandations actuelles sont applicables et adaptées à l'exercice de la médecine générale et si ce n'est pas le cas qu'elles en ont été les raisons. Elle a permis d'identifier les freins à la titration des bêtabloquants mais aussi les bénéfices apportés par un tel protocole pour les médecins et leurs patients. Il s'agissait de proposer un outil pratique et utile à chaque médecin dans des conditions de pratiques courantes. Cette étude s'est inscrite dans un objectif de santé publique et d'économie de santé par une optimisation de la prise en charge du patient insuffisant cardiaque à fraction d'éjection altérée en ambulatoire. Elle a répondu à un constat simple défini par l'incapacité pour les seules structures hospitalières à subvenir aux besoins des patients en terme de suivi à la Réunion. Notre étude a cherché à placer le médecin généraliste comme élément central dans la prise en charge de cette maladie chronique qu'est l'insuffisance cardiaque. Malgré le dérangement occasionné lors de la prise de contact des médecins par téléphone, nous avons obtenu un nombre suffisant de réponse pour mener à bien notre étude. L'échantillon de médecins sollicités a été homogène en terme d'âge, de mode d'exercice et d'expérience professionnelle. Les données médicales relatives aux patients ont été traitées dans le respect du secret professionnel.

2. Faiblesses de l'étude

Malgré un effort de rigueur, certains biais ont été inévitables. La sélection des médecins sollicités s'est effectuée à partir des patients hospitalisés et sélectionnés au début de l'étude et non par tirage au sort. Certains médecins ont donc été plus sollicités que d'autre avec pour conséquence une implication grandissante dans l'application du protocole. Néanmoins ceci constitue également un argument en faveur de l'efficacité du protocole qui semble faciliter avec la pratique la fluidité de gestion des doses de bêtabloquants par le médecin traitant. Même si la petite taille de l'échantillon nous a permis d'obtenir des résultats satisfaisants en terme de critères fiables telles que les doses de bêtabloquant, elle n'était pas suffisamment puissante pour en mesurer le retentissement sur les critères de jugements habituels des études princeps, à savoir : mortalité et hospitalisation pour décompensation cardiaque. Mais ce genre d'étude « pilote » devrait susciter l'envie de poursuivre l'expérience à plus grande échelle avec des échantillons de plus grande envergure et des critères de jugement de

morbimortalités. Par ailleurs, la taille de l'échantillon aurait pu être majorée si le recrutement des patients avait été assuré par plusieurs intervenants dans différents centres et sur une période plus longue.

Lors du recueil des données, certaines étaient manquantes mais ont tout de même été intégrées aux analyses ce qui constitue un biais de mesure.

Le suivi par appel du patient et du médecin traitant n'a pas permis d'identifier tous les événements notamment les ré-hospitalisations pouvant constituer un frein ou un facteur facilitant la modification des doses de bêtabloquant.

D. Perspectives

Pour répondre à la demande des médecins généralistes visant une amélioration des pratiques, des EPU portant sur le maniement et la titration des bêtabloquants pourraient être proposés sur l'île de la Réunion. A l'image de ce qui existe déjà en métropole, il serait intéressant de mettre en place à la Réunion des « centres bêtabloquants » avec des consultations spécialement dédiées à la titration.

Par ailleurs, il ressort de l'étude que 61% des médecins sollicités ont estimé que leurs pratiques pouvaient être modifiées s'ils pouvaient bénéficier d'une coopération plus étroite entre médecine de ville et hospitalière. Il convient donc d'insister sur la mise en place récente du programme PRADO insuffisance cardiaque à la Réunion et de profiter de cette opportunité pour avoir un meilleur suivi ambulatoire des patients hospitalisés pour décompensation et optimiser leur traitement. Par ailleurs, le programme PRADO est arrivé en cours en thèse.

A l'heure actuelle, aucune donnée chiffrée n'est disponible quant à son impact sur les patients insuffisants cardiaques de la Réunion.

VI. Conclusion

Il est aujourd'hui clairement établi que les bêtabloquants améliorent le pronostic des patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection altérée. Les difficultés de titration des bêtabloquants en soins primaires sont connues depuis les années 90 et les études récentes semblent conclure à un frein thérapeutique aux lourdes conséquences en terme de soins et de coût en santé publique. Le même constat s'applique aux patients réunionnais qui pour beaucoup d'entre eux sont sous traités et ne bénéficient pas des avantages du blocage du système adrénergique sur le long terme. Compte tenu du rôle central des médecins généralistes dans le suivi et la coordination des soins du patient insuffisant cardiaque, renforcé par le faible nombre de cardiologue hospitalier et de ville étant en inadéquation avec une forte demande, il convient de solliciter les médecins traitants à l'optimisation du traitement cardioprotecteur. Ces derniers n'étant pas habitués pour la plupart au maniement des traitements à visée cardiotrope, nous avons testé la pertinence d'un protocole d'aide à la titration à destination du médecin traitant. A l'issue des 3 mois de suivi, il s'avère que l'application du protocole a permis de réduire le nombre de patients non titrés. Cependant le nombre de patients arrivant à dose optimale reste très insuffisant. La mise en place du programme PRADO insuffisance cardiaque à la Réunion est de bon augure mais celui-ci n'a pas pour fonction directe d'optimiser le traitement cardioprotecteur. L'île de la Réunion a besoin de d'avantage de professionnels de santé formés à cette pratique pour répondre à une forte demande que les cardiologues ne sont pas en mesure d'encadrer du fait de leur nombre limité.

ANNEXES

ANNEXE1 : Protocole de titration

Protocole de Titration du BISOPROLOL sous réserves d'une bonne tolérance (e.g)		référence
Initié à 1,25 mg , 1 cp/jr le matin pendant 1 semaine Puis passer à 2,5mg/jr le matin pendant 1 semaine Puis 3,75 mg/jr , la matin pendant 1 semaine Puis 5mg/jr pendant 2 semaines Puis 7,5mg/jr pendant 2 semaines Puis 10mg/jr = traitement d'entretien (posologie cible)	Cp à prendre le matin avant, pendant ou après le petit déjeuner	HAS. Guide du parcours de soins de l'insuffisance cardiaque [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_ic_web.pdf

EFFETS INDESIRABLES par ordre de fréquence										
1. Fatigue			2. Dysfonction érectile			3. Bronchospasme			4. Sécheresse des muqueuses	
5. Sensation de froid - engourdissement des extrémités					6. Céphalée			7. Troubles digestifs		
AGGRAVATION CLINIQUE										
Majoration de la dyspnée				Majoration des œdèmes					Prise de poids >2kgs en qq jours	
TITRATION										
Date de sortie H		Poso de sortie H		TOLERANCE TENSIONNELLE				Fc repos	POIDS	EI
				PAS >90mmHg en orthostatisme		Sans manifestation d’hTAO		Objectif entre 50 et 60 bpm		reporter le n°
						Vertige	Lipothymie			
J+7		+...mg		PAS						
J+7		+...mg		PAS						
J+14		+...mg		PAS						
J+14		+...mg		PAS						
Titration terminée le :				A dose pleine :			A dose max tolérée :			

Conduite à tenir en cas d'hypotension artérielle chez l'insuffisant cardiaque	
Seule une hypotension SYMPTOMATIQUE justifie une adaptation thérapeutique : en cas de vertige, voile noir ou lipothymie, il convient : réduire ou arrêter les VASODILATATEURS associés - Dérivés nitrés - Inhibiteur Ca dihydropyridine (Amlodipine) - alpha bloquant notamment à visée prostatique réduire les diurétiques de l'anse <u>SSI pas de RHS</u> (mais ne pas arrêter) Réévaluation à J7 ou à 48h chez le sujet âgé > 75 ans - si hypotension symptomatique persistante prendre un avis cardio sinon reprendre la titration des BB ou maintenir à pleine dose	Une PAS < 90 mmHg SANS retentissement clinique ne justifie PAS de modification thérapeutique mais simplement une réévaluation à J7 ou à 48h chez le sujet âgé > 75 ans si la PAS est > 90 mmHg OU < 90 mmHg sans manifestation clinique reprendre la titration des bêtabloquant ou maintenir à pleine dose
Références : HAS, SFC. Conduite à tenir en cas d'hypotension artérielle chez l'insuffisant cardiaque [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Memo_hypotension.pdf	

ANNEXE2 : Feuille d'autosurveillance

Chaque jour, vous devez prendre le temps de comparer votre état de santé à celui de la veille.

Utiliser le tableau pour noter votre poids, tension artérielle (TA) et fréquence cardiaque (Fc) de repos et vos symptômes.

Il est impératif de vous peser dans des conditions reproductibles c'est-à-dire ;

- le matin à **jeun**, **après avoir uriné** et sur le même pèse-personne

Prendre votre TA et la Fc selon les principes de l'**AUTOMESURE TENSIONNELLE**

- Prenez la mesure le matin avant le petit déjeuner et avant la prise des médicaments
- Installer l'appareil sur une table puis **asseyez-vous**
- Restez au **repos** au moins pendant **5 min**
- Dégager le bras NON dominant de tout vêtement
- Enfiler le brassard puis ajuster, le tuyau doit être dirigé vers la main
- Posez l'avant-bras sur la table avec **paume de main vers le haut**, sans serrer le poing
- Pendant la mesure ne bouger pas et rester détendu

Pour quantifier la fatigue		Pour quantifier la dyspnée		Pour quantifier les œdèmes	
Ø	Si pas de fatigue	Ø	Si pas de gêne respiratoire	Ø	Si pas d'œdème
+	Si fatigue légère	+	Si gêne pour efforts inhabituels	+	Si œdèmes des chevilles
++	Si fatigue modérée	++	Si gêne pour les actes de la vie courante	++	Si œdèmes des mollets
+++	Si fatigue intense	+++	Si essoufflement au repos	+++	Si œdèmes de la jambe

MOIS	Mesure	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim
Semaine Du Au	Poids en Kgs							
	TA en mmHg							
	Fc repos en bpm							
	Fatigue							
	Dyspnée							
	Œdèmes							
	Temps d'exercice en min							
	Evènement intercurrent							

Il est important de remplir correctement cette feuille d'AUTOSURVEILLANCE afin d'aider votre médecin à suivre l'évolution et le niveau de contrôle de votre insuffisance cardiaque.

En cas de difficulté, faite remplir la feuille avec l'aide d'une infirmière.

N'hésitez pas à photocopier cette feuille pour poursuivre votre auto surveillance d'une semaine à l'autre.

ANNEXE3 : ordonnance IDE pour suivi ambulatoire

Faire pratiquer par IDE à domicile, 1ère visite dans les 7 jours qui suivent la sortie d'hospitalisation puis passage 1 fois / semaine pdt 2 mois

Surveillance clinique à consigner sur feuille de suivi

- Poids
- PA
- Fc de repos
- signes annonciateurs d'une décompensation

Ecarter signe d'alerte et contacter médecin traitant si

- prise de > 2kg en quelques jours
- PAS < 90 mmHg en orthostatisme ou hypotension symptomatique (vertige, voile noir, lipothymie)
- Fc de repos < 50 bpm ou > 120 ou pouls irrégulier
- apparition ou aggravation d'un essoufflement ou d'une toux
- apparition ou aggravation d'œdèmes des membres inférieurs

Vérifier

- Le respect des règles hygiéno-diététiques et le maintien d'une activité physique adaptée
- L'observance et la gestion du traitement
- L'autonomisation et l'implication dans l'auto-surveillance (aide au remplissage de la feuille de suivi)

BIBLIOGRAPHIE

1. Laflamme D. Précis de cardiologie Cardiomedik. 2015.
2. Haïat R, Leroy G. Recommandations et prescriptions en cardiologie. Paris: Éditions Frison-Roche; 2015.
3. HAS. Guide du parcours de soins de l'insuffisance cardiaque [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_ic_web.pdf
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 14 juill 2016;37(27):2129-200.
5. InVS. Maladies cardio-neuro-vasculaires: l'insuffisance cardiaque [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/L-insuffisance-cardiaque>
6. Assurance maladie. Statistique de l'insuffisance cardiaque [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/points-de-repere/n-38-insuffisance-cardiaque.php>
7. Boustani F, Acar J. L'essentiel en cardiologie. 2017.
8. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide-Guided Therapy to Improve Outcome in Heart Failure. J Am Coll Cardiol. avr 2007;49(16):1733-9.
9. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. JAMA. 3 juill 2013;310(1):66-74.
10. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, et al. BNP-Guided vs Symptom-Guided Heart Failure Therapy: The Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) Randomized Trial. JAMA. 28 janv 2009;301(4):383.
11. Cournot M, Mourre F, Castel F, Ferrières J, Destrac S. Optimization of the use of B-type natriuretic peptide levels for risk stratification at discharge in elderly patients with decompensated heart failure. Am Heart J. juin 2008;155(6):986-91.
12. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet Lond Engl. 11 sept 2010;376(9744):875-85.
13. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 11 sept 2014;371(11):993-1004.
14. Coats AJS. Omapatrilat--the story of Overture and Octave. Int J Cardiol. nov 2002;86(1):1-4.
15. Yancy CW, Krum H, Massie BM, Silver MA, Stevenson LW, Cheng M, et al. The Second Follow-up Serial Infusions of Nesiritide (FUSION II) trial for advanced heart failure: study rationale and design. Am Heart J. avr 2007;153(4):478-84.
16. Pleister AP, Baliga RR, Haas GJ. Acute study of clinical effectiveness of nesiritide in decompensated heart failure: nesiritide redux. Curr Heart Fail Rep. sept 2011;8(3):226-32.
17. Cavalcante JL, Khan S, Gheorghiade M. EVEREST study: Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan. Expert Rev Cardiovasc Ther. nov 2008;6(10):1331-8.

18. Garg R1, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. 1995; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7654275>
19. The Consensus Trial Study Group*. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 4 juin 1987;316(23):1429-35.
20. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* août 1991;325(5):293-302.
21. Effect of Enalapril on Mortality and the Development of Heart Failure in Asymptomatic Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions. *N Engl J Med.* 3 sept 1992;327(10):685-91.
22. Cohn JN. Vasodilators in heart failure. Conclusions from V-HeFT II and rationale for V-HeFT III. *Drugs.* 1994;47 Suppl 4:47-57; discussion 57-58.
23. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of Vasodilator Therapy on Mortality in Chronic Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 12 juin 1986;314(24):1547-52.
24. Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, Cohn JN. Lesser Response to Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor Therapy in Black as Compared with White Patients with Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med.* 3 mai 2001;344(18):1351-7.
25. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction: Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med.* 3 sept 1992;327(10):669-77.
26. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet Lond Engl.* 2 oct 1993;342(8875):821-8.
27. The TRAndolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study: rationale, design, and baseline characteristics of the screened population. The Trace Study Group. *Am J Cardiol.* 7 avr 1994;73(10):44C-50C.
28. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet Lond Engl.* 7 mai 1994;343(8906):1115-22.
29. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet Lond Engl.* 18 mars 1995;345(8951):669-85.
30. Borghi C, Cicero AFG, Ambrosioni E. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE Study. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(3):665-71.
31. Sculpher MJ, Poole L, Cleland J, Drummond M, Armstrong PW, Horowitz JD, et al. Low doses vs. high doses of the angiotensin converting-enzyme inhibitor lisinopril in chronic heart failure: a cost-effectiveness analysis based on the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) study. The ATLAS Study Group. *Eur J Heart Fail.* déc 2000;2(4):447-54.
32. Professeur J-P BASSAND, Dr M-F SERONDE. Traitement de l'insuffisance cardiaque [Internet]. 2001. Disponible sur: <http://www.besancon-cardio.org/cours/25-trait-insu-cardiak.php>
33. Pr J-P BASSAND DM-FS. Traitement de l'insuffisance cardiaque [Internet]. sept2001. Disponible sur: <http://www.besancon-cardio.org/cours/25-trait-insu-cardiak.php>

34. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med.* 31 mai 2001;344(22):1651-8.
35. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *N Engl J Med.* 23 mai 1996;334(21):1349-55.
36. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 5 mai 2001;357(9266):1385-90.
37. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation.* oct 1994;90(4):1765-73.
38. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2 janv 1999;353(9146):9-13.
39. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet Lond Engl.* 12 juin 1999;353(9169):2001-7.
40. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* févr 2005;26(3):215-25.
41. Site du collège National de pharmacologie médicale. Bétabloquants [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-bloquants>
42. VIDAL. Hémifumarate de bisoprolol [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/6519/bisoprolol/>
43. HAS, SFC. Traitement par BB [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Memo_traitement_BB.pdf
44. Dr KEMULA. médicaments inducteurs de psoriasis. janv 2012;Cahier 1(212). Disponible sur: <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2012/01/Kemula.pdf>
45. CRAT. utilisation des bétabloquants pendant la grossesse et l'allaitement [Internet]. centre de référence sur les agents tératogènes; 2017. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=741
46. VIDAL 2016. Hémifumarate de bisoprolol [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/6519/bisoprolol/>
47. HAS S. Traitement par bétabloquants [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Memo_traitement_BB.pdf
50. Haïat R, Leroy G. Recommandations et prescriptions en cardiologie. Paris: Éditions Frison-Roche; 2015.
51. A Trial of the Beta-Blocker Bucindolol in Patients with Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med.* 31 mai 2001;344(22):1659-67.
52. Sallach JA, Goldstein S. Use of beta-blockers in congestive heart failure. *Ann Med.* 2003;35(4):259-66.
53. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 5 juill 2003;362(9377):7-13.
54. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med.* 6 janv 2011;364(1):11-21.

55. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2 sept 1999;341(10):709-17.
56. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 3 avr 2003;348(14):1309-21.
57. VIDAL 2017. VIDAL-ENTRESTO [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/entresto-164459.htm>
58. Cohn JN, Tognoni G. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 6 déc 2001;345(23):1667-75.
59. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet Lond Engl*. 6 mai 2000;355(9215):1582-7.
60. Dickstein K, Kjekshtus J, OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet Lond Engl*. 7 sept 2002;360(9335):752-60.
61. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet Lond Engl*. 6 sept 2003;362(9386):767-71.
62. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet Lond Engl*. 6 sept 2003;362(9386):772-6.
63. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet Lond Engl*. 6 sept 2003;362(9386):777-81.
64. Velazquez EJ, Pfeffer MA, McMurray JV, Maggioni AP, Rouleau JL, Van de Werf F, et al. VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial: baseline characteristics in context. *Eur J Heart Fail*. août 2003;5(4):537-44.
65. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 4 déc 2008;359(23):2456-67.
66. Pfeffer MA, McMurray J, Leizorovicz A, Maggioni AP, Rouleau JL, Van De Werf F, et al. Valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT): rationale and design. *Am Heart J*. nov 2000;140(5):727-50.
67. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. sept 2008;372(9641):807-16.
68. Tardif J-C, O'Meara E, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J*. oct 2011;32(20):2507-15.
69. Ekman I, Chassany O, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J*. oct 2011;32(19):2395-404.

70. Mme P. MAILLÈRE, Pharmacien Responsable, Les Laboratoires SERVIER. Lettre aux professionnels de Santé PROCORALAN® (ivabradine) : nouvelles contre-indication et recommandations pour minimiser le risque de survenue d'événements cardiovasculaires et de bradycardie sévère. 2014.
71. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J*. févr 1994;71(2):146-50.
72. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. Diuretics and Risk of Arrhythmic Death in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 21 sept 1999;100(12):1311-5.
73. Kulbertus H. [Study of the month. The RALES study (randomized aldactone evaluation study)]. *Rev Med Liege*. sept 1999;54(9):770-2.
74. VIDAL. Furosémide RCP fev 2006.
75. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 20 févr 1997;336(8):525-33.
76. Adams KF, Gheorghiade M, Uretsky BF, Patterson JH, Schwartz TA, Young JB. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 20 mars 2002;39(6):946-53.
77. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol*. févr 1999;33(2):304-10.
78. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al. Effect of Amlodipine on Morbidity and Mortality in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 10 oct 1996;335(15):1107-14.
79. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation*. 5 août 1997;96(3):856-63.
80. Thackray S, Witte K, Clark AL, Cleland JG. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALL-HAT. *Eur J Heart Fail*. juin 2000;2(2):209-12.
81. Franciosa JA, Taylor AL, Cohn JN, Yancy CW, Ziesche S, Olukotun A, et al. African-American Heart Failure Trial (A-HeFT): rationale, design, and methodology. *J Card Fail*. juin 2002;8(3):128-35.
82. Cohen Solal A, Leurs I, Assyag P, Beauvais F, Clerson P, Contre C, et al. Optimization of heart FailUre medical Treatment after hospital discharge according to left ventricUlaR Ejection fraction: the FUTURe survey. *Arch Cardiovasc Dis*. juill 2012;105(6-7):355-65.
83. Fiuzat M, Wojdyla D, Pina I, Adams K, Whellan D, O'Connor CM. Heart Rate or Beta-Blocker Dose? Association With Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients With Systolic Dysfunction: Results From the HF-ACTION Trial. *JACC Heart Fail*. févr 2016;4(2):109-15.
84. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 8 avr 2009;301(14):1439.
85. Jean-François BOULARD CX. Difficultés rencontrées dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque en médecine générale à propos d'une enquête réalisée auprès de cinquante praticiens. [thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine]. paris XII; 2008.
86. HAS. Comment organiser la sortie des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque? [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/fpc_i_ns_cardiaque_web.pdf

87. D'Onofrio A, Palmisano P, Rapacciuolo A, Ammendola E, Calò L, Ruocco A, et al. Effectiveness of a management program for outpatient clinic or remote titration of beta-blockers in CRT patients: The RESTORE study. *Int J Cardiol.* 1 juin 2017;236:290-5.
88. Driscoll A, Currey J, Tonkin AM. Nurse-Led Titration of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, β -Adrenergic Blocking Agents, and Angiotensin Receptor Blockers in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 1 oct 2016;1(7):842-3.
89. Hickey A, Suna J, Marquart L, Denaro C, Javorsky G, Munns A, et al. Improving medication titration in heart failure by embedding a structured medication titration plan. *Int J Cardiol.* 1 déc 2016;224:99-106.
90. Cédric Rat et al. Encadrement régimentaire des recherches en médecine générale. sept 2017;(135):327-34.
91. HAS S. Conduite à tenir en cas de signes d'aggravation [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Memo_Signes_aggravation.pdf
92. HAS S. Conduite à tenir en cas d'hypotension artérielle chez l'insuffisant cardiaque; [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Memo_hypotension.pdf

RESUME

CONTEXTE: Longtemps contre-indiqués dans l'insuffisance cardiaque, les bêtabloquants sont désormais indiqués pour toute IC à fraction d'éjection altérée définie par une FE < 40% dès le stade NYHA II. L'importance des doses optimales a été mise en évidence par des études récentes qui ont suggéré que la titration des doses de β -bloquant pouvait donner un plus grand bénéfice sur la mortalité que le contrôle de la fréquence cardiaque chez ces patients. Or les difficultés de titration des bêtabloquants en soins primaires sont connues depuis les années 90 et les études récentes semblent conclure à un frein thérapeutique aux lourdes conséquences en terme de soins et de coût en santé publique. Le même constat s'applique aux patients réunionnais qui pour beaucoup d'entre eux sont sous traités et ne bénéficient pas des avantages du blocage du système adrénergique sur le long terme. Différentes équipes ont mis en place des programmes de suivi ambulatoire visant à optimiser cette titration. Nous avons décidé de tester la pertinence d'une aide à la titration en soins primaires en intégrant un protocole destiné aux médecins traitants dans le courrier de sortie de patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection altérée sortis d'hospitalisation sous faible dose de bêtabloquants.

METHODES et RESULTATS: 64 patients sortis avec protocole de titration ont été suivis en ambulatoire de manière prospective de octobre 2016 à juin 2017 et comparés à une population de référence sortie sans protocole. Les patients ont été contactés par téléphone à 1 mois, 2 mois et 3 mois. Si la majorité des patients, quelle que soit le groupe n'atteint pas la dose optimale au terme des 3 mois de suivi, il a tout de même été mis en évidence une différence significative entre les doses du 1er et du 3ème mois entre les 2 groupes avec $p < 0.0001$ témoignant d'un impact positif du protocole sur la titration des bêtabloquants en ambulatoire. La moyenne d'incrémentation à 3 mois est de l'ordre de + 0,40 mg dans le groupe témoin versus + 1,57 mg dans le groupe d'intervention sorti avec protocole de titration. Parmi les patients ayant bénéficié d'une incrémentation > 50%, il y a eu une amélioration significative du stade NYHA. En revanche, la symptomatologie fonctionnelle n'a pas été significativement modifiée chez les patients dont l'incrémentation est < 25%.

CONCLUSION: A l'issue des 3 mois de suivi, il s'avère que l'application du protocole a permis de réduire le nombre de patients non titrés. Cependant le nombre de patients arrivant à dose optimale reste très insuffisant. La mise en place du programme PRADO insuffisance cardiaque à la Réunion est de bon augure mais celui-ci n'est pas pour fonction directe d'optimiser le traitement cardioprotecteur. L'île de la Réunion a besoin de d'avantage de professionnels de santé formés à cette pratique pour répondre à une forte demande que les cardiologues ne sont pas en mesure d'encadrer du fait de leur nombre limité.