



**HAL**  
open science

## Entresto® et insuffisance cardiaque

Mohammed Fakrach

► **To cite this version:**

Mohammed Fakrach. Entresto® et insuffisance cardiaque. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02015518

**HAL Id: dumas-02015518**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02015518>**

Submitted on 12 Feb 2019

**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.

**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
FACULTE DE PHARMACIE**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 16/02/2018

Par

**FAKRACH Mohammed**

Né le 27/11/84

**ENTRESTO<sup>®</sup> ET INSUFFISANCE  
CARDIAQUE**

Jury

Présidente : **Mme SIX Isabelle**, Maître de conférences HDR

Membres : **Mr AIT EL MOUDEN Younes**, Pharmacien diplômé d'Etat  
**Mr. COLIN Emilien**, Pharmacien diplômé d'Etat

Directeur de thèse : **M. MAIRESSE Gilles**, Maître de conférences

Thèse n°

# Remerciements

J'adresse ma gratitude et mes chaleureux remerciements:

**À Mme SIX Isabelle**

Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse.

**À Mr MAIRESSE Gilles**

Pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour sa disponibilité, pour ses conseils avisés.

**À Mr AIT EL MOUDEN Younes**

Pour son soutien, son amitié et pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

**À Mr COLIN Emilien**

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury, malgré le court délai de notification de la date de soutenance.

**À Mes parents et ma famille**

Pour leur amour, leur soutien sans faille et leur bienveillance, sans eux je ne serais pas grand-chose.

**À mon épouse**

Pour sa patience, son soutien inconditionnel et son amour

**À Mr BOUHARATI Oussama**

Pour m'avoir remplacé au travail, rendant possible l'avancement de cette thèse. Je l'en remercie

**À mes collègues**

Pour leur soutien tout au long de ces derniers mois.

**À ma tante SAMY Khadija**

Pour son soutien durant les moments difficiles qui ont jalonné mon parcours universitaire. un grand merci

**À Mr LOUATI Hassane**

Pour son soutien, ses encouragements et surtout pour m'avoir poussé à m'occuper de cette thèse. Merci patron !

**À Mr Notredame Philippe**

Pour son amitié tout au long de ses longues années d'études, courage fifi plus qu'une marche à franchir avant de devenir pharmacien !

# Sommaire

## 1<sup>ère</sup> PARTIE « L'IC : RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE ET TRAITEMENTS »

1	Physiologie et anatomie cardiaque.....	12
1.1	Localisation du cœur .....	12
1.2	Anatomie.....	13
1.3	Fonctionnement de la pompe cardiaque .....	14
1.4	Le débit cardiaque.....	15
1.5	Loi de Franck Starling et déterminants du DC .....	15
2	L'IC.....	17
2.1	Petite histoire de l'IC .....	17
2.2	Epidémiologie .....	18
2.3	Définition .....	18
2.3.1	L'IC à FEVG préservée .....	19
2.3.2	L'IC à FEVG altérée.....	20
2.3.3	L'IC à FEVG intermédiaire dite modérément altérée .....	20
2.4	Étiologies.....	20
2.5	Symptômes.....	21
2.6	Diagnostic.....	23
2.7	Le remodelage cardiaque et mécanismes adaptatifs .....	24
2.7.1	Généralités .....	24
2.7.2	Les facteurs mécaniques contribuant au remodelage cardiaque : .....	25
2.7.3	Principaux mécanismes adaptatifs neurohormonaux .....	25
2.7.3.1	Systèmes neuro-hormonaux vasoconstricteurs .....	25
2.7.3.1.1	Le système nerveux sympathique (SNC) .....	25
2.7.3.1.2	Le système rénine angiotensine aldostérone .....	26
2.7.3.1.3	Système arginine vasopressine .....	28
2.7.3.1.4	Les endothélines .....	28

2.7.3.2	Substances vasodilatatrices .....	29
2.7.3.2.1	Les peptides natriurétiques .....	29
2.7.3.2.2	Les prostaglandines .....	31
2.7.3.2.3	Le monoxyde d'azote (NO) .....	31
2.7.4	Bilan de l'activation neuro-hormonal dans l'IC .....	31
2.8	Traitements médicamenteux et non médicamenteux de l'IC chronique.....	33
2.8.1	Traitements non médicamenteux de l'IC.....	33
2.8.1.1	Les traitements électriques et chirurgicaux de l'IC .....	34
2.8.1.1.1	DAI .....	34
2.8.1.1.2	La resynchronisation cardiaque .....	34
2.8.1.1.3	La greffe cardiaque .....	35
2.8.1.2	Réadaptation cardiaque .....	35
2.8.1.3	Le réentrainement physique .....	35
2.8.1.4	L'éducation thérapeutique du patient (ETP) atteint d'IC chronique .....	36
2.8.2	Les principaux traitements médicamenteux de l'IC chronique.....	39
2.8.2.1	Généralités .....	39
2.8.2.2	Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) .....	39
2.8.2.3	Les bêtabloquants .....	41
2.8.2.4	Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) .....	42
2.8.2.5	Antagonistes des récepteurs minéralo-corticoïdes (ARM) .....	43
2.8.2.6	Les diurétiques .....	44
2.8.2.7	L'ivabradine:.....	45
2.8.2.8	La digoxine .....	45
1	Aspects non cliniques .....	49
1.1	Présentation du médicament .....	49
1.2	Composition qualitative et quantitative .....	49
1.3	Indications .....	50
1.4	Posologie .....	51
2	PHARMACOLOGIE .....	51

2.1	Propriétés pharmacocinétiques .....	51
2.1.1	Absorption .....	51
2.1.2	Distribution .....	52
2.1.3	Métabolisme .....	52
2.1.4	Elimination .....	52
2.2	Variabilité de la réponse pharmacocinétique et ajustement des doses .....	53
2.2.1	Sexe et âge.....	53
2.2.2	Insuffisance rénale .....	53
2.2.3	Insuffisance hépatique .....	53
2.3	Propriétés pharmacodynamiques .....	53
3	ASPECTS CLINIQUES .....	55
3.1	Données issues du développement préclinique .....	55
3.1.1	Pharmacologie préclinique .....	55
3.1.2	Toxicologie préclinique .....	55
3.1.2.1	Etudes de toxicité aiguë .....	55
3.1.2.2	Etudes de toxicité chronique ou à dose répétée .....	56
3.1.2.2.1	La reprotoxicité.....	56
3.1.2.2.2	Effets sur la fonction rénale.....	56
3.1.2.2.3	Effets sur les fonctions cognitives .....	56
3.1.2.2.4	Toxicité gastrique .....	56
3.1.2.2.5	Etudes de Génotoxicité et de carcino-génotoxicité .....	57
3.2	Etudes cliniques de phase I .....	57
3.3	Etudes cliniques de phase II .....	58
3.3.1	Etude de phase IIa : PARAMOUNT-HF .....	59
3.3.1.1	Protocole de l'étude:.....	59
3.3.1.2	Résultats.....	60
3.3.2	Etudes de phase IIb : TITRATION ou Etude CLCZ696B2228 .....	60
3.3.2.1	Protocole de l'étude .....	60
3.3.2.2	Résultats :.....	62
3.3.2.3	Conclusion : .....	62
3.4	Etude clinique de phase III (PARADIGM-HF) .....	62

3.4.1	Protocole de l'étude .....	63
3.4.1.1	Recrutement des patients .....	63
3.4.1.2	Interventions .....	63
3.4.1.3	Objectifs de l'étude.....	65
3.4.1.4	Résultats.....	65
3.4.1.5	Limitations de l'étude PARADIGM-HF et balance Bénéfice/ Risque du LCZ696 .....	70
3.5	Plan de gestion des risques (PGR) : .....	72
3.5.1	Les risques importants identifiés .....	73
3.5.2	Les risques importants potentiels associés à Entresto® .....	74
3.5.2.1	Hépatotoxicité .....	74
3.5.2.2	Interactions médicamenteuses avec les statines.....	75
3.5.2.3	Toxicité néonatale ou infantile lors de l'exposition durant l'allaitement .....	75
3.5.2.4	Atteinte cognitive.....	75
3.5.3	Informations manquantes .....	75
3.5.3.1	Population pédiatrique .....	75
3.5.3.2	Patients ayant une insuffisance rénale sévère .....	75
3.5.3.3	Utilisation chez les patients insuffisants cardiaques naïfs aux traitements par IEC/ARA II. ....	76
3.5.3.4	Patients ayant une insuffisance hépatique sévère .....	76
3.5.4	Plan de développement Post-AMM.....	76
3.6	Place d'Entresto® dans la stratégie thérapeutique de l'IC .....	79
3.7	Quelques molécules innovatrices en cours d'étude dans le traitement de l'IC .....	81
4	Conclusion .....	83

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Classification de la New York Heart Association .....	22
Tableau 2: Signes et symptômes de l'IC .....	24
Tableau 3: effets de l'angiotensine II et de l'aldostérone. ....	27
Tableau 4: Principaux mécanismes compensatoires dans l'IC .....	32
Tableau 5: Référentiel d'éducation pour les patients insuffisants cardiaques .....	38
Tableau 6: Doses d'IEC recommandées dans l'IC par l'ESC 2016 .....	40
Tableau 7: Doses des bêtabloquants recommandées dans l'IC par l'ESC 2016 .....	42
Tableau 8 : Doses des ARA II recommandées dans l'IC par l'ESC 2016 .....	43
Tableau 9: Doses recommandées des ARMs dans l'IC par l'ESC 2016 .....	44
Tableau 10: Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude PARADIGM-HF .....	67
Tableau 11: Résultats des critères de jugement primaires et secondaires de l'étude PARADIGM-HF .....	68
Tableau 12: Principaux effets indésirables notés lors de la phase de randomisation .....	69
Tableau 13: Principaux risques de survenue d'effets indésirables liés à Entresto® .....	74
Tableau 14: Etudes faisant partie du PGR, ainsi que celles commencés par le laboratoire avant la mise en place du PGR. ....	78
Tableau 15: Classe de recommandations ESC 2016 .....	80
Tableau 16: Niveaux de preuves ESC 2016 .....	80

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Schéma simplifié de l'appareil circulatoire .....	12
Figure 2: Position du cœur et des vaisseaux sanguins associés au niveau de la cage thoracique .....	13
Figure 3: schéma des trois tuniques du cœur.....	14
Figure 4: courbe représentant la relation entre précharge et volume d'éjection systolique. ....	16
Figure 5: Activation du SNC dans l'IC .....	26
Figure 6: Effets physiologiques du SRAA .....	27
Figure 7: rôle physiologique des peptides natriurétiques .....	30
Figure 8: Les différents récepteurs aux NPs et leur rôle .....	31
Figure 9: Activation neuro-hormonale dans l'IC .....	33
Figure 10: Niveaux de blocage du SRAA .....	40
Figure 11: Schéma bidimensionnel du complexe sodium hydraté de sacubitril et de valsartan .....	50
Figure 12: Représentation schématique du mécanisme d'action de l'Entresto® sur le système des NPs et le SRAA .....	54
Figure 13: Schéma récapitulatif du protocole de l'étude TITRATION .....	61
Figure 14: Représentation schématique de l'étude PARADIGM-HF .....	65



## **INDEX DES ABREVIATIONS :**

<b>AINS</b>	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ANP</b>	Peptide natriurétique atrial
<b>ARAII</b>	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
<b>ARNI</b>	Angiotensin Receptor/ Neprilysin Inhibitor
<b>ASMR</b>	Amélioration du service médical rendu
<b>ATU</b>	Autorisation temporaire d'utilisation
<b>ATUc</b>	Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte
<b>AVP</b>	Arginine vasopressine
<b>BNP</b>	Brain natriuretic peptide
<b>BPM</b>	Battement par minute
<b>CD</b>	Cardiomyopathies dilatées
<b>CHMP</b>	Committee for medicinal products for human Use
<b>CNP</b>	Peptide natriurétique de type c
<b>DAI</b>	Défibrillateurs automatiques implantables
<b>DFG</b>	Débit de filtration glomérulaire
<b>ECG</b>	Electrocardiogramme
<b>EMA</b>	European medicines agency
<b>ESC</b>	European society of cardiology
<b>ETP</b>	Education thérapeutique du patient
<b>FC</b>	Fréquence cardiaque
<b>FDA</b>	Food and drug administration
<b>FEVG</b>	Fraction d'éjection ventriculaire gauche

<b>FV</b>	Fibrillation ventriculaire
<b>GCs</b>	Guanylate cyclase soluble
<b>GMPc</b>	Guanosine monophosphate cyclique
<b>HAS</b>	Haute autorité de santé
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IC</b>	Insuffisance cardiaque
<b>IEC</b>	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
<b>IR</b>	Insuffisance rénale
<b>MSC</b>	Mort subite cardiaque
<b>NEPi</b>	Inhibiteur de la néprilysine
<b>NO</b>	Monoxyde d'azote
<b>NPs</b>	Peptides natriurétiques
<b>NYHA</b>	New york heart association
<b>PGR</b>	Plan de gestion des risques
<b>RCP</b>	Résumé des caractéristiques du produit
<b>SNS</b>	Système nerveux sympathique
<b>SRAA</b>	Système rénine angiotensine aldostérone
<b>VD</b>	Ventricule droit
<b>VG</b>	Ventricule gauche

# Introduction

L'insuffisance cardiaque (IC) est une pathologie grave et évolutive qui affecte surtout les patients âgés. Elle possède un impact très important sur la qualité de vie des patients qui en sont atteints ainsi que sur leur entourage. Elle possède un pronostic sombre, la moitié des patients décèdent dans les 5 années suivant l'apparition des premiers symptômes.

Devant le défi médical que représente l'IC, il y a un défi économique à relever au vu de l'augmentation de l'incidence de cette affection, dû d'une part au vieillissement de la population, et d'autre part, à l'amélioration de la prise en charge des pathologies cardiovasculaires.

Depuis les années 90 qui ont couronné les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les bêtabloquants comme traitements de référence de l'IC, la communauté scientifique n'a cessé d'œuvrer pour trouver des thérapeutiques efficaces. Des efforts qui ont été jalonnés de succès, comme par exemple les traitements électriques (défibrillateurs automatiques implantables (DAI), resynchronisation cardiaque) et parsemés d'échecs: nesiritide, tolvaptan, bosenton etc...

L'apparition du premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique, l'inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine LCZ696, suscite beaucoup d'espoirs, tant les résultats des études cliniques sont prometteurs. Mais est-ce vraiment une révolution dans le traitement de l'IC?

Nous allons, durant cette thèse, essayer de répondre à cette question, en analysant les études menées avant la commercialisation du lcz696. Mais avant cela nous commencerons par un rappel succinct de la physiologie et de l'anatomie cardiaque, suivi par un rappel sur l'IC et ses traitements.

**1<sup>ère</sup> PARTIE :**

**L'IC :**

**RAPPEL**

**PHYSIOPATHOLOGIQUE**

**ET TRAITEMENTS**

# **1 Physiologie et anatomie cardiaque**

L'Appareil circulatoire est l'un des premiers à prendre forme lors de l'embryogenèse. Il prend rapidement sa fonction en alimentant les différents tissus embryonnaires en formation et en drainant les déchets vers la circulation sanguine maternelle [Figure 1]. Ceci témoigne de son importance et ce dès les premiers jours de la vie in utero. Il se compose de trois parties fondamentales : le cœur, les vaisseaux et le sang (1).

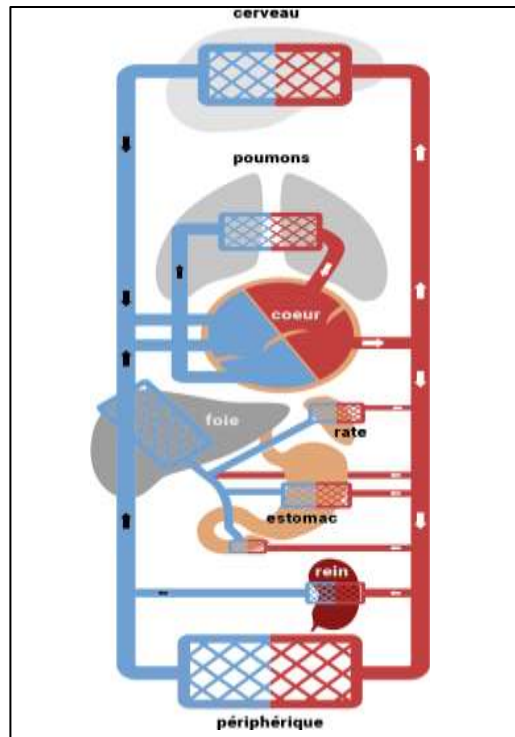


Figure 1: Schéma simplifié de l'appareil circulatoire.

Le cœur est un organe musculaire ayant une forme conique, de taille relativement modeste comparée à sa puissance. En effet, chez un homme adulte de 70 kg, il pèse environ 300 g et est capable de pomper 6 litres de sang par minute, à travers 100 000 km de vaisseaux sanguins environ et ce sans aucun répit (2) (3).

## **1.1 Localisation du cœur**

Le cœur se situe entre les deux poumons, dans la région thoracique que l'on appelle « médiastin » et plus précisément dans la région antéro-inférieure de celle-ci [Figure 2]. Il repose sur le diaphragme, structure musculo-tendineuse séparant la cavité thoracique et la cavité abdominale.

Le sternum se trouve en avant du cœur et la colonne vertébrale en arrière. C'est cette particularité qui est exploitée lors de la réanimation cardiaque. En effet, la compression manuelle rythmique

du cœur, situé entre deux structures osseuses rigides, permet en situation d'urgence d'envoyer du sang hors du cœur, mimant ainsi les battements cardiaques (4) (3) .

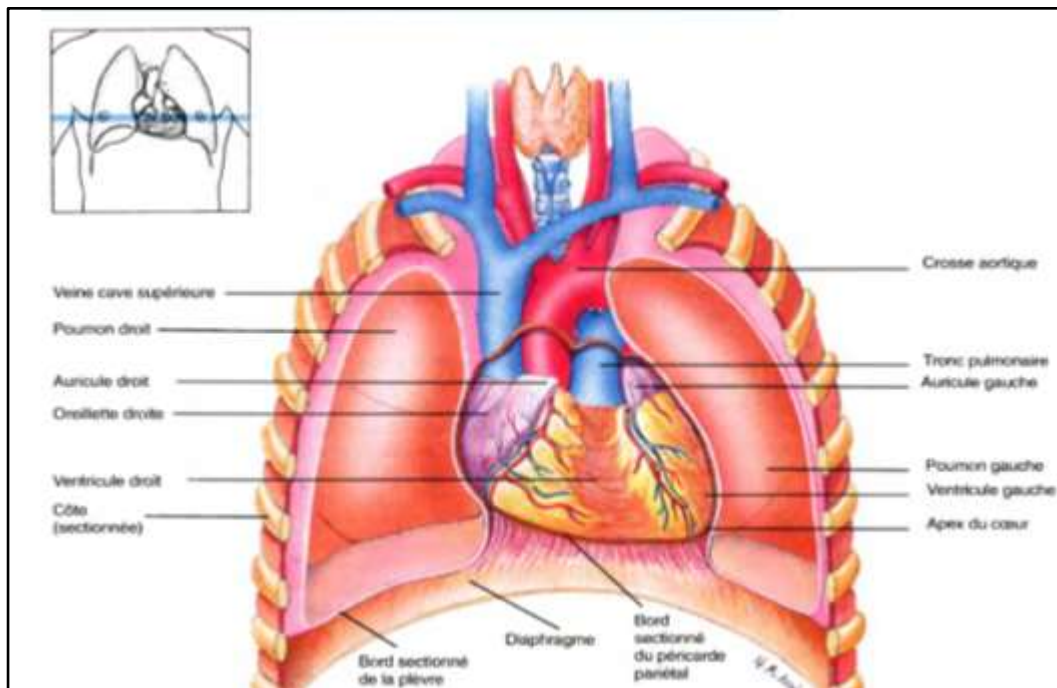


Figure 2: Position du cœur et des vaisseaux sanguins associés au niveau de la cage thoracique (2).

## 1.2 Anatomie

Le cœur est divisé en deux moitiés, normalement étanches, par une cloison appelée septum. Chaque moitié est composée d'un ventricule et d'un atrium (anciennement appelé oreillette) séparés dans chaque moitié par une valve : mitrale à gauche et tricuspide à droite (5). Le cœur se compose de trois tuniques. On retrouve de l'intérieur vers l'extérieur : l'endocarde, le myocarde et le péricarde. Ci-dessous une définition de chacune.

- l'endocarde est une fine membrane endothéliale. C'est la tunique qui tapisse l'intérieur du cœur ainsi que les valvules et qui est en continuité avec l'endothélium qui compose les gros vaisseaux attachés au cœur ;
- les cellules musculaires cardiaques forment le myocarde. Cette tunique est plus épaisse dans les endroits où la pression s'exerce le plus : le ventricule gauche (VG) est plus épais que le droit et les ventricules sont plus épais que les atriums (6) ;
- le péricarde est une des trois séreuses de l'organisme avec le péritoine et la plèvre. Une séreuse est une membrane avec deux feuilletts : un feuillet viscéral et un feuillet pariétal. Le premier tapisse directement l'organe alors que le deuxième est le plus éloigné de ce dernier. Un liquide se trouve entre les deux feuilletts. Le feuillet viscéral est appelé épiscarde alors que

le feuillet pariétal est appelé péricarde. Le liquide péricardique se situe entre ces deux feuillets. Le péricarde permet de faciliter les mouvements du cœur et joue un rôle de contention de ce dernier [Figure 3] (3).

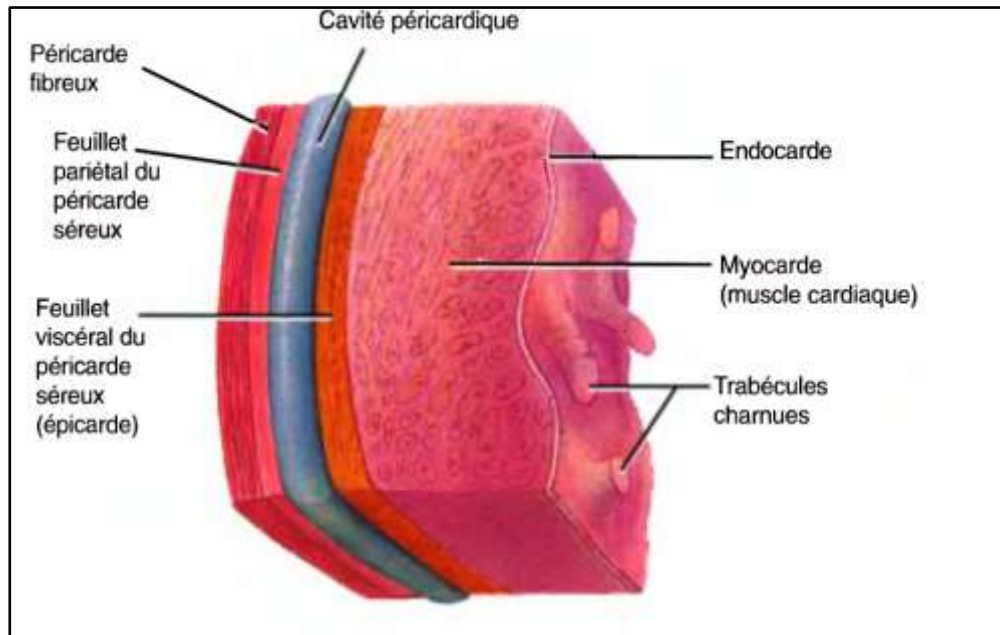


Figure 3: Schéma des trois tuniques du cœur(2).

### **1.3 Fonctionnement de la pompe cardiaque**

Le cœur se contracte de manière autonome grâce aux cellules myocardiques qui le composent. Cette contraction se faisant sous l'impulsion du nœud sinusal qui est une structure douée d'automatisme, dite auto-excitabile, qui se situe au niveau de l'atrium droit et qui impose le rythme cardiaque. Un cœur séparé de son corps continuera de battre grâce à cette faculté. En effet, le système nerveux et les hormones ne font que modifier la fréquence et la force de contraction et n'établissent en aucun cas leur rythme initial(2) (3).

Il se peut que d'autres régions que le nœud sinusal deviennent stimulateurs cardiaques, produisant des battements supplémentaires voire entraînant les battements du cœur. Ces régions sont appelées « foyers ectopiques ». Ces foyers ne fonctionnent en principe que de manière occasionnelle et sont favorisés par certains facteurs comme la caféine, la nicotine et l'hypoxie(2). Le cœur fonctionne comme une double pompe en série assurant la circulation du sang dans deux circuits distincts : la circulation pulmonaire (petite circulation) et la circulation systémique (grande circulation) [Figure 1](1).

- Circulation pulmonaire : le sang veineux pauvre en oxygène arrive au niveau de l'atrium droit via les deux veines caves (inférieure et supérieure), puis passe dans le ventricule droit (VD) qui se contracte et l'envoie aux poumons à travers les artères pulmonaires. Arrivé aux poumons, le sang est débarrassé du gaz carbonique et se charge en oxygène puis parvient à l'atrium gauche par les veines pulmonaires.
- Circulation systémique : le sang passe de l'atrium gauche au VG qui se contracte, propulsant ainsi le sang vers les organes et tissus du corps humain en empruntant l'aorte.

Il faut noter que le cycle cardiaque comprend deux phases :

- la première correspond à la contraction des atriums suivie de celle des ventricules appelée « systole ».
- la deuxième correspond au relâchement de ces derniers appelée « diastole ».

La quantité de sang que le cœur éjecte en une minute, est une valeur importante pour apprécier l'efficacité de la pompe cardiaque ; cette valeur correspond au débit cardiaque (DC).

#### **1.4 Le débit cardiaque**

Le DC correspond au produit du volume d'éjection systolique (VES), représentant le volume sanguin éjecté lors de la systole, par la fréquence cardiaque (FC).

$$DC = VES \times FC$$

Pour obtenir une augmentation du DC, il est nécessaire qu'il y ait soit une augmentation du VES soit une augmentation de la FC soit une augmentation des deux paramètres.

Intuitivement, nous pouvons le concevoir lors d'un effort physique important : le cœur bat plus vite et plus fort.

#### **1.5 Loi de Franck Starling et déterminants du DC**

Avant de démarrer ce paragraphe, nous allons tout d'abord nous attarder sur quelques définitions relatives à la physiologie cardiaque. Ces définitions seront utiles pour la compréhension de ce paragraphe.

- **Précharge** ou **volume télédiastolique** correspond au volume sanguin résiduel se trouvant dans le ventricule juste après la systole, le ventricule n'éjectant pas la totalité du volume sanguin le remplissant. La précharge dépend de la volémie et du tonus veineux.



- **Postcharge** : représente les forces de résistance s'opposant à l'éjection du sang lors de la systole, pour le VG il s'agit essentiellement de la pression systémique, pour le VD il s'agit surtout de la pression pulmonaire.
- **L'inotropisme** : désigne la capacité des cellules musculaires cardiaques à se contracter en réponse à un potentiel d'action.

L'expérience de Starling sur une préparation cœur-poumon de chien a permis de valider la conclusion des expériences de l'allemand Franck à savoir :

- Plus les cellules myocardiques s'étirent avant leur contraction, plus la force de celles-ci est grande et ce jusqu'à un certain point [Figure 4].
- L'étirement des cellules myocardiques dépend du volume télédiastolique ou précharge, qui est le premier paramètre déterminant le DC.
- Le deuxième paramètre est l'inotropisme intrinsèque myocardique indépendamment des conditions de charge.
- Le troisième paramètre est la postcharge.

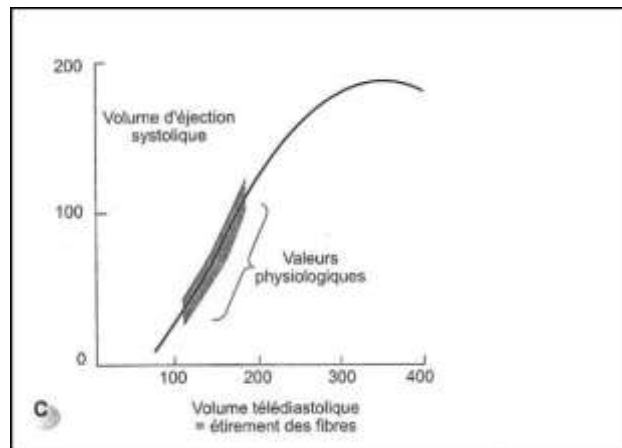


Figure 4: Courbe représentant la relation entre précharge et volume d'éjection systolique.

Le DC n'est pas un paramètre statique, il change au gré des besoins de l'organisme. Mais quand le cœur n'arrive plus à pomper une quantité suffisante de sang pour irriguer les organes et tissus : c'est l'IC.

## 2 L'IC

### 2.1 Petite histoire de l'IC (7,8)

Le cas le plus ancien connu d'IC a été découvert chez une momie, dont la tombe a été découverte en 1904 dans la vallée des reines en Egypte. La tombe appartenait à un dignitaire nommé Nébiri. Son corps momifié a été examiné par un pathologiste munichois du nom de Andreas NERLICH, qui a découvert un œdème pulmonaire probablement dû selon lui à une IC, car toutes les autres causes possibles ont été écartées (9).

Les descriptions de ce qui s'apparente à de l'IC sont retrouvées dans des textes grecs et romains. Cependant, les symptômes décrits dans ces textes comme l'œdème, la dyspnée ou l'anasarque<sup>i</sup> ne sont pas spécifiques à l'IC et peuvent être causés par d'autres pathologies.

La fonction contractile du cœur a été découverte par Hérophile et Erasistrate suite à leurs expériences et dissections humaines, bien qu'ils pensaient que les artères contenaient de l'air et que le sang était circonscrit aux veines. Même Galien, médecin grec ayant vécu au 2<sup>ème</sup> siècle n'a pas compris la fonction de pompe que le cœur effectue pensant que ce dernier était une source de chaleur pour le sang, qui était fabriqué selon lui dans le foie. La compréhension et la description de l'IC était impossible à appréhender pour l'époque, étant donné que la compréhension du rôle du cœur et son fonctionnement n'était pas maîtrisés. C'est en 1628, suite aux travaux de William Harvey, qui a clairement décrit la circulation sanguine, que les bases de la compréhension des anomalies hémodynamiques de l'IC ont été posées. Quelques années plus tard, une description d'une IC due à une tamponnade et à une sténose mitrale fût décrite. Au XVIIIème siècle, Lancisi, un médecin italien, a noté qu'une dilatation du ventricule était présente lors de régurgitations valvulaires, il a également émis l'hypothèse que la dilatation ventriculaire affaiblissait le cœur. Plusieurs scientifiques ont décrit l'existence de l'hypertrophie cardiaque, l'IC chronique et aiguë ainsi que le rôle des changements adaptatifs et mal adaptatifs menant à l'IC.

En 1918, Starling a publié « les lois du cœur », ouvrage dans lequel il a décrit ses expériences. Il en a conclu que l'augmentation de la précharge augmentait le DC, ce qui a laissé les scientifiques de l'époque perplexes. En effet la compréhension du rôle délétère à long terme de la dilatation ventriculaire couplé à son rôle bénéfique à court terme n'a été comprise que vers la fin du XXème siècle.

---

<sup>i</sup> Anasarque : œdèmes généralisés

Depuis les années 40-60 et l'apparition de la chirurgie et du cathétérisme cardiaques, la cardiologie a connu plusieurs découvertes et la compréhension des mécanismes physiologiques et pathologiques du cœur s'est de plus en plus précisée. L'IC est ainsi progressivement passée d'un modèle hémodynamique à un modèle neuro-hormonal dont les mécanismes seront détaillés plus loin.

## **2.2 Epidémiologie (10,11)**

Parmi les maladies cardiovasculaires, l'IC chronique est la troisième cause de décès. Sa prévalence est en constante augmentation dans les pays développés. Ceci est dû d'une part au vieillissement de la population et d'autre part à l'amélioration de la prise en charge des pathologies cardiovasculaires, dont la totalité peut évoluer vers l'IC.

Les données épidémiologiques sont peu nombreuses et peu précises. La prévalence de l'IC est probablement sous-estimée du fait de l'absence d'évaluation de la validité des bases médico-administratives (Programme de médicalisation des systèmes d'information, certificats de décès). À titre d'exemple, concernant les certificats de décès, le praticien peut citer comme cause de décès la pathologie qui a causé l'IC et non l'IC elle-même (12).

Cependant, un chiffre est souvent mis en avant dans les articles consultés et semble le plus proche de la réalité. C'est celui de la société européenne de cardiologie (ESC) qui estime la prévalence de l'IC en Europe entre 1 et 2% de la population adulte. L'incidence ayant tendance à augmenter avec l'âge, on estime que plus de 10 % des personnes de plus de 70 ans sont atteintes d'IC.

Bien que la mortalité soit en baisse depuis les années 2000, l'IC reste un problème de santé publique majeur avec un impact important sur le système de santé. Avec des hospitalisations fréquentes et prolongées ainsi qu'un taux de létalité qui dépasse celui de certains cancers (sein ou prostate), on estime que plus de 50% des patients atteints décèdent dans les 4 ans.

## **2.3 Définition (13)**

L'IC est une pathologie chronique produisant un ensemble de symptômes hétérogènes, avec des étiologies, des mécanismes physiopathologiques et des manifestations cliniques différentes, sa décompensation définit l'IC aiguë.

L'IC résulte de l'incapacité du cœur à garantir un débit sanguin suffisant aux besoins des organes et tissus et ce en l'absence d'hypovolémie (hémorragie ; déshydratation etc...). Une définition précise de l'IC reste difficile à établir puisqu'elle n'est pas une maladie à proprement parler mais

une défaillance d'un organe majeur, provoquant un ensemble de symptômes pouvant intéresser d'autres pathologies, ce qui rend son diagnostic difficile.

Dans ses recommandations de l'Édition 2016, L'ESC propose une définition réactualisée :

*« L'IC est un syndrome caractérisé par un ensemble de symptômes typiques (dyspnée ; fatigue...) accompagnés de certains signes (œdèmes périphériques ; turgescence jugulaire...) causés par une anomalie structurelle et/ou fonctionnelle provoquant une diminution du DC et/ou une augmentation des pressions intraventriculaires à l'effort ou au repos »(14).*

La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est un paramètre important dans la classification de l'IC. La FEVG reflète l'état de la pompe cardiaque gauche. Cette fraction correspond au pourcentage de sang éjecté lors de la contraction du VG. Ses valeurs normales se situant entre 50 et 70%. Elle peut être mesurée grâce à plusieurs techniques d'imagerie médicale, la plus courante étant l'échocardiographie.

L'IC peut être droite gauche ou globale, à FEVG altérée ( $FEVG < 40\%$ ), modérément altérée ( $40 \leq FEVG \leq 49\%$ ) ou préservée ( $FEVG \geq 50\%$ ) et comme nous l'avons vu précédemment, elle peut être qualifiée de chronique ou aiguë.

### **2.3.1 L'IC à FEVG préservée (15)(16)**

Pour un bon fonctionnement de la pompe cardiaque, il faut non seulement une bonne vidange mais également un remplissage correct et c'est bien ce qui fait défaut dans l'IC à FEVG préservée : les ventricules sont rigides, non dilatés à cause d'une fibrose myocardique importante.

C'est une forme d'IC qui touche de plus en plus de patients. On estime que plus des 2/3 des insuffisants cardiaques de plus de 60 ans en sont atteints. Elle touche bien plus souvent les femmes que les hommes.

Contrairement à l'IC à FEVG altérée, qui évolue négativement d'une manière progressive et inévitable entrecoupée d'épisodes de décompensation, l'IC à FEVG préservée se présente sous forme de poussées congestives paroxystique (œdèmes aiguë des poumons) épisodiques, avec peu ou pas de symptômes d'IC entre les poussées.

### **2.3.2 L'IC à FEVG altérée**

C'est l'IC dite « classique ». Elle résulte d'un défaut de contraction du VG, causant une baisse du DC et par la même occasion de la FEVG qui devient inférieure à 40% pour une normale comprise entre 50 et 70% (14).

Sa physiopathologie est bien documentée et son traitement est bien codifié. Les progrès réalisés ces dernières années dans le traitement et la prise en charge de l'IC, concernent principalement cette forme d'IC.

Tout au long des chapitres qui vont suivre, nous allons détailler essentiellement l'IC chronique à FEVG réduite qui est, aujourd'hui, la seule concernée par le sujet de cette thèse.

### **2.3.3 L'IC à FEVG intermédiaire dite modérément altérée (14)**

Une nouvelle « catégorie » d'IC a été introduite lors des recommandations 2016 de l'ESC, désignée en anglais « *Heart failure with midrange ejection fraction* » ou HFmrEF.

Elle représente une population de patients ayant une FEVG comprise entre 40 et 49%, c'est-à-dire un pourcentage intermédiaire entre l'IC à FEVG altérée et préservée.

Cette nouvelle catégorie a été mise en évidence dans le but de stimuler la recherche et la compréhension des mécanismes physiopathologiques responsables de cette défaillance cardiaque, ainsi que le développement de nouveaux médicaments pour cette catégorie de patients.

## **2.4 Étiologies**

Quand le diagnostic d'IC est posé pour un patient donné, il est impératif de rechercher systématiquement l'étiologie de celle-ci, si elle n'est pas encore connue. Plusieurs étiologies sont possibles et seront classées ci-dessous selon quatre grands groupes et de manière non-exhaustive:

- *Cardiomyopathies dilatées* (CD) : les CD sont une cause non négligeable d'IC. Leur point commun est la dilatation du VD et/ou gauche ainsi qu'une diminution de la contractilité des fibres cardiaques. Le cœur n'a donc plus la force nécessaire pour envoyer une quantité suffisante de sang dans la circulation sanguine. Les CD peuvent avoir plusieurs causes : toxiques, alcool, drogues, certaines chimiothérapies (anthracyclines), infections virales (myocardite), post-partum...

Dans la plupart des cas, la cause des CD reste inconnue, nous parlerons alors d'une cardiomyopathie dilatée idiopathique (17).

- *Cardiopathies ischémiques* : également connues sous le nom de maladies coronariennes. Elles sont dues à un rétrécissement, voir une obstruction de la lumière des artères coronaires irrigant le cœur, ce qui a pour conséquence une diminution des apports en oxygène du muscle cardiaque. La principale cause de cette atteinte coronarienne est l'athérosclérose. Cliniquement l'ischémie peut provoquer différents symptômes allant de l'angor stable à l'infarctus du myocarde(18).
- *Cardiopathies valvulaires (CV)* : les valvulopathies sont la troisième cause d'IC, nous distinguons deux grands groupes d'anomalies valvulaires : valvulopathie sténosante et valvulopathie fuyante. Quand la valve cardiaque est rétrécie, c'est-à-dire ne s'ouvre pas correctement, le passage du sang éjecté par le cœur se retrouve freiné, on parle alors de valvulopathie sténosante. Inversement, quand la valve cardiaque ne se ferme pas correctement, le sang reflue dans la cavité cardiaque augmentant ainsi le travail de la pompe cardiaque car la quantité de sang à éjecter s'en trouve augmentée, on parle dans ce cas de valvulopathie fuyante. Les valvulopathies peuvent d'être d'origine rhumatismale, dégénérative, dystrophique ou congénitale. Les CV peuvent éventuellement être corrigées grâce à une intervention chirurgicale.
- *Autres pathologies* : on peut citer parmi celle-ci le bérubéri, la sarcoïdose, l'hyperthyroïdie et certaines carences vitaminiques comme celle de la vitamine B1. L'Hypertension artérielle (HTA) et le diabète sont également des causes importantes d'IC et d'aggravation de ses symptômes(19).

## **2.5 Symptômes**

Les symptômes de l'IC sont nombreux et variés et sont surtout la manifestation de l'IC gauche, dont le symptôme le plus important est sans doute la dyspnée. Elle s'explique par une augmentation de la pression au niveau de l'atrium gauche et au niveau des capillaires pulmonaires. Il en résulte un exsudat liquidien vers les alvéoles pulmonaires. Le poumon ne pouvant fonctionner correctement, une difficulté à respirer apparaît d'abord à l'effort puis dans les stades plus avancés au repos. Dans les cas les plus graves, un œdème aigu du poumon apparaît.

La classification de l'IC la plus connue et la plus utilisée est celle de la *New York Heart Association (NYHA)* qui permet de distinguer les stades de l'IC à travers ce symptôme

« dyspnée ». Cette classification a pour but d'apprécier le handicap fonctionnel des patients et surtout d'observer l'évolution de l'IC [Tableau 1].

TABLEAU 1	Classification de la <i>New York Heart Association</i> (NYHA) de l'insuffisance cardiaque
<b>Classe NYHA I :</b>	Pas de limitation : les efforts physiques habituels ne provoquent pas de fatigue, dyspnée ou palpitations inhabituelles
<b>Classe NYHA II :</b>	Il existe une petite limitation des capacités physiques : le patient n'a pas de symptômes au repos, mais des efforts normaux provoquent fatigue, palpitations ou dyspnée
<b>Classe NYHA III :</b>	Il existe une limitation évidente de la capacité d'effort : le patient se sent toujours bien au repos, mais un effort minime provoque déjà des symptômes
<b>Classe NYHA IV :</b>	Le patient ne peut plus effectuer aucun effort sans éprouver de symptômes : les symptômes de l'insuffisance cardiaque sont déjà présents au repos et s'aggravent au moindre effort

Tableau 1: Classification de la *New York Heart Association* (20).

Cette classification présente indéniablement certains avantages : sa simplicité et sa praticité. Mais elle n'est pas dénuée d'inconvénients. On peut notamment citer sa subjectivité car par exemple les exercices de la vie courante ou efforts normaux diffèrent selon l'âge, le sexe...

Le second inconvénient qui est le plus problématique reste sa reproductibilité. L'étude de GOLDMAN *et al.* a constaté que dans 37% des cas, la classification d'un même patient par deux médecins différait d'une classe, dans 5% des cas elle différait de deux classes, et pouvait même différer de trois classes dans 1% des cas ! (21).

La dyspnée en position allongée est appelée orthopnée et est soulagée dans l'IC par la position semi assise. Le nombre d'oreillers qu'un patient utilise pour dormir permet de coter cette dyspnée. Elle est accompagnée d'une toux qui peut également se présenter à l'effort.(22)

Un nouveau symptôme de l'IC a été « découvert » en 2014. Il s'agit d'une dyspnée qui apparaît lorsque le thorax se trouve en antéflexion, par exemple lorsque le patient lasse ses chaussures, il est désigné en anglais par le terme « *bendopnea* ».(23)

La dyspnée est accompagnée d'asthénie. Cela est dû à une baisse d'oxygénation des muscles squelettiques qui s'atrophient à cause de la limitation de l'activité physique provoquant une perte de poids.

Les symptômes de l'IC droite se limitent essentiellement à une hépatalgie et dans les stades avancés à des troubles digestifs non spécifiques. L'œdème des membres inférieurs est typique de l'IC droite.

## **2.6 Diagnostic**

Le diagnostic de l'IC est difficile à établir en général, sauf dans les rares cas où l'IC se manifeste de manière « caricaturale ».

Les patients âgés, obèses ou souffrants d'une atteinte pulmonaire sont les plus difficiles à identifier.

Plusieurs conditions sont nécessaires pour diagnostiquer une IC :

- La présence de signes et symptômes d'IC [Tableau 2].
- Des signes objectifs d'anomalie fonctionnelle ou structurelle cardiaque.
- En cas de doute, une réponse favorable au traitement de l'IC.

L'ESC recommande pour l'appréciation de l'anomalie structurelle une preuve par échocardiographie, à défaut par électrocardiogramme (ECG) ou par le dosage du BNP (Brain natriuretic peptide) ou du NT-proBNP.



Symptômes	Signes
Typiques	Relativement spécifiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnée</li> <li>• Orthopnée</li> <li>• Dyspnée paroxystique nocturne</li> <li>• Réduction de la tolérance à l'effort</li> <li>• Asthénie, augmentation du temps de récupération après un effort.</li> <li>• Gonflement des chevilles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation de la pression de la veine jugulaire.</li> <li>• Reflux hépato jugulaire</li> <li>• Bruit de galop</li> <li>• Déplacement latéral de l'apex</li> </ul>
Moins typiques	Moins spécifiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toux nocturne</li> <li>• Sifflement</li> <li>• Ballonnement</li> <li>• Perte d'appétit</li> <li>• Confusion (surtout chez la personne âgée)</li> <li>• Dépression</li> <li>• Vertiges</li> <li>• palpitations</li> <li>• Syncope</li> <li>• « Bendopnea »</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prise de poids &gt; 2kg par semaine</li> <li>• Perte de poids (dans l'IC avancée)</li> <li>• Cachexie (affaiblissement profond de l'organisme)</li> <li>• souffle cardiaque</li> <li>• Œdèmes périphériques</li> <li>• Crépitation pulmonaire</li> <li>• Epanchement pleural</li> <li>• Tachycardie</li> <li>• Pouls irrégulier</li> <li>• Tachypnée</li> <li>• Respiration de Cheyne-stokes (respiration alternant apnée et polypnée)</li> <li>• Hépatomégalie</li> <li>• Ascite</li> <li>• Extrémités froides</li> <li>• Oligurie</li> <li>• Hypotension</li> </ul>

Tableau 2: Signes et symptômes de l'IC(14).

Les anomalies structurelles et fonctionnelles observées dans l'IC se font à plusieurs niveaux : anatomiques, histologiques et biologiques, elles font partie de ce que l'on appelle : remodelage cardiaque.

## **2.7 Le remodelage cardiaque et mécanismes adaptatifs**

### **2.7.1 Généralités**

Dans l'IC et bien avant l'apparition des symptômes, le cœur se remodèle, s'adapte et subit des modifications structurelles et géométriques que l'on appelle remodelage cardiaque : le cœur se dilate et /ou s'hypertrophie, ces modifications ont pour but de maintenir la force de

contraction du cœur et un débit sanguin suffisant. Ces mécanismes d'adaptation sont bénéfiques au début, mais deviennent rapidement délétères concourant à l'apparition de la symptomatologie de l'IC chronique.

Le remodelage cardiaque s'opère sous l'influence de deux grands facteurs : les systèmes d'adaptation neurohormonaux et les facteurs mécaniques.

### **2.7.2 Les facteurs mécaniques contribuant au remodelage cardiaque :(22)**

Le remodelage cardiaque peut s'effectuer de deux façons différentes qui peuvent néanmoins coexister :

- Une *dilatation du ventricule* qui est consécutive à l'augmentation de la précharge ou volume télédiastolique comme par exemple dans les régurgitations valvulaires. La paroi se trouve amincie et la FEVG diminuée, c'est le mécanisme prédominant dans l'IC systolique.

- Une *hypertrophie ventriculaire* qui est causée par l'augmentation de la postcharge (HTA, rétrécissement aortique ou pulmonaire), la paroi est épaisse et la contraction cardiaque peut demeurer normale, mais le remplissage cardiaque devient défaillant, c'est le mécanisme qui prédomine dans l'IC diastolique.

Sur le long terme, la dilatation et l'hypertrophie ventriculaires sont néfastes pour le fonctionnement du cœur, car il y a une augmentation de la précharge et de la postcharge ainsi qu'une augmentation des besoins en oxygène du cœur, qui voit sa contractilité baisser avec l'apparition de foyers arythmogènes.

### **2.7.3 Principaux mécanismes adaptatifs neurohormonaux (24)**

Au cours de l'IC, plusieurs systèmes neurohormonaux se trouvent sollicités afin de pallier le manque d'efficacité de la pompe cardiaque.

Ces systèmes agissent non seulement sur le cœur, mais également sur le rein et les vaisseaux.

Certains aboutissent à une vasoconstriction périphérique, d'autres à une vasodilatation.

#### **2.7.3.1 Systèmes neuro-hormonaux vasoconstricteurs**

##### **2.7.3.1.1 Le système nerveux sympathique (SNC)**

La baisse du DC dans l'IC provoque une baisse de la pression artérielle (PA). Comme nous l'avons précédemment évoqué, la pression dépend du débit et des résistances périphériques.

Le système nerveux sympathique (SNS) est un des premiers acteurs de la physiopathologie de l'IC. Il est activé suite à la baisse de la pression artérielle détectée par les barorécepteurs du sinus carotidien. Ceci a pour conséquence une stimulation noradrénergique des récepteurs  $\beta$  qui aboutit à l'augmentation de la FC et à un effet chronotrope<sup>i</sup> et inotrope positifs.

Les effets cardiaques de la stimulation sympathique sont accompagnés d'une vasoconstriction périphérique. Ces effets sont initialement salutaires car ils permettent la perfusion correcte des organes nobles en gardant la PA maintenue. Sur le long terme, l'activation du SNS est nuisible car le travail que doit fournir le cœur et ses besoins en oxygène augmentent. La stimulation du SNS favorise alors la dilatation ventriculaire en causant une hypertrophie myocytaire augmentant d'autant plus les besoins en oxygène du cœur et favorisant ainsi les ischémies cardiaques [Figure 5]. Plusieurs études ont démontré qu'une augmentation des taux de noradrénaline était corrélée à une mortalité accrue.

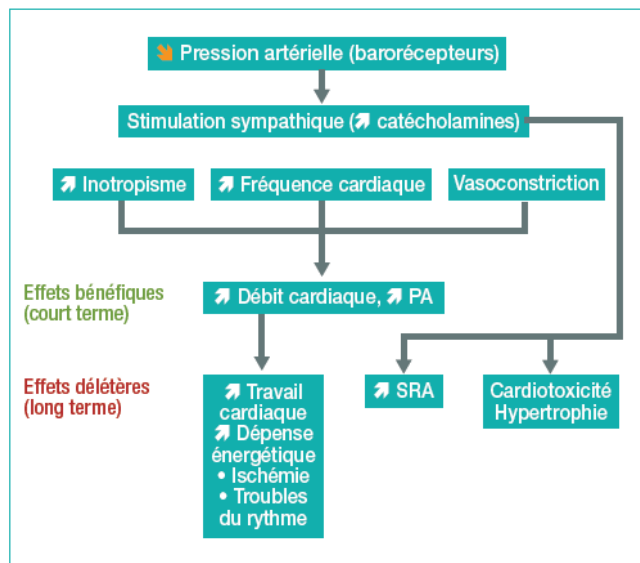


Figure 5: Activation du SNC dans l'IC (25).

### 2.7.3.1.2 Le système rénine angiotensine aldostérone (26,27)

Le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) est un acteur de premier plan dans l'activation neuro-hormonale observée lors de l'IC. En témoigne le nombre important de médicaments qui ciblent le SRAA pour traiter l'IC.

<sup>i</sup> L'effet *chronotrope* qualifie la régularité et la fréquence cardiaque.

Le SRAA est un système hormonal : l'angiotensinogène produit par le foie subit l'action de la rénine qui est sécrétée par les cellules juxtaglomérulaire du rein pour obtenir l'angiotensine I. Ce dernier, sous l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, est transformé en angiotensine II qui est distribuée grâce à la circulation sanguine aux différents organes dont le cœur [Figure 6].

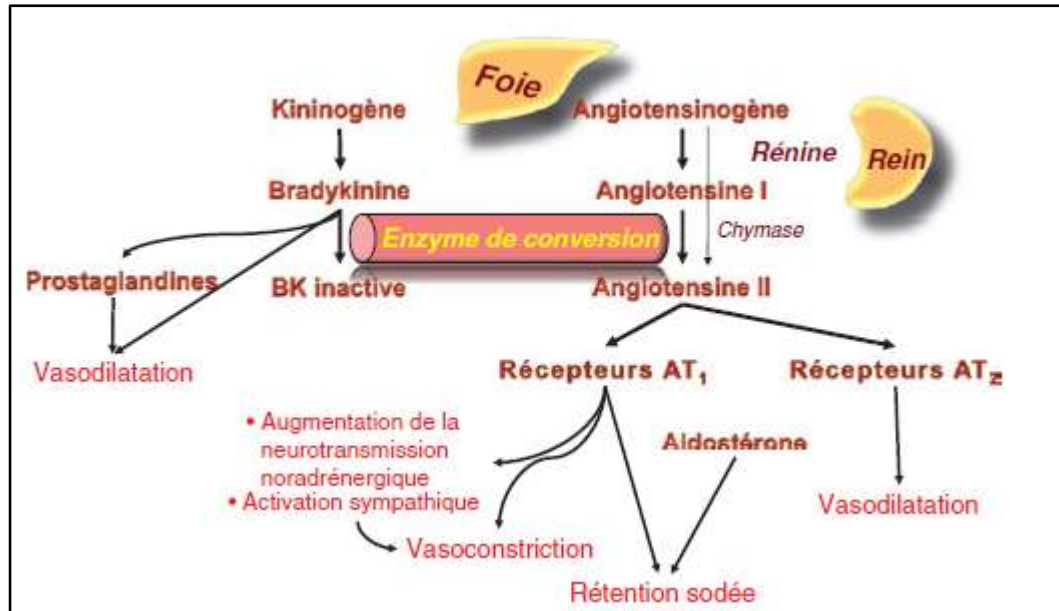


Figure 6: Effets physiologiques du SRAA (27).

La baisse de la PA active le SRAA et donc la sécrétion de l'angiotensine II, qui a plusieurs effets sur l'organisme, aboutissant à la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale, à une forte vasoconstriction et à une rétention hydrosodée importante [Tableau 3].

Effets de l'angiotensine II	Effets de l'aldostérone
Vasoconstriction puissante	Favorise la réabsorption sodique
Stimule la sécrétion d'aldostérone	Favorise la perte de potassium
Favorise la prolifération cellulaire	Implication dans la fibrose myocardique
Favorise la libération de catécholamines (dont la noradrénaline)	Participe au remodelage des cellules myocardiques

Tableau 3: Effets de l'angiotensine II et de l'aldostérone.

Le rôle premier du SRAA est le maintien de la pression artérielle. Son activation est moins précoce que celle du SNS. De plus, elle est cyclique et coïncide avec les symptômes congestifs de l'IC chronique. Le SRAA est responsable d'une hypertrophie cardiaque et vasculaire, il participe à l'apparition de fibroses au niveau du cœur. Ceci témoigne du rôle de l'activation du SRAA dans le remodelage cardiaque.

Il existe un SRAA intra-tissulaire notamment au niveau cardiaque, qui agit au long cours de manière continue et qui participe lui aussi au remodelage cardiaque.

On signale que le SNS et le SRAA se co-activent ce qui amplifie les conséquences néfastes de l'activation neuro-hormonale prolongée sur le cœur.

### **2.7.3.1.3 Système arginine vasopressine**

L'arginine vasopressine (AVP) est également appelée hormone antidiurétique. Son action se fait plus tardivement que les systèmes précédents. Sa sécrétion est due d'une part à l'angiotensine II et d'autre part à la diminution de la pression artérielle aux niveaux des barorécepteurs. Son action consiste en la réabsorption d'eau pure, ce qui explique l'hyponatrémie constatée dans les stades tardifs de l'IC.(26)

L'inhibition de l'action de l'AVP faisait partie des pistes étudiées pour améliorer les symptômes de l'IC. L'étude EVEREST a comparé l'effet d'un antagoniste de l'AVP : le tolvaptan à un placebo. Elle a conclu à l'absence de bénéfices sur la mortalité, bien qu'une amélioration ait été constatée à court terme sur l'hyponatrémie et la rétention hydrosodée et par conséquent sur la dyspnée et les œdèmes.(28)

### **2.7.3.1.4 Les endothélines (29)**

Les endothélines sont produites essentiellement par l'endothélium vasculaire. Leur concentration augmente dans l'IC chronique surtout dans les stades avancés de la maladie. Elles possèdent un puissant effet vasoconstricteur péjoratif pour l'évolution de l'IC.

Le bosentan, médicament antagoniste des récepteurs aux endothélines, commercialisé et indiqué dans l'hypertension artérielle pulmonaire a été un temps envisagé pour traiter l'IC. Cependant les études n'ont pas montrées de bénéfices significatifs comparé au placebo.(30)

### **2.7.3.2 Substances vasodilatatrices**

Face à l'effet vasoconstricteur provoqué par l'activation des systèmes hormonaux que nous venons de citer, des substances vasodilatatrices sont sécrétées, sans toutefois parvenir à neutraliser la vasoconstriction excessive observée dans l'IC.

Nous détaillerons les substances vasodilatatrices les plus importantes : peptides natriurétiques et prostaglandines.

#### **2.7.3.2.1 Les peptides natriurétiques (31,32)**

Les peptides natriurétiques (Nps) sont une famille de peptides semblables structurellement, qui sont fortement impliqués dans le maintien de l'homéostasie cardiaque et rénale.

Ils sont essentiellement sécrétés au niveau du cœur. Le peptide natriurétique atrial (ANP), comme son nom l'indique, est synthétisé par les atriums, principalement le droit. Quant au BNP (Brain natriuretic peptide), il est synthétisé par les ventricules et ce d'une manière plus marquée au niveau du VG.

Leurs sécrétion est la conséquence d'une distension aux niveaux des atriums pour l'ANF et au niveau des ventricules pour le BNP, distension causée par l'augmentation des pressions intraventriculaires et intra-atriales. Ces deux peptides possèdent un effet vasodilatateur, dû à la double inhibition exercée, d'une part, sur le SNS en réduisant la sécrétion des catécholamines et d'autre part sur le SRAA en minimisant le flux de rénine. Ils possèdent également un effet diurétique et natriurétique visant à limiter la rétention hydrosodée et la vasoconstriction précédemment décrite [Figure 7].

Contrairement à l'ANP et au BNP qui ont une action endocrine, le peptide natriurétique de type-c (CNP) possède lui une action paracrine. Il est sécrété surtout au niveau de l'endothélium et au niveau du cœur, et semble posséder un effet antiprolifératif et anti thrombotique.

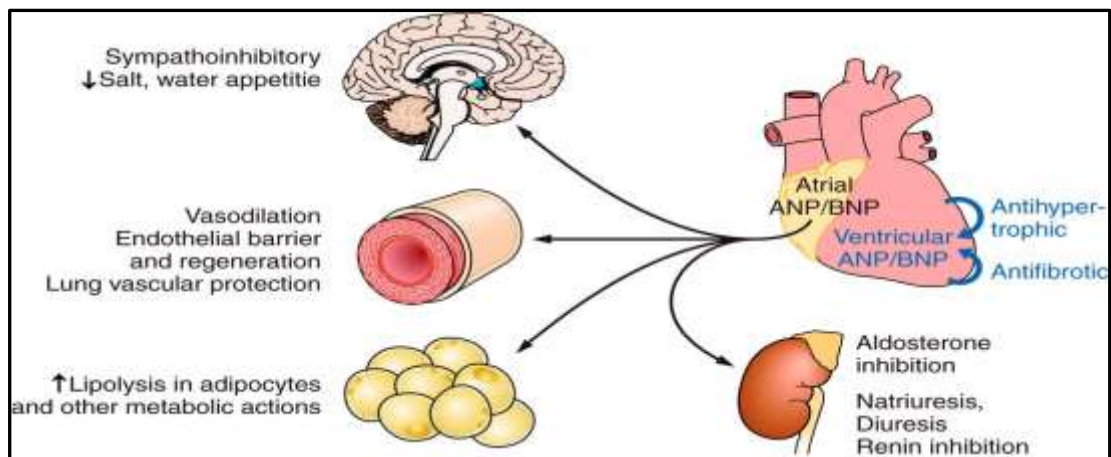


Figure 7: Rôle physiologique des peptides natriurétiques (29).

Naturellement, un médicament à base d'un peptide natriurétique (BNP recombinant) a vu le jour : le nésiritide. Il est commercialisé et utilisé aux Etats-Unis pour traiter les IC aiguës décompensées.

L'étude ASCEND a révélé qu'il n'y avait pas d'effet positif sur la mortalité et un effet limité sur la dyspnée. Son coût élevé et le doute qui planait sur son efficacité et sa sécurité ont fait que ce médicament n'a jamais été commercialisé en Europe.(34)

Le BNP et le NT-proBNP sont le produit du clivage du pro-BNP (forme de réserve du BNP).

Ces deux peptides sont faciles à doser et sont des marqueurs diagnostiques d'une grande importance dans l'IC, bien qu'ils ne soient pas spécifiques à cette dernière, ils peuvent être augmentés au cours de l'embolie pulmonaire, d'une BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive) décompensée ainsi que dans l'insuffisance rénale sévère.

Il existe trois types de récepteurs des peptides natriurétique: NPR-A, NPR-B et NPR-C. Les deux premiers sont couplés à une protéine G qui va induire la production du second messager GMPc à partir du GTP sous l'action d'une guanylyl cyclase. Le GMPc est à l'origine des effets biologiques sur le SRAA [Figure 8].

Quant au troisième récepteur, il est impliqué dans la dégradation des peptides natriurétiques, en partie par une hydrolyse lysosomale après internalisation, la plus grande partie va subir une dégradation par une enzyme désignée **néprilysine**.

## Les récepteurs NPR ont différentes structures et fonctions

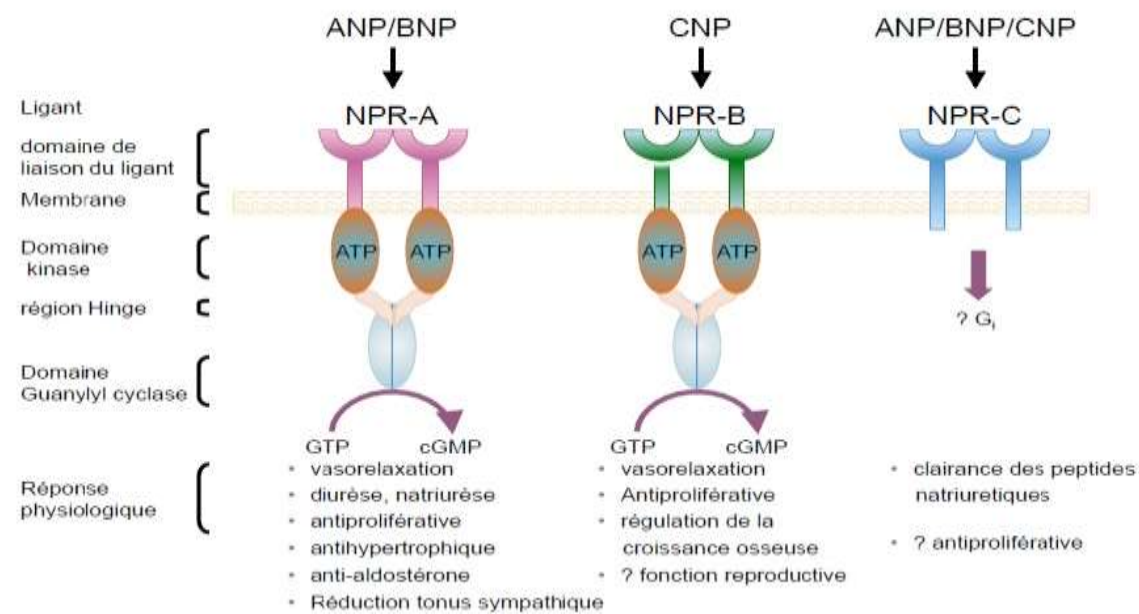


Figure 8: Les différents récepteurs aux NPs et leur rôle (35).

### 2.7.3.2.2 Les prostaglandines

Les prostaglandines sont des substances vasodilatatrices, secrétés par la plupart des tissus de l'organisme. Dans l'IC, elles sont re-larguées par les tissus hypoperfusés ou en ischémie sous l'influence du SRAA.

Leur action s'effectue localement, au niveau rénal notamment et leur concentration augmente de pair avec l'activation des systèmes hormonaux vasoconstricteurs.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui sont des inhibiteurs de ces prostaglandines sont contre-indiqués chez les patients atteints d'IC.

### 2.7.3.2.3 Le monoxyde d'azote (NO)

Le NO est un puissant vasodilatateur dont la production par les cellules endothéliales est diminuée dans l'IC. Ceci est dû à l'altération des propriétés de l'endothélium.

## 2.7.4 Bilan de l'activation neuro-hormonal dans l'IC

L'adaptation neuro-hormonale via les systèmes qu'on vient de citer suffit à masquer la défaillance cardiaque dans les stades précoces de la pathologie, pour un certain laps de temps. L'IC est alors dite compensée bien que non encore diagnostiquée [Tableau 4].

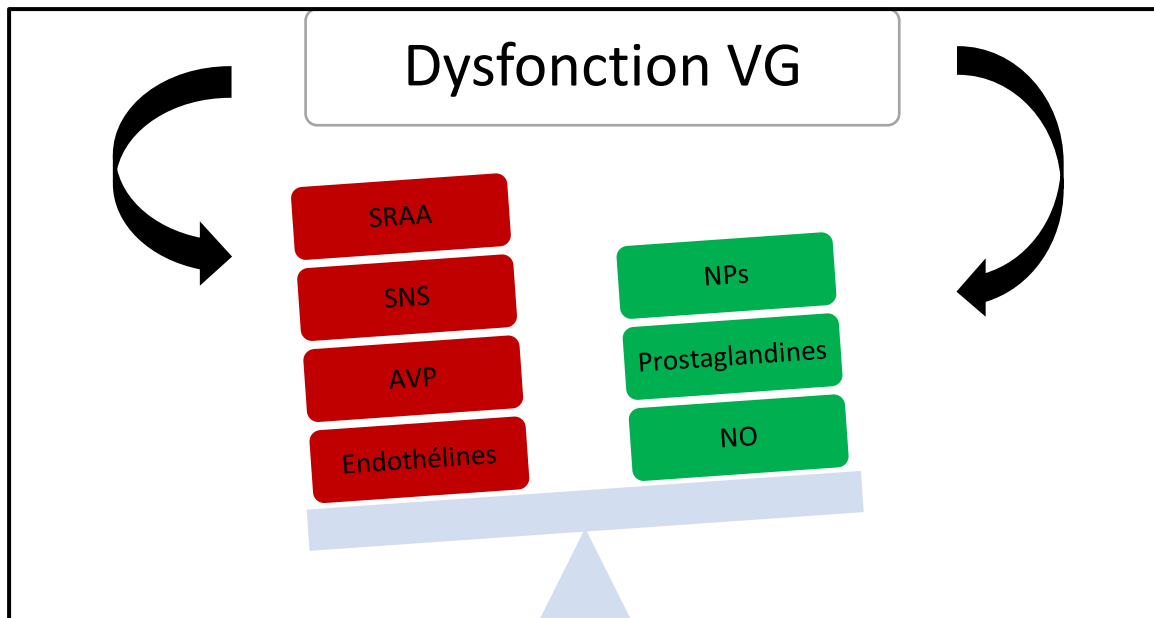


Mécanismes compensatoires	Effet délétère
Augmentation de la pré-charge cardiaque : rétention d'eau (H <sub>2</sub> O) et de sodium (Na <sup>+</sup> )	Congestion pulmonaire (œdème) : augmentation du travail cardiaque
Vasoconstriction : maintien de la tension artérielle	Augmentation de la post-charge cardiaque
Tachycardie : activation du système sympathique	Augmentation du travail cardiaque et de l'arythmie ventriculaire
Hypertrophie ventriculaire, "remodeling" cardiaque : dilatation du ventricule	Augmentation de l'arythmie, de l'ischémie myocardique, de la fibrose myocardique, de la dysfonction diastolique et systolique

Tableau 4: Principaux mécanismes compensatoires dans l'IC (36).

Mais quand ces mécanismes adaptatifs ne suffisent plus, l'IC se déclare le plus souvent par une dyspnée d'abord à l'effort puis au repos, ainsi que par la toux nocturne et l'orthopnée qu'on a détaillé précédemment.

Le bilan des systèmes adaptatifs vasoconstricteurs et vasodilatateurs est en faveur des premiers, la vasoconstriction prédomine dans l'IC, sa finalité est d'irriguer les organes nobles (cerveau, rein, cœur) au détriment des organes dits non nobles (muscles...). Mais cette vasoconstriction aggrave l'IC car la postcharge augmente et par conséquent le travail que doit fournir le cœur pour pomper le sang augmente également, ce qui signifie davantage de besoins en oxygène pour le cœur [Figure 9].



- Systèmes vasoconstricteurs
- Systèmes vasodilatateurs

Figure 9: Activation neuro-hormonale dans l'IC.

Les traitements médicamenteux disponibles pour traiter l'IC ciblent les systèmes neurohormonaux que l'on vient de voir, et ont pour but de réduire la vasoconstriction excessive observée dans l'IC.

## **2.8 Traitements médicamenteux et non médicamenteux de l'IC chronique**

Les patients atteints d'IC chronique sont de plus en plus nombreux et de plus en plus âgés, ceci représente un véritable défi pour la prise en charge de l'IC qui doit tenir compte des comorbidités souvent présentes d'une part, et d'autre part de la complexité des algorithmes pour le diagnostic et le traitement de cette défaillance.(37)

La prise en charge du patient insuffisant cardiaque repose sur des traitements médicamenteux et non médicamenteux, que l'on va détailler ci-dessous :

### **2.8.1 Traitements non médicamenteux de l'IC**

La prise en charge de l'IC chronique à FEVG réduite comprend, en plus du traitement médicamenteux classique, une composante non médicamenteuse: les traitements électriques et les

traitements chirurgicaux. Ils sont indiqués chez certains patients sous traitement médicamenteux optimal, afin de réduire le risque d'hospitalisation et de mort subite.

## **2.8.1.1 Les traitements électriques et chirurgicaux de l'IC**

### **2.8.1.1.1 DAI**

Dans l'IC chronique à FEVG altérée, il existe un risque de mort subite cardiaque (MSC) notamment par fibrillation ventriculaire (FV) (état du cœur dans lequel l'activité électrique des ventricules est désynchronisée, par conséquent les contractions du cœur deviennent rapides et désordonnées et la pompe cardiaque inefficace, s'en suit une perte de connaissance, et sans prise en charge immédiate, la FV évolue vers un arrêt cardiaque et une MSC).

En cas de FV la seule solution est le choc électrique. Depuis quelques décennies ces patients peuvent bénéficier d'un DAI, dont la taille, la fiabilité et les algorithmes de détection des FV ont été grandement améliorés (38).

A une nuance près, les DAI apportent un bénéfice surtout chez les patients atteints de cardiomyopathies ischémiques. En effet les 4 grandes études ayant prouvé une réduction de la mortalité toutes causes confondues en prévention secondaire de MSC (AVID CIDS CASH et DEBUT) avaient recruté essentiellement des patients avec une cardiopathie ischémique (39).

L'étude DANISH évaluant l'intérêt du DAI chez les patients en IC et atteint de cardiopathie non ischémique, a conclu en l'absence de réduction de la mortalité globale ou cardiovasculaire, mais une réduction de 50% de décès par MSC a été constaté. Une analyse de sous-groupes a montré une réduction de la mortalité globale chez les patients de moins de 68 ans (38).

### **2.8.1.1.2 La resynchronisation cardiaque (38,40)**

L'IC peut s'accompagner de troubles de la conduction électrique qui, se traduisent physiologiquement, par une contraction asynchrone des différentes cavités cardiaques.

Une diminution de l'efficacité de la pompe cardiaque est alors constatée.

Le principe de resynchronisation cardiaque vise à corriger ces troubles qui sont présents chez 25 à 50% des patients atteints d'IC sévère avec dysfonction ventriculaire systolique.

La technique utilisée est appelée stimulation cardiaque biventriculaire. Comme son nom l'indique, son principe est la stimulation des ventricules gauche et droit (ainsi que l'oreillette droite) grâce à des sondes, permettant une resynchronisation des battements cardiaques.

Plusieurs essais (CARE-HF, REVERSE, MADIT-CRT ET RAFT...) ont permis de valider l'intérêt de cette thérapie, preuve en est l'amélioration significative des symptômes, de la qualité de vie, et de la capacité d'effort constatés, ainsi que la diminution des hospitalisations et de la mortalité.

### **2.8.1.1.3 La greffe cardiaque (41)**

Malgré les progrès réalisés dans la prise en charge de l'IC, cette dernière demeure une maladie évolutive, qui progresse dans la majorité des cas vers le stade d'IC avancée.

Et la seule solution pour améliorer l'état du patient et augmenter ses chances de survie dans ce cas est la greffe cardiaque.

En 2012, 397 greffes cardiaques ont été effectuées, avec un accès aux greffons relativement compliqué, car on estime qu'il existe approximativement deux candidats pour un greffon.

La survie à un an s'est grandement améliorée surtout depuis l'avènement des immunosuppresseurs qui limitent le risque de rejet.

### **2.8.1.2 Réadaptation cardiaque**

La réadaptation cardiaque englobe plusieurs entités : réentraînement physique, éducation thérapeutique, optimisation médicamenteuses et soutien psychologique.

Elle nécessite le concours d'équipes pluridisciplinaires faisant partie des réseaux ville-hôpital selon les recommandations de la Haute autorité de santé (HAS) (42,43).

Son but est de réduire les symptômes et l'évolution de l'IC, ainsi que le nombre d'hospitalisations, tout en améliorant la qualité de vie du patient.

### **2.8.1.3 Le réentraînement physique (37,42,44)**

Le réentraînement physique est une thérapie fondée sur les preuves, dont les effets sur la physiopathologie de l'IC ne sont plus à démontrer :

- Diminution de l'activation neuro-hormonale chronique qui, rappelons-le, joue un rôle dans le remodelage cardiaque ;
- Diminution de l'activation sympathique ;
- Amélioration de l'efficacité respiratoire ;
- Amélioration de la compliance des vaisseaux sanguins ;
- Diminution de l'atrophie musculaire ;

Ces effets permettent, comme le prouvent plusieurs études, une amélioration de la capacité d'effort, une meilleure qualité de vie et une réduction de la mortalité.

Avant son initiation, il est primordial d'effectuer une évaluation cardiologique complète, dont les résultats permettront d'adapter l'activité physique aux capacités du patient.

La difficulté comme l'a démontré l'étude HD-action est le maintien de cette activité physique au long cours, comme le recommandent les différentes sociétés savantes françaises, européennes et américaines dans la prise en charge de l'IC chronique.

#### **2.8.1.4 L'éducation thérapeutique du patient (ETP) atteint d'IC chronique :**

Selon les dispositions de la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires (HPST) promulguée le 21 juillet 2009, l'article L. 1161-1 stipule :

«L'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie ».

La mise en place d'un programme d'ETP se fait au niveau local, et ce après autorisation des agences régionales de santé compétentes. il implique une équipe pluridisciplinaire : médecins, infirmières, nutritionnistes etc...,Le médecin prescripteur est le professionnel de santé qui le propose au patient , après acceptation, une personnalisation du programme d'ETP est effectuée (45).

Concernant l'IC et au vu de la difficulté de la mise en place d'un programme d'ETP, un programme « national » a vu le jour, grâce au concours de la société française de cardiologie et de la fédération française de cardiologie. Nommé I-CARE, il est destiné aux structures hospitalières et libérales et a pour but de fournir un programme d'ETP clé en main ,incluant la formation des praticiens, les supports éducatifs etc...(46).

Une évaluation du programme I-CARE a permis de prouver l'efficacité de l'ETP du patient Insuffisant cardiaque, en effet la réduction de la mortalité constatée était comparable voire supérieure à certaines thérapeutiques médicamenteuses remboursées dans l'IC.(47)

Dans le cadre de l'ETP, le patient en IC doit acquérir des compétences et des comportements d'auto-soins, comme le préconise les recommandations européennes [Tableau 5](46) :

- **Autosurveillance des symptômes** : lors des hospitalisations pour décompensation cardiaque, la plupart du temps, le patient néglige les premiers signes et symptômes avant-coureurs. Il est donc nécessaire pour les patients en IC d'apprendre à reconnaître ces signes et symptômes, de les surveiller et de prendre, quand c'est possible, des mesures correctrices, par exemple: se peser

régulièrement pour surveiller les œdèmes et pouvoir augmenter la dose de diurétique selon les préconisations du médecin en cas de nécessité.

- **Recommandations diététiques** : une restriction sodique est conseillée chez l'insuffisant cardiaque pour prévenir la rétention hydrosodée, il est conseillé comme ça été précisé précédemment, de consommer au maximum 5 à 6g de sel par jour.

Une restriction plus sévère est parfois nécessaire chez certains patients, bien qu'elle provoque parfois une perte d'appétit (la nourriture a moins bon goût).

La mise en place de la restriction sodique doit être faite en concertation avec le patient et de préférence avec l'aide d'un nutritionniste, qui lui transmettra les connaissances sur la teneur des aliments en sel, sur les quantités recommandés ainsi que sur la façon de les cuisiner.

L'obésité, facteur aggravant de l'IC et favorisant l'apparition du syndrome d'apnées du sommeil doit être prise en charge.

Une restriction hydrique peut être nécessaire en cas d'hyponatrémie ou de syndrome congestif mal contrôlé.

Enfin, la consommation d'alcool doit être modérée et parfois même prohibée lorsqu'on soupçonne une cause toxique à l'IC.

- **Observance du traitement** : il va sans dire que le traitement du patient insuffisant cardiaque devrait être pris de manière assidue et comme préconisé par le médecin , ceci est loin d'être le cas en pratique : pour un traitement par IEC par exemple, l'observance est de 80% à 1 mois de l'initiation, elle tombe à 60% au bout d'un an.

Ce manque d'adhésion au traitement peut être expliqué par le nombre de médicaments que le patient doit ingérer, ainsi que par la multiplicité des effets secondaires que ce dernier peut subir.

Il est par conséquent primordial pour le patient d'évoquer tout effet secondaire (toux, hypotension, mictions fréquentes..) afin, d'une part, exclure une décompensation et d'autre part d'adapter le cas échéant le traitement du patient.

Compétences	Connaissances	Gestes	Attitudes
<b>Connaissance de l'IC et surveillance</b>	Nommer sa maladie Décrire les manifestations de l'IC. Citer les causes de son IC.	Se peser régulièrement et noter son poids, surveiller la présence ou non d'œdèmes. Reconnaître un essoufflement croissant selon indicateur préétabli. Évaluer sa fatigue.	Savoir appeler les personnes référentes en cas d'aggravation.
<b>Diététique</b>	Repérer les aliments contenant du sel. Citer la quantité de sel conseillé sur la journée. Citer les équivalences de base en sel.	Faire la cuisine sans ajout de sel. Calculer ses apports quotidiens. Choisir les aliments salés à consommer. Utiliser les aromates Accommoder ses modes de cuisson.	Adapter la quantité de sel sur la journée en cas de repas festif.
<b>Activités physiques et de loisir</b>	Nommer les efforts déconseillés. Citer les situations à risque (climat, rythme imposé). Repérer ses propres limites dans l'effort.	S'aménager des temps de repas. Pratiquer une activité physique adaptée.	Adapter ou maintenir ses loisirs et activités. Organiser voyages et déplacements. Organiser une réorientation professionnelle si nécessaire.
<b>Traitements médicamenteux</b>	Citer ses médicaments Préciser la dose, le moment de la prise. Décrire les effets secondaires.	Prendre son Traitement Régulièrement. Prévoir les modalités de prise (semainier).	Prévoir les renouvellements d'ordonnance. Faire face à un oubli, un arrêt, des effets secondaires. Adapter la dose des diurétiques, en préventif ou en réponse à une aggravation.

Tableau 5: Référentiel d'éducation pour les patients insuffisants cardiaques (43).

## **2.8.2 Les principaux traitements médicamenteux de l'IC chronique:**

### **2.8.2.1 Généralités**

Avant les années 1980s, l'IC était perçue comme un problème lié surtout à la rétention d'eau et l'insotropisme cardiaque, les thérapeutiques disponibles à l'époque se limitaient aux diurétiques et digitaliques qui amélioraient certes les symptômes de la maladie, mais sans aucun bénéfice prouvé sur la mortalité. En outre il était recommandé aux patients de respecter un repos au lit et une restriction hydrique. Au fil des années, on est passé progressivement vers un modèle neuro-hormonal, grâce, entre autres, à la compréhension du fonctionnement du SRAA et son rôle dans la physiopathologie de l'IC.(48)

L'arsenal thérapeutique actuel comprend plusieurs classes médicamenteuses dont le but est de stabiliser l'IC en évitant les épisodes de décompensations.

Le principe de la prise en charge médicamenteuse de l'IC comprend pour la plupart des patients un traitement de fond, ce dernier est épaulé par des traitements épisodiques lors des décompensations cardiaques.

Le but est de contrôler les symptômes de l'IC, augmenter les capacités fonctionnelles et la qualité de vie du patient, et réduire le nombre et la durée des hospitalisations ainsi que la mortalité.

### **2.8.2.2 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (27,38)**

Les études CONSENSUS et SOLVD menées dans les années 80 et 90 ont prouvé une réduction significative de la mortalité, toutes causes confondues chez les patients traités par énalapril, de l'ordre de 20%, ce qui fait des IEC le traitement de première intention chez le patient Insuffisant cardiaque avec FEVG altérée, en effet ils doivent être systématiquement prescrits chez les patients avec FEVG < 40% qu'ils soient symptomatiques ou non. Leur mécanisme d'action est l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II. [Figure 10]



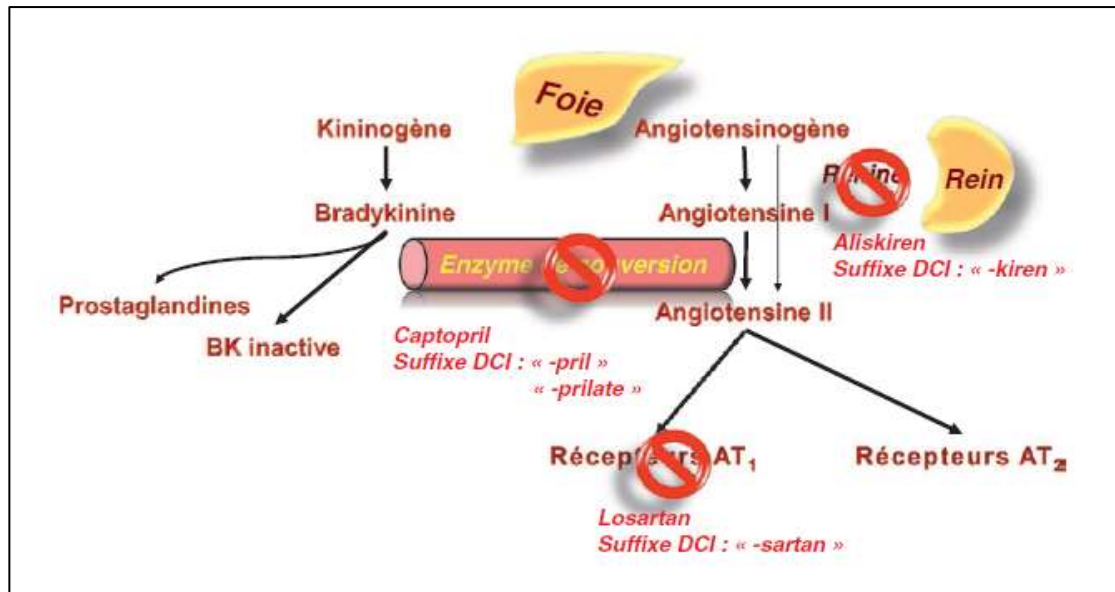


Figure 10: Niveaux de blocage du SRAA (27).

Les effets pharmacologiques de cette inhibition sont :

- une baisse du taux d'aldostérone limitant ainsi la réabsorption de sodium ;
- une baisse de la stimulation du SNS ;
- Une élévation du taux de rénine plasmatique ;
- Une augmentation de la concentration des bradykinines aboutissant à une vasodilatation et une augmentation de la natriurèse ;

Les IEC doivent être initiés à faible dose qui sera progressivement augmenté jusqu'à la dose cible tolérée par le patient [Tableau 6].

DOSES RECOMMANDÉES DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE*		
	Dose initiale (mg)	Dose cible (mg)
<b>IEC</b>		
Captopril	6,25 x 3	50 x 3
Énalapril	2,5 x 2	10-20 x 2
Lisinopril	2,5-5,0 / j	20-35 / j
Ramipril	2,5 / j	10 / j
Trandolapril	0,5 / j	4 / j

Tableau 6: Doses d'IEC recommandées dans l'IC par l'ESC 2016 (38).

Les IEC comme tous les médicaments ne sont pas dénués d'effets indésirables qui peuvent parfois empêcher leur emploi chez certains patients, on peut citer parmi ces effets indésirables :

- la toux symptôme qui est la conséquence de l'accumulation de bradykinine ;
- l'aggravation d'une insuffisance rénale ;
- l'hyperkaliémie ;
- l'angioedèmes potentiellement fatal mais beaucoup plus rare ;

En cas d'impossibilité d'initier ou de poursuivre un traitement par IEC, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II sont indiqués.

### **2.8.2.3 Les bêtabloquants (38,49)**

Il y a quelques dizaines d'années les bêtabloquants étaient contre-indiqués dans l'IC chronique, ce qui semblait justifié à l'époque au vu de l'effet inotrope<sup>i</sup> négatif de ces molécules, conséquence du blocage de l'activité sympathique.

Mais à la fin des années 90, l'étude US CARVEDILOL HF STUDY G a été la première étude à prouver l'efficacité d'un bêtabloquant « le carvedilol » dans l'IC. Elle a été suivie par d'autres études dont : CIBIS II pour le bisoprolol, MERIT HF pour le metoprolol et COPERNICUS pour le carvedilol. Toutes ces études ont prouvé une réduction significative de la mortalité, ainsi qu'une diminution du nombre d'hospitalisations pour IC chez les patients sous traitement de fond (IEC, diurétiques). Ceci s'explique par le fait que l'excès de stimulation beta-1 adrénergique provoque, au niveau cardiaque, une cascade d'évènements biochimiques intracellulaires, parmi lesquelles une augmentation du taux de calcium intracellulaire, mort cellulaire programmée (apoptose) ainsi qu'un remodelage de la matrice extracellulaire.

Les bêtabloquants doivent être initiés chez tous les patients en IC, sauf contre-indications, à distance d'un épisode de décompensation. Leur introduction doit être effectuée de manière progressive, car une introduction à dose élevée d'emblée peut mener à une décompensation cardiaque [Tableau 7].

---

– <sup>i</sup> L'effet inotrope désigne la capacité des cellules myocardique à se contracter en réponse à un potentiel d'action.

<b>DOSES RECOMMANDÉES DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE*</b>		
	<b>Dose initiale (mg)</b>	<b>Dose cible (mg)</b>
<b>Bêtabloquants</b>		
Bisoprolol	1,25 / j	10 / j
Carvédilol	3,125 x 2	25 x 2
Métoprolol succinate (CR/XL)	12,5-25 / j	200 / j
Nébivolol	1,25 / j	10 / j

Tableau 7: Doses des bêtabloquants recommandées dans l'IC par l'ESC 2016 (38).

Seulement quatre molécules bêtabloquantes ont prouvé leurs efficacité et sont indiquées dans l'IC : carvedilol, métoprolol, bisoprolol et nébivolol, ce dernier est indiqué uniquement chez les patients en IC chronique stable, modérée ou légère, âgés de 70 ans et plus.

#### **2.8.2.4 Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) (27,38,49)**

Dans le traitement de l'IC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) ont prouvé une efficacité comparable à celle des IEC selon plusieurs études menées au début des années 2000. A titre d'exemple, l'étude ELIT II comparant le losartan au captopril ou encore l'étude CHARM qui a permis de conclure à l'efficacité du candesartan.

Il existe cependant des études ayant associé un IEC et un ARAI comme l'étude VAL HEFT ou encore CHARM ADDED. Cette dernière a permis de constater en plus d'une baisse d'hospitalisation, une baisse notable de mortalité.

Malgré ces bénéfices constatés, les recommandations officielles ne préconisent pas l'association IEC + ARAI et réservent l'ARAI à l'impossibilité d'initier ou de poursuivre un traitement par IEC. Cette recommandation est appuyée par le fait que le double blocage du SRAA (suite à l'association IEC + ARAI) provoque des hypotensions orthostatiques, des hyperkaliémies et des Insuffisances rénales de manière plus fréquente que lors de l'association (IEC + inhibiteurs des récepteurs minéralo-corticoïdes) par exemple.

Les ARAII agissent en bloquant essentiellement les récepteurs AT2, responsables de la majorité des effets physiologiques de l'angiotensine II et ce sans blocage de l'enzyme de conversion, par conséquent sans accumulation de bradykinine responsable de la toux observée avec les IEC.

Les doses d'ARAII, comme celles des IEC, doivent être progressivement augmentées jusqu'à la dose cible bien tolérée [Tableau 8].

<b>DOSES RECOMMANDÉES DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE*</b>		
	<b>Dose initiale (mg)</b>	<b>Dose cible (mg)</b>
<b>ARA-II</b>		
Candésartan	4-8 / j	32 / j
Valsartan	40 x 2	160 x 2
Losartan	50 / j	150 / j

Tableau 8 : Doses des ARA II recommandées dans l'IC par l'ESC 2016 (34).

### **2.8.2.5 Antagonistes des récepteurs minéralo-corticoïdes (ARM)**

Les ARMs anciennement appelés antagonistes de l'aldostérone, sont indiqués chez tous les patients symptomatiques avec une FEVG  $\leq$  35% malgré un traitement à dose optimale, associant un IEC (ou un ARA II) et un bêtabloquant.(50)

L'étude RALES a prouvé l'efficacité de la spironolactone chez les patients sous IEC atteints d'IC sévère (classe III de la classification NYHA), l'étude EMPHESIS a quant à elle prouvé l'efficacité de l'éplérénone chez des patients sous IEC + bêtabloquants, en permettant une réduction de 37% du taux de mortalité et des hospitalisations (38).

Ces études ont été entreprises car les IEC augmentent le taux d'aldostérone et donc un blocage des récepteurs de ce dernier paraissait être une piste prometteuse, à juste titre au vu des résultats obtenus.

Les ARMs peuvent provoquer des hyperkaliémies, et une atteinte de la fonction rénale. Ceci justifie le suivi biologique recommandé lors de leur initiation [Tableau 9].

La spironolactone peut provoquer une gynécomastie, car contrairement à l'éplérénone, la spironolactone n'est pas sélective des récepteurs minéralo-corticoïdes de l'aldostérone, elle possède donc une action anti-androgénique et se trouve parfois prescrite hors AMM notamment dans l'hirsutisme modéré à sévère.(51)

<b>DOSES RECOMMANDÉES DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE*</b>		
	<b>Dose initiale (mg)</b>	<b>Dose cible (mg)</b>
<b>ARM</b>		
Éplérénone	25 / j	50 / j
Spironolactone	25 / j	50 / j

Tableau 9: Doses recommandées des ARMs dans l'IC par l'ESC 2016 (34).

### **2.8.2.6 Les diurétiques (38)**

Historiquement, les diurétiques ont été les premiers médicaments utilisés dans l'IC, permettant, avec succès, l'amélioration des symptômes congestifs de la maladie (dyspnée, œdèmes périphériques...). Cette utilisation historique est la cause de l'absence de grandes études randomisées affirmant ou infirmant leur efficacité sur la mortalité et les hospitalisations.

Il existe cependant une méta-analyse Cochrane (diuretics for heart failure) qui conclut en l'apparente efficacité des diurétiques dans la réduction de la mortalité, et un rôle positif dans l'évolution de l'IC. (14)

Leurs efficacité dans la gestion des signes et symptômes congestifs est subordonnée à une réduction sodée: l'apport en sel ne doit pas dépasser 5 à 6g par jour, car si le régime alimentaire du patient est normosodé, les diurétiques perdent leurs efficacité.(52)

Les diurétiques indiqués en première intention en cas de surcharge hydrosodée sont les diurétiques de l'anse. Ces derniers ont un puissant effet diurétique et peuvent être utilisés en cas d'insuffisance rénale, qui est rappelons-le, souvent présente chez les patients en IC.

Parfois, les diurétiques de l'anse ne suffisent pas pour contrôler les symptômes de congestion, dans ce cas, les diurétiques thiazidiques peuvent être prescrits en association avec ceux de l'anse sous contrôle strict. Les effets indésirables potentiels de cette association sont nombreux : déshydratation, hypokaliémie, hyponatrémie et dégradation de la fonction rénale.(53)

Leurs prescription doit se faire progressivement jusqu'à la dose minimale efficace.

### **2.8.2.7 L'ivabradine:**

L'ivabradine est une molécule bradycardisante sans effet sur l'inotropisme cardiaque ou sur la pression artérielle. Elle est indiquée chez les patients de classe NYHA II à IV, ayant une FC > 75 bpm en sus du traitement standard, ou en remplacement des bêtabloquants en cas d'intolérance ou de contre-indications à ces derniers.

L'étude SHIFT a prouvé une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour IC.

Ce traitement ne doit être utilisé que chez les patients en rythme sinusal, par conséquent, il ne doit pas être administré chez les patients en arythmie complète par fibrillation auriculaire.(38)

### **2.8.2.8 La digoxine (27,54)**

La digoxine fait partie, avec les diurétiques, des traitements historiques de l'IC. Elle augmente le DC grâce à son effet inotrope positif et à son action sur le tonus sympathique.

Dans les années 90, les études PROVED, RADIANCE et DIG ont constaté une réduction des hospitalisations et une augmentation de la capacité d'effort chez des patients sous IEC, avec un effet neutre sur la mortalité.

La place de la digoxine dans les recommandations des sociétés savantes s'est peu à peu réduite, à cause notamment de l'absence de preuves irréfutables sur la mortalité, car les résultats des études concernant la digoxine arrivent à des conclusions contradictoires.

Des analyses post-hoc ont démontré une augmentation de la mortalité et des hospitalisations toutes causes confondues quand la digoxinémie est supérieure à 1.2ng/ml, en revanche, à des doses comprises entre 0.5 et 0.9 ng/ml, la digoxine améliore le taux de survie et réduit le nombre d'hospitalisations.

Malgré une place et une utilisation anecdotique dans le traitement de l'IC aujourd'hui, la digoxine devrait probablement subir un retour en grâce dans les années à venir, et ce pour deux raisons, la première étant le prix de la digoxine qui n'est pas élevé, au vu de l'impact économique très important de l'IC sur le système de santé, des économies substantielles pourront être

entreprise. La seconde est la compréhension de la relation entre digoxinémie et efficacité de la digoxine.

Le système SRAA est le système neuro-hormonal le plus ciblé par les médicaments commercialisés dans l'IC ces 30 dernières années.

Pour développer de nouvelles molécules, les recherches ont ciblé d'autres systèmes neurohormonaux vasoconstricteurs et vasodilatateurs, cependant la plupart des résultats ont été décevants.

Concernant le système des NPs, l'apport exogène de NPs recombinants (nésiritide(BNP) et carpéritide (ANP)), qui rappelons le possèdent des propriétés vasodilatatrices, n'ont pas eu les effets escomptés sur la mortalité et sur l'amélioration de la qualité de vie des patients. Une solution s'est profilée pour agir sur ce système, et si la solution était d'augmenter le taux de NPs endogènes en inhibant l'enzyme qui les dégrade: **la néprilysine ?**

## **Une nouvelle cible thérapeutique: La Néphrilyse(55,56)**

La néphrilyse ou Neutral EndoPeptidase ou Antigène CALLA ou CD10 est une enzyme membranaire d'un poids moléculaire d'environ 85 kDa. Il s'agit d'une métallo-endopeptidase liée à un atome de zinc et largement exprimée dans le corps avec une nette prédominance rénale .(55,56)

Dans le système cardiovasculaire, elle est impliquée dans la dégradation de plusieurs peptides endogènes dont certains ont des propriétés vasodilatatrices à savoir les NPs, la bradykinine et l'*adrénomédulline* tandis que d'autres sont des vasoconstricteurs comme l'Angiotensine I, l'Angiotensine II et l'endothéline-1. Il a été démontré que la néphrilyse possède une plus grande affinité pour l'ANP, le CNP et l'Ag I et II, en contrepartie, elle lie faiblement le BNP, l'endothéline-1 et la bradykinine. (57)

Durant des années, la néphrilyse a été une cible biologique des recherches cardiovasculaires sans résultat probant. Cependant, la fin des années 80 a marqué l'émergence du premier inhibiteur de la néphrilyse (NEPi) en monothérapie orale, Il s'agit du candoxatril qui a bercé de faux espoirs. Effectivement, des études ont montré que l'usage d'un NEPi seul entraîne, parallèlement aux effets désirés, une activation concurrentielle du SRAA via l'accumulation de l'Ang II. Ceci a inspiré le développement de molécules associant un NEPI et un inhibiteur du SRAA, Dans ce contexte est arrivé l'Omapatrilat qui est une association d'un IEC et d'un NEPi. Ses effets ont été comparés à l'énalapril lors de l'essai randomisé OVERTURE chez 5770 patients atteints d'IC symptomatique à FEVG  $\leq 30\%$  de classe NYHA II-III.

Au début, l'omapatrilat a montré des résultats prometteurs par rapport au candoxatril, mais par la suite, une plus haute incidence d'angioœdèmes liées à une accumulation de bradykinine, connue pour la perméabilité vasculaire et la vasodilatation qu'elle provoque, a été signalée par rapport à l'énalapril (0.8% versus 0.5% avec l'énalapril) (57,58).

Ce risque a été confirmé par l'essai OCTAVE avec une incidence d'angioœdèmes de 2.2% contre uniquement 0.7% avec l'énalapril. Sur ce, le développement de l'omapatrilat a été arrêté (59).

Depuis, un nouveau concept a vu le jour, celui de la combinaison d'un ARA II et d'un NEPI, étant donné que les ARAII agissent peu sur la voie de la bradykinine, son premier représentant étant l'Entresto® (57,58).



## **2<sup>ème</sup> partie:**

# **Développement d'un nouveau traitement de l'IC chronique symptomatique: Entresto<sup>®</sup>**

## **ENTRESTO premier représentant de la nouvelle classe thérapeutique « inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine**

Premier représentant de la nouvelle classe thérapeutique ARNI (Angiotensin Receptor/Neprilysin Inhibitor), Entresto® a été développé par le laboratoire pharmaceutique Novartis.(32,60,61)

Il est, depuis l'obtention d'une AMM européenne le 19 Novembre 2015, indiqué dans le traitement de l'IC chronique symptomatique à FEVG réduite. (62)

Seront étudiés au cours de cette partie de la thèse, la pharmacologie de ce nouveau médicament, l'aboutissement de ses essais cliniques, pour en déduire la place de l'Entresto® dans la stratégie thérapeutique actuelle.

### **1 Aspects non cliniques**

#### **1.1 Présentation du médicament**

Entresto® est un médicament administré per os destiné à être pris deux fois par jour, pour traiter l'IC chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.

L'objectif étant de minimiser les risques de décès cardiovasculaire et la prévalence des hospitalisations pour IC, afin d'apporter un meilleur confort de vie aux patients. (50,63)

Entresto® remplace les IEC et les ARAII mais reste toujours utilisé en association avec d'autres médicaments de l'IC. (64)

Entresto® est également connu sous le nom LCZ696 qui lui a été attribué durant les essais cliniques et avant son homologation et l'obtention de son AMM.(65)

#### **1.2 Composition qualitative et quantitative(64,66,67)**

Entresto® est une association fixe de deux principes actifs:

-Le Sacubitril ou AHU 377 est un NEPI, pour rappel, la néprilysine est une endopeptidase membranaire dégradant plusieurs peptides endogènes dont le BNP et supprimant ainsi leurs effets bénéfiques.

-Le Valsartan, inhibiteur du récepteur de l'angiotensine II.

Ces deux entités se trouvent à l'état anionique formant un complexe avec des cations sodium et des molécules d'eau, dans un ratio molaire de 1 : 1 : 3 : 2,5 respectivement, ce ratio est multiplié par 6 pour aboutir à la forme cristallisée [Figure 11].

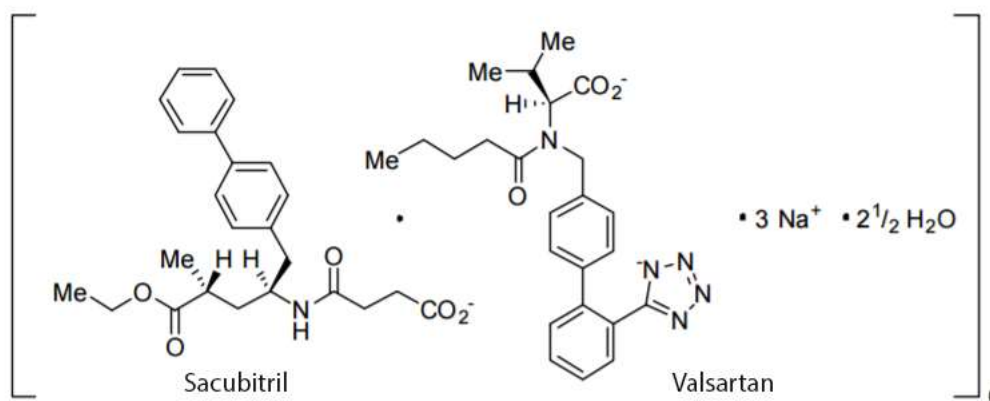


Figure 11: Schéma bidimensionnel du complexe sodique hydraté de sacubitril et de valsartan (64).

Une fois administré, Entresto® se dissocie en ses deux constituants, le valsartan et le sacubitril. Ce dernier est une prodrogue, qui sera transformée en un métabolite actif : Le LBQ657. Entresto® est commercialisée sous forme de comprimés pelliculés de forme ovale, biconvexes, à bords biseautés, non rainurés, avec trois dosages disponibles sur le marché :

**-Entresto® à 24 mg de sacubitril/26 mg de valsartan :** comprimé pelliculé blanc violet, portant en creux l'inscription NVR d'un côté et LZ de l'autre. Chaque comprimé de 24 mg/26 mg contient 24,3 mg de sacubitril et 25,7 mg de valsartan.

**-Entresto® à 49 mg de sacubitril/51 mg de valsartan :** comprimé pelliculé jaune pâle, portant en creux l'inscription NVR d'un côté et L1 de l'autre. Chaque comprimé de 49 mg/51 mg contient 48,6 mg de sacubitril et 51,4 mg de valsartan.

**-Entresto® à 97 mg de sacubitril/103 mg de valsartan :** comprimé pelliculé rose pâle portant en creux l'inscription NVR d'un côté et L11 de l'autre. Chaque comprimé de 97 mg/103 mg contient 97,2 mg de sacubitril et 102,8 de valsartan.

### 1.3 Indications (62)

Entresto® s'est vu attribuer, à l'issue d'une procédure centralisée (procédure qui permet après l'obtention d'une première AMM auprès d'un état membre de l'union européenne, son extension à tous les états membres de l'union), une AMM européenne le 19 novembre 2015. L'état membre de référence fut les Pays-Bas.

L'indication retenue dans l'AMM d'Entresto® est la suivante: Entresto® est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'IC chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.

## **1.4 Posologie (62,64,68)**

Entresto<sup>®</sup> est destiné à être prescrit simultanément à d'autres médicaments de l'IC systolique comme les diurétiques, les bêtabloquants et les antagonistes de l'aldostérone.

L'instauration du traitement ne doit se faire que chez les patients jugés stables cliniquement, avec une kaliémie, une pression artérielle systolique et une fonction rénale dans les normes.

La posologie habituellement recommandée pour les patients déjà sous IEC ou ARAII est d'un comprimé d'Entresto<sup>®</sup> 49mg/51mg deux fois par jour. Une augmentation des doses est requises 15 jours à 1 mois après, selon la tolérance du patient, dans le but d'atteindre une dose cible d'entretien de 97mg/103mg en prise biquotidienne.

Une interruption d'au moins 36h doit être envisagée entre la dernière prise d'un IEC et le premier comprimé d'Entresto<sup>®</sup> pour éviter un risque accru d'œdème de Quincke. Il convient aussi de ne pas associer un ARAII et Entresto<sup>®</sup> afin d'épargner toute majoration des effets sur le SRAA, en particulier le risque d'hyperkaliémie.

Dans les situations qui suivent, il s'est avéré utile de commencer le traitement par une dose plus faible d'Entresto<sup>®</sup> (24mg/26mg) et ce chez :

- les patients ne recevant actuellement aucun traitement à base d'IEC ou d'ARAI ;
- les patients sous IEC (énalapril ou autres) avec une dose journalière jugée équivalente à une dose inférieure à 10mg d'énalapril ;
- les patients sous ARAII avec une dose quotidienne inférieure à 160mg équivalent valsartan ;
- les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère avec un débit de filtration glomérulaire (DFG)  $\leq$  30mL/min ou d'une insuffisance hépatique modérée.

## **2 PHARMACOLOGIE**

### **2.1 Propriétés pharmacocinétiques**

#### **2.1.1 Absorption(64)**

Après administration per os, les deux principes actifs d'Entresto<sup>®</sup> se trouvent libérés. Le sacubitril est rapidement métabolisé en LBQ657, tandis que le valsartan demeure inchangé et va agir tel qu'il est.

Compte tenu du faible impact de la nourriture sur l'absorption d'Entresto<sup>®</sup>, sa prise peut se faire au cours ou en dehors des repas. Les pics de concentration plasmatique mesurés après administration orale sont atteints au bout de 0.5h pour le sacubitril, 2h pour LBQ657 et 1.5h pour

le valsartan. Habituellement, l'état d'équilibre est atteint après 3 jours d'administration biquotidienne.

Il est important de noter que la biodisponibilité du valsartan associé au sacubitril est supérieure à celle du valsartan présent dans les spécialités existantes sur le marché.

Un très faible pouvoir d'accumulation a été signalé pour le sacubitril et le valsartan tandis que le LBQ657 se concentre significativement dans l'organisme.

### **2.1.2 Distribution (64,69)**

Bien que la demi-vie plasmatique de 18 heures du LCZ696 lui confère la possibilité d'une seule prise quotidienne, Entresto® est destiné à être administré deux fois par jour chez les insuffisants cardiaques.

Le sacubitril, le LBQ657 et le valsartan se lient fortement aux protéines plasmatiques avec des affinités comparables pour l'ensemble des trois composants (94% - 97%). Il a été noté un volume apparent de distribution de 75 litres pour le valsartan et de 103 litres pour le sacubitril accordant au nouveau médicament une large répartition corporelle. Très peu d'effets centraux ont été remarqués avec Entresto® à cause du faible passage de la barrière hémato-encéphalique qui est de l'ordre de 0.3% pour le LBQ657.

### **2.1.3 Métabolisme :(64,68)**

Après son administration orale, le sacubitril sera hydrolysé en LBQ657 par des estérases (carboxyestérases) afin de pouvoir exercer ses effets thérapeutiques. Une fois sa mission accomplie, le LBQ657 est ainsi éliminé sans aucune métabolisation. Quant au valsartan, il est minoritairement biotransformé (seulement 20% de la dose initiale se trouve sous forme de métabolites dont la moitié est représentée par son métabolite hydroxylé).

Entresto® n'étant pas un substrat fidèle du cytochrome P450, sa prise concomitante avec des médicaments agissant sur ce complexe enzymatique reste sans conséquences notables.

### **2.1.4 Elimination (64)**

L'excrétion d'Entresto® est à la fois rénale et fécale, 52 à 68% du sacubitril et son métabolite sont retrouvés dans les urines contre 37-48% dans les fèces à l'opposé du valsartan qui est à 86% éliminé par les fèces contre une très faible proportion (13%) décelée dans les urines.

Compte tenu de sa métabolisation rapide, le sacubitril a une demi-vie courte de 1.4h, suivi du valsartan avec 9.9h. Quant au LBQ657, il persiste longtemps dans l'organisme  $t_{1/2} = 11.5h$ .

## **2.2 Variabilité de la réponse pharmacocinétique et ajustement des doses**

### **2.2.1 Sexe et âge(70)**

Aucune variation de la pharmacocinétique d'Entresto® n'a été attribuée au sexe, contrairement à la tranche d'âge qui a un impact notable mais ne nécessite souvent pas une réadaptation des doses.

La biodisponibilité du LBQ657 et du valsartan ainsi que leur demi-vie chez les patients âgés de 18-45 ans est supérieure à celles chez les sujets âgés de plus de 65ans. Le pic de concentration plasmatique reste conservé entre les deux tranches d'âge pour le LBQ657, mais démontre une remarquable élévation pour le valsartan au profit des patients plus jeunes.

### **2.2.2 Insuffisance rénale (71)**

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, la mise en route du traitement par Entresto® se fait avec la dose la plus faible (24mg de sacubitril/26mg de valsartan), on procède ensuite à une élévation des doses toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à aboutir à la dose cible 97mg de sacubitril/103 mg de valsartan. Aucune réadaptation des doses n'est requise chez le patient insuffisant rénal au stade modéré (DFG de 30-60ml/min) ou léger (DFG de 60-90 ml).

Aucune donnée n'a été rapportée chez les patients dialysés. Cependant, la forte liaison aux protéines plasmatiques du LBQ657 et du valsartan rend peu probable leur élimination par dialyse.

### **2.2.3 Insuffisance hépatique :(64,71)**

La prise d'Entresto® n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère.

Entresto® 24mg de sacubitril/ 26mg de valsartan est privilégié pour l'instauration du traitement chez les patients insuffisants hépatiques au stade modéré (classification B du Child-Pugh Score) avec un accroissement des doses selon la tolérance du patient. Le stade léger de l'insuffisance hépatique n'est pas concerné par l'ajustement des doses.

## **2.3 Propriétés pharmacodynamiques (32,55,64)**

Entresto® agit par un double mécanisme d'action combinant l'inhibition de la néprilysine assurée par le Sacubitril, au blocage du récepteur de l'angiotensine II par le valsartan. L'association a été

développée pour s'opposer aux deux mécanismes physiopathologiques de l'IC : l'activation abusive du SRAA et la baisse de la sensibilité aux peptides natriurétiques [Figure 12].

Cette association a été effectuée d'une manière ingénieuse car les deux molécules sont fusionnées en une seule avec un ratio 1:1 appelée LCZ696.

Le valsartan appartient à la classe pharmacologique ARAII, il agit par antagonisme des récepteurs AT1 de l'angiotensine II et bloque ainsi les effets de cette hormone naturellement produite par nos reins. Le blocage des récepteurs AT1 situés au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins entraîne un relâchement de ces derniers ce qui abaisse la pression artérielle et minimise le travail du cœur pour pomper le sang dans l'organisme. La production d'aldostérone dépendante de l'Angiotensine II est aussi altérée par le blocage des récepteurs AT1 au niveau de la médullosurrénale ce qui se traduit par une natriurèse et une diurèse.

Le déplacement de l'angiotensine de ses récepteurs AT1 va inhiber aussi la stimulation du SNS. L'inhibition de la néprilysine est assurée par le LBQ657 nommé aussi Sacubitrilat qui est la forme active de la prodrogue Sacubitril. Il en résulte une diminution de la dégradation des peptides natriurétiques, qui se manifeste par une natriurèse et une diurèse, une augmentation de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal, un blocage de la libération de rénine et d'aldostérone ainsi qu'un freinage de l'activité sympathique.

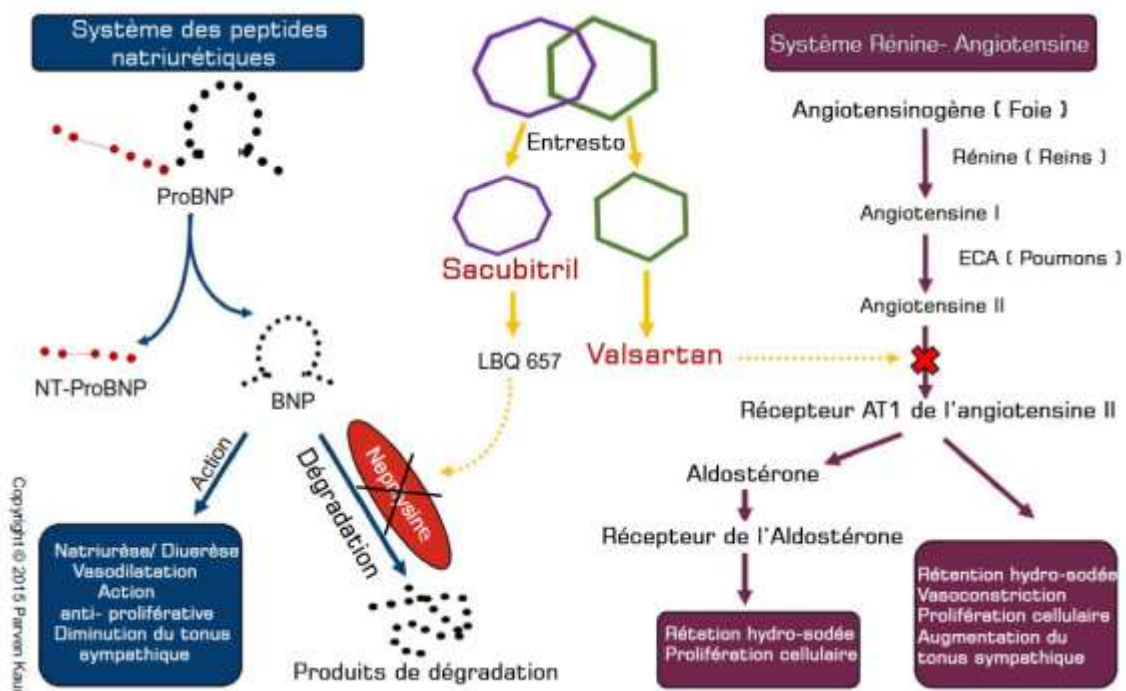


Figure 12: Représentation schématique du mécanisme d'action de l'Entresto® sur le système des peptides natriurétiques et le SRAA (61).

### **3 ASPECTS CLINIQUES**

Cette partie présentera les études cliniques qui ont été réalisées chez l'homme dans le cadre du développement d'Entresto® pour tester sa tolérance et son efficacité dans le traitement de l'IC, en vue de l'obtention d'une AMM, tout en se référant aux données rassemblées lors des essais précédents.

#### **3.1 Données issues du développement préclinique**

##### **3.1.1 Pharmacologie préclinique (69,72)**

Suivant son administration orale, il a été démontré que LCZ696 se dissocie en valsartan et sacubitril (AHU377), ce dernier sera par la suite métabolisé en LBQ657.

Les études de pharmacologie primaire et secondaire du LCZ696, effectuées sur de multiples modèles animaux dans le cadre de l'hypertension, ont démontré une réduction efficace dose dépendante de la pression sanguine. Lors d'un essai réalisé sur des rats spontanément hypertendus (SHR), sacubitril/valsartan s'est montré plus efficace que valsartan seul.

Aucune action significative n'a été décelée sur une large gamme de cibles moléculaires comprenant des récepteurs, des transporteurs, des enzymes et des canaux ioniques.

Les études de sécurité pharmacologique réalisées sur de nombreuses espèces animales, utilisant des doses hyper-élevées (100-2000 mg/kg/jour), ont éliminé tout risque cardiovasculaire, respiratoire ou neurocomportemental pouvant être associé au LCZ696. Des investigations menées sur le risque d'angioedèmes lié aux deux principes actifs associés ou séparés n'ont montré aucune remarquable potentialisation des actions de la bradykinine sur des modèles de rats, contrairement à l'énalapril.

##### **3.1.2 Toxicologie préclinique (72,73)**

Le profil de toxicité du LCZ696 a été établi en se basant sur des études de la molécule en question, en se référant aux données toxicologiques de l'un ou de l'autre de ses principes actifs après administration d'une dose unique ou répétée.

###### **3.1.2.1 Etudes de toxicité aiguë**

Les études de toxicité aiguë réalisées sur des souris et des rats ont montré une bonne tolérance vis à vis du sacubitril. Une létalité a été observée au-dessus d'une dose unique de 2000mg/kg par administration orale et de 500mg/kg en cas d'administration intra péritonéale.



### **3.1.2.2 Etudes de toxicité chronique ou à dose répétée**

#### **3.1.2.2.1 La reprotoxicité**

Aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle n'a été établi lors des essais du LCZ696 et du sacubitril chez des rats.

Cependant, LCZ696 est associé à une forte tératogénicité chez les lapins. Il a été responsable d'une hydrocéphalie et d'une toxicité fœto-embryonnaire. Cette dernière a été décelée aussi chez les rats testés. L'origine de cette fœtotoxicité est attribuée en grande partie au valsartan, selon des études de développement pré et postnatal. Cependant, aucune étude in utéro ou en post natal n'a été menée avec LCZ696.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'Entresto<sup>®</sup> déconseille l'utilisation du médicament pendant le premier trimestre de grossesse et objecte une contre-indication pendant les deuxième et troisième trimestre.

#### **3.1.2.2.2 Effets sur la fonction rénale**

Une hypertrophie juxta-glomérulaire a été détectée lors des études réalisées sur des singes et des rats, elle est liée à l'augmentation des taux de rénine engendrée par valsartan.

#### **3.1.2.2.3 Effets sur les fonctions cognitives (74,75)**

Une accumulation des peptides  $\beta$ -amyloïdes dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des singes Cynomolgus a été détectée, après administration de 50 mg/kg/jour de LCZ696 pendant deux semaines.

Les peptides  $\beta$ -amyloïdes sont impliqués dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, mais la signification clinique de l'élévation des taux des peptides  $\beta$ -amyloïdes après administration de LCZ696 ne peut être interprétée à l'heure actuelle.

#### **3.1.2.2.4 Toxicité gastrique**

Les rats et les souris testés ont manifesté une inflammation gastrique après administration répétée de LCZ696. Cette inflammation est absente chez les singes même après 39 semaines d'étude.

### **3.1.2.2.5 Etudes de Génotoxicité et de carcino-génotoxicité (25, 29)**

Après deux ans d'études de carcinogénicité chez les rongeurs, aucun effet cancérigène n'a été relié au couple sacubitril/valsartan.

Les résultats de la recherche d'une possible modification du matériel génétique induite par LCZ696 ou sacubitril ont été négatifs. Aucune preuve de génotoxicité n'a été établie par l'ensemble des tests effectués: le test d'Ames à la recherche d'une aberration chromosomique et le *Micronucleus test* des rats.

## **3.2 Etudes cliniques de phase I (73,76–78)**

Les essais cliniques dans le cadre du développement d'Entresto® ont été effectués conformément aux bonnes pratiques cliniques (BPC). Une déclaration a été fournie assurant que les études réalisées, hors de la communauté européenne, ont suivi convenablement les normes éthiques de la Directive 2001/20/ce. Ceci a été confirmé par les inspections habituelles sur les BPC qui ont eu lieu dans les sites de l'étude pivot. (73)

Les études cliniques de phase I consistent en la première administration de la molécule testée chez l'homme, ils ont pour but l'évaluation des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du nouveau médicament, ainsi que son efficacité et sa sécurité.

Les essais de phase I du développement du LCZ696 ont eu lieu dans différents pays du monde (essai multicentrique). Les volontaires étaient repartis en sujets sains et populations spéciales comprenant des insuffisants rénaux et hépatiques. Une détermination des principales interactions médicamenteuses figurait aussi parmi les étapes de cette phase.

La pharmacocinétique du LCZ696 a été évaluée chez des volontaires sains des deux sexes. Son administration orale conduit à un accroissement rapide des concentrations plasmatiques du sacubitril et du valsartan.

Dans une étude randomisée en double aveugle réalisée chez des sujets sains, l'administration d'une dose unique de 200-1200mg et de doses multiples de 50-900 mg pendant 14 jours a montré que le pic de concentration plasmatique du LBQ657 est atteint en 1.8-2.7h et celui du valsartan en 1.6-4.9h. De plus, les demi-vies du LBQ657 et du valsartan ont été de 12.3–14.7h et de 15–22.6h respectivement.

Les effets pharmacodynamiques du LCZ696 ont aussi été démontrés chez des volontaires sains, une augmentation rapide et dose-dépendante des concentrations plasmatiques de l'ANP suivant

la prise orale assure le freinage de l'activité de la néprilysine. À cela s'ajoute des taux élevés de GMPc qui est considéré comme un biomarqueur de l'inhibition de la néprilysine. Les marqueurs du blocage du SRAA se trouvent aussi augmentés proportionnellement à la dose du LCZ696.

Pour les populations spéciales, des expositions élevées ont été observées chez les sujets atteints de dysfonctionnement rénal ou hépatique d'où la nécessité d'instaurer le traitement par la dose la plus basse (24mg de sacubitril/26mg de valsartan) tout en prenant des mesures de précaution. Cependant, la prise du LCZ696 n'est pas recommandée chez les insuffisants rénaux au stade final et est contre indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose biliaire ou de cholestase.

Aucune influence du sexe ou de l'ethnie sur la pharmacologie du LCZ696 n'a été remarquée. De faibles variations de l'exposition de l'organisme en fonction du poids et de l'âge ont été décelées.

Les interactions médicamenteuses des trois composants ont été évaluées *in vivo* et *in vitro*: LCZ696 peut interférer avec le métabolisme des statines en inhibant leurs transporteurs au niveau hépatique OAT1B1 et OATP1B3. En outre, il interagit aussi avec les inhibiteurs des phosphodiesterases type 5 (PDE5) comme le sildénafil, le potassium, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y compris les COX2 sélectifs, le furosémide et la metformine. De plus, étant donné que le LCZ696 associe le blocage des récepteurs AT1 de l'angiotensine II à l'inhibition de la néprilysine. Cette dernière action s'avère responsable d'une baisse de l'insulino-résistance.

A l'issu des résultats pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, une relation étroite a été établie entre les concentrations plasmatique du LCZ696 et les effets hémodynamiques et biologiques qui en découlent tels qu'une diminution de la résistance vasculaire et une baisse de la pression artérielle conférant un effet protecteur au cœur. De plus, concernant la pharmacocinétique, on a constaté que l'élévation des doses n'a pas été associée à une meilleure manifestation de l'inhibition de la néprilysine. Par contre, la prise biquotidienne assure une inhibition de la néprilysine pendant 24 heures, ce qui est primordial dans le traitement de l'IC.

### **3.3 Etudes cliniques de phase II**

Les études de phase II sont habituellement les premières études explorant l'effet thérapeutique du médicament à étudier. Elles permettent en outre de préciser le schéma thérapeutique et les différents dosages de la molécule qui seront testés lors des études de phase III.

D'ordinaire, elles sont réalisées en deux temps:

**Etudes de phase IIa :** ou *proof of concept* qui démontre la faisabilité des études qui suivent.

**Etudes de phase IIb :** permet d'estimer l'efficacité et la tolérance du médicament à tester et de déterminer la relation dose-effet dans l'indication thérapeutique ciblée.

### **3.3.1 Etude de phase IIa : PARAMOUNT-HF (5, 28, 29)**

Les patients inclus dans cette étude ont reçus durant 12 semaines du LCZ696 200mg ou du valsartan 160mg, dans le but de démontrer l'efficacité du premier médicament par rapport au deuxième, et ce en appréciant la réduction des taux de NT-proBNP engendrée par les deux molécules.

#### **3.3.1.1 Protocole de l'étude:**

PARAMOUNT-HF est une étude de preuve de concept qui a évalué les effets d'une double prise quotidienne de LCZ696 200mg ou du Valsartan 160mg, en complément de la thérapie conventionnelle excluant ARAII et IEC, sur les taux de NT-proBNP de 301 patients adultes atteints d'IC à fraction d'éjection préservée.

Cette étude randomisée en double aveugle s'est déroulée simultanément dans plusieurs centres de références dans le monde. Les patients inclus sont des hommes et des femmes âgés de 40 ans ou plus, insuffisants cardiaques à fonction systolique préservée de classe NYHA II à IV qui devraient avoir reçu des diurétiques avant l'inclusion, et dont le taux de NT-proBNP est supérieur à 400pg/ml avec un DFG  $\geq$  30ml/min.

Parmi les autres critères d'inclusion figuraient une pression artérielle systolique (PAS) contrôlée qui doit être  $\leq$  140 mmHg ou inférieure à 160mmHg Si les patients prennent au moins trois antihypertenseurs. Une kaliémie  $\leq$  5.2mmol/l et au moins un des signes suivants : dyspnée d'effort ou paroxystique, orthopnée ou œdème pulmonaire.

Les critères d'exclusion rassemblent une FEVG  $\leq$  45%, une IC d'origine pulmonaire, des valvulopathies ou pathologies myocardiques primaires, anémie, obésité sévère ainsi que toute pathologie coronaire ou cérébro-vasculaire nécessitant une revascularisation durant l'étude.

L'étude a été exécutée en trois temps:

\*Une première étape de deux semaines en simple aveugle contrôlée par un placebo, où les patients continuaient à suivre leurs thérapies habituelles avec suspension des ARAII et IEC 24h avant la randomisation.

\*Une deuxième étape de 12 semaines durant laquelle on a procédé à une randomisation des patients en 2 groupes parallèles. 149 d'entre eux ont reçus, après titration, du LCZ696 200mg deux fois par jours, les 152 autres étant mis sous valsartan 160mg en prise biquotidienne.

\*Une troisième étape de 24 semaines définie comme une période d'extension.

Le principal critère d'évaluation reposait sur les fluctuations des taux de NT-proBNP après 12 semaines d'inclusion.

### **3.3.1.2 Résultats**

Les critères d'évaluation ont été comparables entre les deux groupes. La plupart des patients étaient de sexe féminin, d'un âge moyen de 71 ans dont 79.4% en classe II de la NYHA et 19.9% en classe III. La FEVG moyenne a été de 58.1%. 79.1% des patients ont une FEVG supérieure à 50%. Le taux moyen de NT-proBNP à l'inclusion a été jugé élevé (1228.21pg/ml) alors que la pression artérielle de la population randomisée a été dans les normes 135.03/77.25 mmHg.

Une réduction nettement plus importante des taux de NT-proBNP en faveur du LCZ696 a été constatée avec un écart de 23% par rapport au valsartan. Cette supériorité est perceptible dès les 4 premières semaines qui suivent la prise du LCZ696 et persiste après 36 semaines mais demeure insignifiante par la suite. De plus, cette étude a montré que la baisse du taux de NT-proBNP est indépendante de la baisse de la pression sanguine.

### **3.3.2 Etudes de phase IIb : TITRATION ou Etude CLCZ696B2228 (73,79)**

Le principal objectif de cette étude est la démonstration de l'efficacité et la tolérance aux différentes doses de LCZ696, chez 498 patients atteints d'IC à FEVG réduite, et ce en se référant aux principaux effets secondaires déjà remarqués tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et le dysfonctionnement rénal. L'étude a débuté avec une dose de 50 mg (24mg de sacubitril/ 26 mg de valsartan) deux fois par jour, ce qui équivaut à une dose de 40 mg deux fois par jour de valsartan actuellement sur le marché, dose habituellement recommandée pour les insuffisants cardiaques.

#### **3.3.2.1 Protocole de l'étude**

Il s'agit d'une étude de phase II multicentrique, randomisée en double aveugle réalisée chez des groupes parallèles de patients atteints d'IC à FEVG  $\leq$  35% de classe II à IV hospitalisés

ou non. Les patients ont été répartis en deux groupes selon le degré d'inhibition du SRAA qu'il soit faible ou fort:

\* **Patients naïfs ou recevant de faibles doses d'IEC/ARAII**, soit des doses équivalentes inférieures à 10mg/j d'énalapril ou 160mg/j de valsartan.

\* **Patients sous forte dose d'IEC/ARAII.**

L'étude a consisté en trois phases:

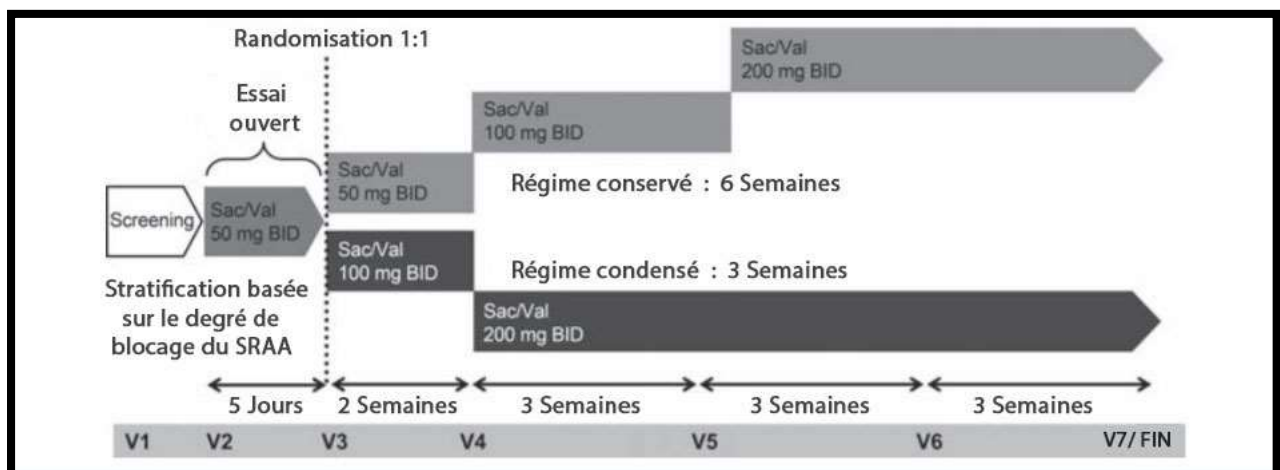
\*Une première étape de Screening des sujets qui a duré une semaine avec suspension des IEC les 3 dernières heures.

\*Un essai ouvert de sept jours durant lesquels les patients ont reçus 50 mg de LCZ696 deux fois par jour.

\*Une dernière phase randomisée en double aveugle s'ajoute à l'étude ouverte avec deux schémas posologiques mis en place: [Figure 13]

-Un schéma dit « classique » appliqué chez 251 patients qui permet d'entreprendre la dose cible après 6 semaines à raison de 50mg deux fois par jour pendant 2 semaines, 100mg deux fois par jour durant 3 semaines et 200mg deux fois par jour à partir de la sixième semaine.

-Le deuxième schéma dit « accéléré » de 3 semaines a été appliqué chez 246 volontaires qui sont passé directement à la dose cible après deux semaines de prise biquotidienne de 100mg de LCZ696.



*Sac/val: Sacubitril/valsartan ; BID: Bis In Die = Deux fois par jour ; V: Visite  
Figure 13: Schéma récapitulatif du protocole de l'étude TITRATION (79).*

### **3.3.2.2 Résultats :**

Cette étude a été réalisée entre novembre 2013 et août 2014. Parmi les 681 patients rassemblés dans 107 centres répartis dans 10 pays, uniquement 540 d'entre eux ont suivi l'étude ouverte et 498 ont été randomisés. Les critères démographiques et les caractéristiques cliniques ont été comparables entre les deux groupes randomisés. Au total, 76% des patients ont atteint la dose cible et ont été maintenus le protocole pendant 12 semaines sans aucun ajustement ni interruption. Le profil de tolérance aux schémas d'ajustement des doses était similaire à celui des autres traitements de l'IC.

Après 12 semaines, la tolérance des patients ayant un fort blocage du SRAA a été plus élevée en schéma classique (86.6%) comparativement au schéma accéléré (80.2%). De même, les patients naïfs ou sous faibles doses d'IEC/ARAII ont montré une haute tolérance au schéma classique soit 88% par rapport au schéma accéléré (86.2%).

Les effets indésirables ont été observés chez 42.2% du groupe classique et 51.6% du groupe accéléré. Les fréquences des événements indésirables ont été respectivement pour le groupe classique et accéléré de 9.7% vs 8.4% pour l'hypotension, 7.3% vs 7.6% pour le dysfonctionnement rénal, 7.7% vs 4.4% pour l'hyperkaliémie et 0.0% vs 0.8% pour l'angioedème.

### **3.3.2.3 Conclusion :**

Les deux schémas posologiques ont été bien tolérés dans l'ensemble, mais une augmentation progressive de la posologie semble être le meilleur choix chez les patients ne recevant pas d'IEC/ARAII ou recevant des doses faibles de ces derniers.

## **3.4 Etude clinique de phase III (PARADIGM-HF) (57,66,80,81)**

Les études cliniques de phase III sont réalisées chez un plus grand nombre de patients et durent plusieurs années. Elles visent à apprécier le rapport bénéfice/risque du médicament dans sa forme pharmaceutique définitive et constituent la base du dossier de demande d'AMM auprès des autorités sanitaires, d'où le nom d'étude PIVOT qui leur a été attribués.

D'ordinaire, deux études de phase III sont exigées pour garantir l'obtention d'une AMM, cependant, Entresto® a réussi cette étape avec une seule étude (PARADIGM-HF) qui a été arrêtée précocement à cause du large bénéfice démontré.

Nous allons discuter dans cette partie le protocole de réalisation de cette étude pivot et les résultats qui en ont découlés.

L'étude PARADIGM-HF est une étude multicentrique de phase III, qui a eu pour objectif l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité d'une administration biquotidienne à long terme du LCZ696 200mg, comparativement à l'énalapril 10mg chez des patients atteints d'IC chronique avec une FEVG réduite.

Le choix d'énalapril est dû au fait que c'est la molécule recommandée par la société européenne de cardiologie pour la prise en charge de l'IC. L'étude a été basée sur une répartition aléatoire des sujets en double aveugle.

### **3.4.1 Protocole de l'étude**

#### **3.4.1.1 Recrutement des patients**

Dans la période comprise entre Décembre 2009 et Novembre 2012, 1043 centres répartis dans une cinquantaine de pays ont réussi à inclure plus de 10520 patients dans l'étude. L'inclusion de ces derniers était basée sur des critères préalablement définis tels qu'un âge  $\geq 18$  ans, une IC de classe NYHA II, III ou IV avec une FEVG  $\leq 40\%$  qui a été abaissée par la suite à  $\leq 35\%$ . Des taux sanguins de BNP ou de NT-proBNP respectivement  $\geq 150$  pg/ml ou  $\geq 600$  pg/ml ont été également requis. Ces seuils sont abaissés de 50 pg/ml pour le BNP et de 200 pg/ml pour le NT-proBNP chez les patients hospitalisés dans l'année précédant l'étude pour une IC décompensée. Enfin, pour intégrer l'étude, les patients doivent être sous une thérapie stable pendant au moins 4 mois, comprenant en plus d'un bêtabloquant, un IEC ou un ARAII à une dose équivalente au minimum à 10mg deux fois par jour d'énalapril.

Les critères d'exclusion regroupaient une hypotension symptomatique ( $PA \leq 100$  mmHg au moment de la sélection ou  $\leq 95$  mmHg lors de la randomisation); un DFG inférieur à 30ml/min ou sa baisse de plus de 25% entre l'inclusion et la répartition aléatoire. Sont aussi exclus les patients ayant une kaliémie supérieure à 5.2mmol/l lors du recrutement ou qui dépasse 5.4mmol/l au moment de la randomisation, ainsi que les patients intolérants aux IEC ou à l'ARAI, ou ayant un antécédent d'angioedème.

#### **3.4.1.2 Interventions**

- **1<sup>ère</sup> étape** : Avant la randomisation, l'ensemble des patients ont remplacé, lors d'un essai en simple aveugle, l'IEC ou l'ARAI qu'ils prenaient par 10mg d'énalapril deux fois par jour pendant 2 semaines, et ce afin d'en garantir la tolérance.



Parmi ces patients, 1102 ont été exclus dont 49 pour cause de décès. Les autres causes d'exclusion ont été essentiellement la survenue d'effets indésirables et les déviations du protocole.

- **2<sup>ème</sup> étape** : les patients qui n'ont pas montré d'intolérance ont été autorisés à poursuivre l'étude, la deuxième étape consistait à vérifier la tolérance des patients vis-à-vis du LCZ696.

Pour ce faire, les patients étaient tenus d'arrêter la prise d'énalapril pendant les 24 heures précédant l'introduction de LCZ696, ceci afin de diminuer le risque d'angioœdèmes (risque augmenté en cas d'association d'un IEC, ici l'énalapril, et d'un ARAII: le valsartan contenu dans le LCZ696).

Ensuite, une administration de LCZ696 a eu lieu durant les quatre à six semaines qui ont suivi. Initialement à une dose biquotidienne de 100mg, qui a été augmentée par paliers, pendant les quatre premières semaines selon la tolérance des patients à 200mg deux fois par jour.

- **3<sup>ème</sup> étape**: Après un prétraitement de six à huit semaines, 8442 patients éligibles ont fait preuve de tolérance au LCZ696, par conséquent ces patients étaient tolérants aux deux molécules étudiées (LCZ696 et énalapril).

Ils ont été répartis aléatoirement et en double aveugle en deux groupes selon un ratio 1:1. Le premier groupe comprenant 4212 patients recevait 10mg d'énalapril deux fois par jour alors que les 4187 patients du deuxième groupe prenaient 200 mg de LCZ696 deux fois par jour.

Après la randomisation, un suivi régulier des patients a été effectué toutes les deux à huit semaines durant les quatre premiers mois, puis une fois tous les 4 mois par la suite, afin de déceler d'éventuels effets indésirables apparus avec les doses cibles et y pallier en cas de nécessité en réduisant les doses administrées [Figure 14].

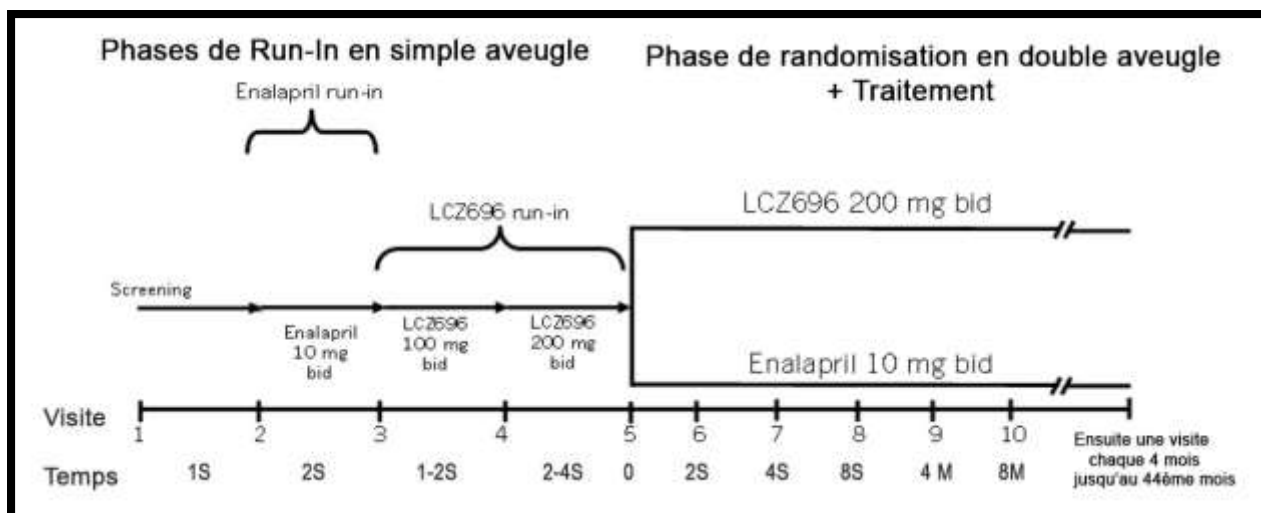


Figure 14: Représentation schématique de l'étude PARADIGM-HF (79).

### 3.4.1.3 Objectifs de l'étude

Le critère d'évaluation primaire reflétant l'efficacité du traitement combine le décès d'origine cardiovasculaire et une première hospitalisation pour IC.

Les critères secondaires sont représentés par la survenue de décès toutes causes confondues ainsi qu'un changement, huit mois après inclusion, du score clinique du Kansas City Cardiomyopathy questionnaire (KCCQ) qui mesure les symptômes et les limitations de l'IC.

La période précédant l'apparition d'un nouvel épisode de fibrillation auriculaire (FA) figurait aussi parmi les objectifs secondaire, de même que l'innocuité du LCZ696 sur la fonction rénale, qui est évaluée par la mesure du temps nécessaire à l'altération de cette dernière, définie comme une baisse de 50% du DFG ou sa diminution de plus de 30ml/min depuis la randomisation jusqu'à moins de 60ml/min, ainsi que l'évolution d'une pathologie rénale jusqu'au stade final.

### 3.4.1.4 Résultats

Parmi 10 521 volontaires inclus dans l'étape de vérification de la tolérance, uniquement 8442 patients ont été randomisés. À l'issue de la répartition aléatoire, les deux groupes LCZ696 et énalapril rassemblaient respectivement 4178 et 4212 patients qui ont été suivis pendant 27 mois.

Les deux groupes traités avaient des caractéristiques démographiques et cliniques comparables à savoir un âge médian de 63.8 ans et une majorité masculine (78%). Ces patients appartenaient pour la plupart (76%) à la classe NYHA II ayant une PAS moyenne de 122mmHg.

Concernant les caractéristiques cliniques de l'IC, environ 60% des patients avaient une cardiomyopathie ischémique avec des taux moyens de BNP et de NT-proBNP respectivement de 255pg/ml et 1600 pg/ml [Tableau 10].

	<b>Groupe LCZ696 (N=4187)</b>	<b>Groupe Enalapril (N=4212)</b>
<b>Caractéristiques générales</b>		
Âge moyen (années) ± écart-type	63,8 ± 11,5	63,8 ± 11,3
Femme (%)	21,0	22,6
Race blanche (%)	66,0	66,0
Tension artérielle systolique (mmHg) ± écart-type	122 ± 15	121 ± 15
Fréquence cardiaque (batt/min) ± écart-type	72 ± 2	73 ± 12
Créatinine sérique (µmol/L) ± écart-type	99,4 ± 26,4	98,6 ± 26,4
<b>Caractéristiques cliniques d'insuffisance cardiaque</b>		
Cardiomyopathie ischémique (%)	59,9	60,1
FEVG (%) ± écart-type	29,6 ± 6,1	29,4 ± 6,3
BNP, taux médian (pg/ml) (EI)	255 (155 – 474)	251 (153 – 465)
NT-proBNP, taux médian (pg/ml) (EI)	1 631 (885 – 3 154)	1 594 (886 – 3 305)
Classe fonctionnelle NYHA (%)		
I	4,3	5,0
II	71,6	69,3
III	23,1	24,9
IV	0,8	0,6
Données manquantes	0,2	0,1
<b>Antécédents médicaux (%)</b>		
Hypertension	70,9	70,5
Diabète	34,7	34,6
Fibrillation auriculaire	36,2	37,4
Hospitalisation pour IC	62,3	63,3
Infarctus du myocarde	43,4	43,1
Accident vasculaire cérébral	8,5	8,8
Traitement par IEC avant l'étude	78,0	77,5
Traitement par ARAII avant l'étude	22,2	22,9
<b>Traitement au moment de la répartition aléatoire (%)</b>		
Diurétique	80,3	80,1
Digoxine	29,2	31,2
Bêtabloquant	93,1	92,9
Antagoniste de l'aldostérone	54,2	57,0
Défibrillateur automatique implantable	14,9	14,7
Resynchronisation cardiaque	7,0	6,7
<b>Abréviations :</b> ARA II: antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II; batt/min : battements par minute; BNP : peptide natriurétique de type B; EI : écart interquartile; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; IC : insuffisance cardiaque; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; N : nombre de patients; NT-proBNP : fragment N-terminal inactif du BNP; NYHA : New York Heart Association.		

Tableau 10: Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude PARADIGM-HF (82).

Concernant le critère de jugement primaire, les résultats ont permis de déceler un avantage du LCZ696 en comparaison à l'énalapril, que ce soit sur la mortalité cardiovasculaire ou les hospitalisations pour IC. Ce qui a conduit à l'arrêt prématuré de l'étude.

Plus précisément, 13.3% des patients du groupe LCZ696 sont décédés de cause cardiovasculaire contre 16.5% du groupe énalapril. De même, les hospitalisations pour décompensation de l'IC ont été moins fréquentes dans le groupe LCZ696 13.3% comparativement à 16.5% des patients du groupe énalapril.

Les premières hospitalisations pour IC décompensée ont été décelées chez 12.8% pour les patients ayant reçus du LCZ696 contre 15.6% pour ceux prenant de l'énalapril.

A propos des objectifs secondaires, on a constaté que la mortalité globale touche 17,0 % des patients du groupe LCZ696 contre 19,8 % de ceux du groupe énalapril.

Huit mois après inclusion, les fluctuations du score clinique du KCCQ ont été statistiquement évocatrices: une baisse moyenne de  $2,99 \pm 0,36$  pour les patients du groupe LCZ696 moins marquée que celle du groupe énalapril  $4,63 \pm 0,36$  avec une différence de risque de 1,64.

En ce qui concerne les critères d'évaluation secondaire comprenant la survenue d'un nouvel épisode de FA ou la détérioration de la fonction rénale, aucune similitude remarquable entre les deux groupes de traitement n'a été constatée [Tableau 11].

	Groupe LCZ696 (N = 4 187) Nombre de patients affectés (%)	Groupe énalapril (N = 4 212) Nombre de patients affectés (%)	Rapport de risques ou différence (IC 95 %)	p
<b>Résultats primaires</b>				
Décès de cause cardiovasculaire ou hospitalisation pour détérioration de l'IC	914 (21,8 %)	1 117 (26,5 %)	0,80 (0,73 – 0,87)	< 0,001
Décès de cause cardiovasculaire	558 (13,3 %)	693 (16,5 %)	0,80 (0,71-0,89)	< 0,001
Hospitalisation pour détérioration de l'IC	537 (12,8 %)	658 (15,6 %)	0,79 (0,71-0,89)	< 0,001
<b>Résultats secondaires</b>				
Décès toutes causes confondues	711 (17 %)	835 (19,8 %)	0,84 (0,76-0,93)	< 0,001
Changement du score clinique du KCCQ après 8 mois	-2,99 ± 0,36	-4,63 ± 0,36	1,64 (0,63 – 2,65)	0,001
Nouvel épisode de FA <sup>a</sup>	84 (3,1 %)	83 (3,1 %)	0,97 (0,72-1,31)	0,83
Détérioration de la fonction rénale	94 (2,2 %)	108 (2,6 %)	0,86 (0,65-1,13)	0,28

<sup>a</sup> Au total, 2 670 patients du groupe LCZ696 et 2 638 patients du groupe énalapril, qui n'avaient pas de fibrillation auriculaire (FA) au moment de la répartition aléatoire, ont reçu un diagnostic de nouvel épisode de FA au cours de l'étude.

Abbreviations : FA : fibrillation auriculaire; IC : insuffisance cardiaque; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; KCCQ : Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; N : nombre de patients

Tableau 11: Résultats des critères de jugement primaires et secondaires de l'étude PARADIGM-HF (82)

En ce qui concerne la survenue d'événements indésirables, une hypotension symptomatique a été beaucoup plus marquée chez le groupe LCZ696 avec un pourcentage de 14% contre seulement 9.2% induite par l'énalapril.

Cependant, ce dernier a été davantage responsable d'élévation des taux sériques de la créatinine au-delà de 221mmol/l, d'hyperkaliémies  $\geq 6,0$  mmol/l avec des pourcentages respectivement de 4,5 % et de 5,6 % chez les patients de ce groupe comparativement à 3,3% et 4.3% avec le LCZ696.

Un autre effet indésirable également fréquent, la toux, a été beaucoup plus observé chez le groupe énalapril avec une proportion de 14.3% comparativement à 11.3% chez le groupe LCZ696.

Par ailleurs, les taux d'angioedèmes liés aux deux médicaments ont été jugés comparables.

Les effets indésirables précédemment cités ont engendré 10.7% d'arrêt de traitement dans le groupe LCZ696 proportionnellement à 12.3% avec l'énalapril [Tableau 12].

<b>Effets indésirables</b>	<b>LCZ696 (N=4178) Nombre de patients / (%)</b>	<b>Enalapril (N= 4212) Nombre de patients / (%)</b>
<b>Hypotension</b>		
- Symptomatique	588 (14.0)	388 (9.2)
- Symptomatique avec PAS < 90mmHg	112 (2.7)	59 (1.4)
<b>Elévation de la créatinine sérique</b>		
≥ 2.5 mg/dl	139 (3.3)	188 (4.5)
≥ 3.0 mg/dl	63 (1.5)	83 (2.0)
<b>Hyperkaliémie</b>		
> 5.5 mmol/litre	674 (16.1)	727 (17.3)
> 6.0 mmol/litre	181 (4.3)	236 (5.6)
<b>Toux</b>	474 (11.3)	601 (14.3)
<b>Angioedème</b>		
-Pas de traitement ou utilisation d'antihistaminiques seulement	10 (0.2)	5 (0.1)
-Utilisation de catécholamines ou de glucocorticoïdes sans hospitalisation	6 (0.1)	4 (0.1)
-Hospitalisation sans obstruction des voies aériennes	3 (0.1)	1 (<0.1)
-Obstruction des Voie aériennes	0	0

Tableau 12: Principaux effets indésirables notés lors de la phase de randomisation (80).

Enfin, l'importance de l'étude PARADIGM-HF a été énorme dans la révélation des avantages de l'inhibition simultanée, de l'angiotensine et de la néprilysine sur le risque de décès de cause cardiovasculaire, mais également sur le nombre d'hospitalisations pour IC et le risque de mort globale. De plus, LCZ696 a montré une atténuation des symptômes et des décompensations liées à l'IC.

A l'issue de cette étude, le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) chargé de la médication humaine auprès de l'agence européenne du médicament, a donné son avis favorable en Avril 2015, pour une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) d'Entresto®, mise en exécution un mois après. Ensuite, Entresto® s'est vu attribuer une AMM par la FDA (Food and Drug Administration) le 4 Juillet 2015, suivie d'une AMM européenne par procédure centralisée le 24 Novembre 2015.

#### **3.4.1.5 Limitations de l'étude PARADIGM-HF et balance Bénéfice/ Risque du LCZ696 (57,61,73,83,84)**

Parmi les objectifs clés du traitement des patients atteints d'IC stable figurent : l'allègement des symptômes, la minimisation des hospitalisations ainsi que l'assurance d'une meilleure qualité de vie aux patients.

LCZ696 s'est montré efficace cliniquement et d'une sécurité satisfaisante, permettant d'atteindre ses objectifs lors de l'étude PARADIGM-HF où il a été comparé à l'énalapril, molécule utilisée durant de longues années et considérée comme un traitement de référence de l'IC.

L'étude PARADIGM- HF a été dénommée « l'essai 20% » relativement aux 20% de réductions approximatives qu'elle a démontrée, sur les critères d'évaluation primaires et secondaires, à savoir le décès de cause cardiovasculaire, la première hospitalisation pour IC et la mortalité globale. Cependant, l'étude PARADIGM-HF n'est pas dénuée de critiques, en effet plusieurs remarques ont été soulevées dans le rapport de l'agence européenne du médicament sur Entresto®.

Le premier point concerne la procédure de sélection des patients et la validation de l'étude pivot. Cette dernière a inclus uniquement les patients atteints d'IC sous thérapie stable à base d'IEC ou d'ARAI. Le protocole suivi a donc permis de masquer la probabilité d'une tolérance au LCZ696 chez les patients naïfs aux IEC et ARAII.

Ceci dit, le LCZ696 a montré la même efficacité chez les patients récemment diagnostiqués et qui ont été sous IEC/ARAI depuis moins de trois mois. Le CHMP a donc conclu qu'une

efficacité similaire est probable chez les patients naïfs aux inhibiteurs du SRAA et qu'elle devrait être démontrée.

A l'issue de la randomisation, les deux groupes ont reçu respectivement 200mg de LCZ696 (dont l'équivalent de 160mg de valsartan) contre 10mg d'énalapril. En prise biquotidienne, LCZ696 200mg permet d'atteindre la dose maximale recommandée de valsartan (320mg par jour) pour le traitement de l'IC, alors que la dose d'énalapril adoptée par l'étude PARADIGM-HF est largement inférieure à la dose maximale recommandée (40mg par jour). Ceci nous amène à penser que c'est la dose maximale de valsartan qui a induit un plus grand blocage du SRAA, conduisant à des résultats cliniques meilleurs que ceux obtenus avec une dose moyenne d'énalapril.

Une diminution de plus 10% de la population ayant subi les phases de RUN-IN a été constatée, ainsi, parmi 9419 patients, 977 ont arrêté l'étude dont 547 pour survenue d'effets indésirables. Cette baisse de la population altère la détermination de la prévalence des effets indésirables, qui pourrait être plus élevée que ce que l'étude PARADIGM-HF nous montre.

De plus, la population étudiée dans PARADIGM-HF était majoritairement représentée par des patients de sexe masculin (78%), avec un âge moyen de 64ans atteints d'IC appartenant à la classe fonctionnelle NYHA II (70%). Uniquement 1% de la population générale appartenait à la classe fonctionnelle NYHA IV et 5% était noire d'où une plus ou moins hétérogénéité de la population qui va interférer avec la généralisation de l'étude.

La population noire a été faiblement représentée or, l'étude OCTAVE qui a comparé l'omapatrilat (molécule jamais commercialisée, associant à la fois un IEC, un inhibiteur de la néprilysine et un inhibiteur de l'aminopeptidase P) à l'énalapril, a permis de révéler une plus grande incidence d'épisodes d'angioœdèmes chez la population noire, chose que l'étude PARADIGM-HF n'a pas confirmé comme elle aurait pu le faire si la population noire était plus représentée .

Dans l'étude PARADIGM-HF, on a procédé d'abord à une phase de titration selon la tolérance du patient pour atteindre enfin la dose cible. Une plus forte incidence d'hypotension a été remarquée dans le groupe LCZ696 par rapport au groupe énalapril, en dépit du fait que la population de l'étude était relativement jeune (âge moyen de 64ans). Compte tenu du fait que l'hypotension est un facteur limitant de l'élévation des doses chez les sujets âgés, les résultats cliniques chez ce groupe, faiblement représenté, n'ont pas été à la hauteur. En effet la titration de



la dose dans la pratique chez ces patients ne sera probablement pas aussi aisée que pendant l'étude.

Les sujets ayant eu un syndrome coronarien aigu durant les 3 mois précédant l'étude ont été exclus, de ce fait LCZ696 ne doit pas être administré chez cette catégorie de patients ainsi qu'en cas d'une maladie pulmonaire sévère ou d'une insuffisance hépatique sévère.

Très peu de données existent sur les effets indésirables liés au sacubitril, car aucune étude n'a testé le principe actif seul chez les patients insuffisants cardiaques.

Enfin, la néprilysine joue un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie des peptides Béta-amyloïdes dans le cerveau, les NEPIs vont donc induire une accumulation de ces peptides au niveau cérébral qui est fortement liée à la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.

L'étude PARADIGM-HF n'a pas été tenue suffisamment longtemps pour permettre de déceler de potentiels effets indésirables cognitifs liés au LCZ696. De plus, l'âge médian de la population de l'étude était 64 ans alors que la maladie d'Alzheimer touche habituellement les sujets plus âgés. Bien que le sacubitrilat ou LBQ657 se trouve faiblement au niveau du liquide céphalo-rachidien, des études sur le sujet sont nécessaires. L'étude de phase III PARAGON-HF teste ce concept, en comparant les effets du LCZ696 par rapport à celui des ARAII sur les fonctions cognitives, chez les patients atteints d'IC à fraction d'éjection préservée.

### **3.5 Plan de gestion des risques (PGR) :(62,85,86)**

Le PGR est un document faisant partie du dossier de demande d'AMM, il est requis pour tout médicament contenant une nouvelle substance active. C'est une définition détaillée des mesures à prendre, dans le but de cerner les risques liés à l'utilisation du médicament.

Dans la communauté européenne, le PGR est unique et commun entre les pays. Il est spécifique du médicament à commercialiser et de la population ciblée par le traitement.

Il s'agit d'une combinaison d'études de pharmacovigilance et d'actions permettant de repérer, décrire, prévenir et minimiser les dangers rattachés à l'utilisation du médicament.

Le PGR examine l'efficacité du médicament en pratique courante, par rapport à celle démontrée dans ses études cliniques, il permet de juger de la nécessité d'un recours à d'autres études d'efficacité post-AMM.

Avant l'AMM, le PGR décrit les risques prévus lors des essais cliniques, mais après commercialisation, il vise à repérer les risques méconnus.

Le PGR d'Entresto® a été approuvé par le CHMP le 24 septembre 2015. Plusieurs points de suivi particuliers de tolérance y ont été identifiés.

### 3.5.1 Les risques importants identifiés

Les effets indésirables associés à Entresto® ainsi que les mesures de précaution à prendre sont résumés dans le tableau suivant:[Tableau 13]

Effet indésirable	Fréquence	Mesures de prévention
<b>Hypotension</b>	Un sur 10 patients traités par Entresto® a manifesté des symptômes d'une baisse de la pression sanguine.	Un ajustement de la médication concomitante et le traitement des autres causes y compris une baisse de la volémie sont suggérés en première intention, si persistance de l'hypotension, penser à réduire la dose d'Entresto® ou à suspendre le traitement momentanément.
<b>Dysfonctionnement rénal</b>	L'administration d'Entresto® à long terme a été associée à une altération du travail des reins, plus d'un patient sur 10 y sont touchés.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduction des doses en cas de baisse considérable du fonctionnement des reins.</li> <li>- Contre-indication chez les patients atteints d'IR sévère (DFG <math>\leq</math> 10ml/min).</li> <li>- Contre-indication chez les diabétiques ou les patients atteints d'IR modérée à sévère en association avec l'aliskiren.</li> </ul>
<b>Hyperkaliémie</b>	Une augmentation des taux sanguins de K <sup>+</sup> est observée chez plus de 10% des patients traités par Entresto®.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les médicaments connus pour leurs effets hyperkaliémiant sont à utiliser avec précaution en association à Entresto®.</li> <li>- En cas d'hyperkaliémie, un ajustement de la médication concomitante est à mettre en place en même temps qu'une réduction de l'apport alimentaire de K<sup>+</sup>, une réduction des doses d'Entresto® peut aussi s'opérer pour une courte période.</li> <li>- Une surveillance régulière de la kaliémie s'impose surtout chez les patients insuffisants rénaux, diabétiques ou qui sont sous régime hyperkaliémiant.</li> </ul>

<p><b>Angioedème</b></p>	<p>Entresto® peut être responsable de réactions d'hypersensibilité traduites par un œdème du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge.</p> <p>Ces réactions observées chez un patient sur 100 peuvent conduire au décès du malade en cas d'œdème de la trachée non rapidement intervenu.</p> <p>La population noire semble plus susceptible de développer des angioedèmes lors d'un traitement par Entresto®.</p>	<p>L'association d'Entresto® avec un IEC est formellement contre indiquée et un arrêt de 36h est exigé en cas de passage d'un IEC à Entresto® pour éviter un risque accru d'angioedème.</p> <p>Entresto® ne doit pas être prescrit chez les patients avec antécédent d'angioedèmes relatif à une prise d'IEC ou d'ARAI.</p> <p>Entresto® est utilisé avec précaution chez les patients avec historique d'angioedème.</p> <p>Le traitement doit être définitivement arrêté en cas d'épisodes d'angioedèmes et les patients immédiatement traités.</p>
<p><b>Toxicité Fœto-embryonnaire.</b></p>	<p>Des études effectuées sur les animaux ont montré un fort pouvoir fœtotoxique d'Entresto®. Elles ont rapporté l'implication du valsartan, un des principes actifs d'Entresto® dans la toxicité fœtale décelée chez des femmes enceintes.</p>	<p>Entresto® est contre indiqué en cas de grossesse et doit être arrêté le plus tôt possible après une récente découverte de gestation.</p> <p>En cas de possibilité de grossesse chez les femmes prenant Entresto®, des mesures efficaces de contraception doivent être mise en route qui durera jusqu'à une semaine après arrêt de traitement.</p>

Tableau 13: Principaux risques de survenue d'effets indésirables liés à Entresto® (85).

### **3.5.2 Les risques importants potentiels associés à Entresto®**

#### **3.5.2.1 Hépatotoxicité**

Les principes actifs d'Entresto® sont faiblement métabolisés par le foie, ce qui nous laisse à penser qu'Entresto® induit une faible toxicité sur le foie.

De plus, les études réalisées sur des animaux et les essais cliniques n'ont pas démontrés d'hépatotoxicité.

### **3.5.2.2 Interactions médicamenteuses avec les statines**

Entresto<sup>®</sup> semble accroître les concentrations sanguines des statines, en interagissant avec des transporteurs impliqués dans leur métabolisme. Il convient donc de prendre les mesures de précaution nécessaires, en cas de prise simultanée et à long terme des deux médicaments.

### **3.5.2.3 Toxicité néonatale ou infantile lors de l'exposition durant l'allaitement**

Démontrée par des études animales, la croissance et la durée de vie des nouveau-nés d'animaux sont affectées lorsque la génitrice reçoit l'une ou l'autre des substances actives d'Entresto<sup>®</sup>.

### **3.5.2.4 Atteinte cognitive**

Les patients âgés atteints d'IC chronique développent souvent une diminution de leurs fonctions cognitives.

Un dysfonctionnement cognitif est possible avec Entresto<sup>®</sup> mais aucune étude n'a permis de le mettre en évidence pour le moment

## **3.5.3 Informations manquantes**

### **3.5.3.1 Population pédiatrique**

Les patients âgés de moins de 18ans n'ont été examinés dans aucune étude clinique d'Entresto<sup>®</sup>, faute de quoi, son utilisation par cette tranche d'âge n'est pas recommandée actuellement.

### **3.5.3.2 Patients ayant une insuffisance rénale sévère**

Peu de données existent chez les patients insuffisants cardiaques avec un dysfonctionnement rénal sévère. Des précautions sont à prendre en cas de prise d'Entresto<sup>®</sup> en explorant périodiquement la fonction rénale.

Entresto<sup>®</sup> est contre indiqué si le DFG < 10 ml/minute.

### **3.5.3.3 Utilisation chez les patients insuffisants cardiaques naïfs aux traitements par IEC/ARA II.**

Malgré un nombre très réduit de patients naïfs d'IEC/ARAII (environ 75) qui ont participé aux études sur Entresto®. En se basant sur ces études, ces derniers ont fait preuve d'une tolérance vis-à-vis d'Entresto® similaire aux autres patients.

Ceci dit, on ne peut généraliser cette affirmation, et des informations complémentaires sur cette catégorie de patients est nécessaire.

### **3.5.3.4 Patients ayant une insuffisance hépatique sévère**

Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère de classe C du score Child-Pugh, de cirrhose biliaire, ou de cholestase n'ont pas été inclus dans les études sur Entresto® et son utilisation par ces patients n'est pas recommandée par manque d'information.

### **3.5.4 Plan de développement Post-AMM**

Le PGR prévoit un suivi régulier à l'aide de listes de contrôle des risques potentiels, tels que l' hépatotoxicité, les angioœdèmes et les atteintes cognitives, mais aussi les interactions médicamenteuses avec les statines.

Le tableau suivant récapitule les quelques études lancées avant le dépôt du dossier d'AMM, ainsi que celles prévues dans le cadre du PGR [Tableau 14].

<b>Études</b>	<b>Objectifs</b>	<b>Problème visé</b>	<b>Statut (planifié/ débuté)</b>	<b>Date de début du rapport final</b>
<b>Études demandées dans le cadre du PGR</b>				
<b>PERSPECTIVE ou étude CLCZ696B2320:</b> Multicentrique randomisée en double aveugle de comparaison directe. (PGR)	Comparaison des effets d'Entresto® et du valsartan (seul) sur les fonctions cognitives de patients atteints d'IC à FEVG préservée.	Dysfonctionnement cognitif.	Novembre 2016	Planifiée pour Mars 2022
<b>Etude de sécurité PASS (Post-authorisation safety studies)</b> sur base de données. (PGR)	Evaluation du risque de survenue d'événements non souhaités liés aux statines, en cas de prise concomitante d'Entresto®, en comparaison aux statines seules chez les patients insuffisants cardiaques.	Interactions médicamenteuses avec les statines.	Programmée	Deuxième trimestre de 2020
<b>Etude de sécurité PASS</b> sur base de données.	Caractérisation de la tolérance post AMM d'Entresto® à partir de bases de données européennes	-Angioedème - Usage chez les patients naïfs ou non aux traitements par IEC/ARAII -Hypotension -Hyperkaliémie -Dysfonctionnement rénal -Hépatotoxicité	Programmée	Fin 2022
<b>Etude observationnelle à partir d'une base de données américaine.</b> (PGR)	Evaluation du risque de survenue d'angioedèmes graves liés à la prise d'Entresto® chez la population noire.	Angioedème chez les patients américains noirs.	Programmée	Troisième trimestre de 2019

Etudes débutées par le laboratoire avant la mise en place du PGR				
PARAGON-HF ou étude CLCZ696D2301: Multicentrique randomisée en double aveugle comportant deux groupes parallèles en comparaison directe.	Evaluation de l'efficacité et de la sécurité d'Entresto vis à vis du valsartan (seul), sur la morbi-mortalité des patients IC de classe NYHA II-IV avec FEVG préservée.		Juillet 2014	Mai 2019
TRANSITION ou étude CLCZ696B2401 Multicentrique, randomisée, ouverte comportant deux groupes parallèles.	Evaluation du pourcentage de la population ayant atteint la dose cible de LCZ696 200mg 2 fois par jour en fonction du moment de l'initiation du traitement, chez les patients souffrant d'IC chronique à FEVG réduite et en épisode de décompensation cardiaque.	Atteinte des doses cibles après un épisode de décompensation cardiaque	Mars 2016	Juillet 2018
PARADISE-MI ou étude CLCZ696G2301 Multicentrique randomisée en double aveugle comportant deux groupes parallèles en comparaison directe.	Evaluation de l'efficacité et de la sécurité d'Entresto en comparaison au ramipril sur la morbi-mortalité de patients à haut risque en post infarctus.	Morbi-mortalité dans le post infarctus.	Décembre 2016	

Tableau 14: Etudes faisant partie du PGR, ainsi que celles commencés par le laboratoire avant la mise en place du PGR (62,85).

Le laboratoire Novartis, qui commercialise Entresto<sup>®</sup>, a annoncé en mai 2016, le lancement de ce qu'il qualifie de « plus large programme clinique global jamais effectué dans l'industrie pharmaceutique concernant l'IC ».

Nommé **Fortifying Heart Failure clinical evidence and patient quality of life (FortiHFy)**, ce programme inclus plus de 40 études, en cours ou planifiées, englobant des patients de plus de 50 pays et ce pour une durée de 5 ans.

Le but est de tester l'efficacité et la sécurité du médicament chez des patients aux profils variés, permettant ainsi, en cas de résultats positifs, l'extension de l'indication d'Entresto<sup>®</sup>.

Les 4 études majeures de ce programme sont: PARAGON-HF, PARADISE-MI, TRANSITION et PIONEER-HF.

Les 3 premières études ont été détaillées plus haut, quant à l'étude PIONEER-HF sa finalité est d'étudier l'effet de l'initiation hospitalière d'Entresto<sup>®</sup> sur le changement des valeurs du NT-proBNP après un épisode de décompensation aiguë, comparativement à l'énalapril, chez les patients en IC à FEVG réduite.(87)

### **3.6 Place d'Entresto<sup>®</sup> dans la stratégie thérapeutique de l'IC (14,59)**

En 2014, la société canadienne de cardiologie a été la première à recommander l'association sacubitril/valsartan, en reprenant les critères de l'étude PARADIGM-HF, à savoir : « En remplacement des IEC ou sartans pour le traitement des patients souffrant d'IC modérée à sévère, avec une FEVG < 40%, un taux élevé de NT-proBNP ou une hospitalisation pour IC dans l'année précédente».

Durant l'année 2015, Entresto<sup>®</sup> a été approuvé d'abord par la FDA au mois de Juillet en retenant comme indication:

«Réduire le risque de mortalité cardiovasculaire et le nombre des hospitalisations chez les patients atteints d'IC chronique de classe NYHA II à IV avec FEVG réduite ».

Ensuite, en Novembre 2015, l'EMA a accordé l'AMM à Entresto<sup>®</sup> pour une indication similaire, soit :

«Le traitement des patients souffrant d'IC chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite».

Moins d'une année après obtention de l'AMM, Entresto<sup>®</sup> s'est vu attribuer une recommandation de classe I, la plus élevée des recommandations, avec un niveau de preuve B au regard de l'unique étude de phase III PARADIGM-HF sur laquelle l'AMM s'est basée [Tableau 15] [Tableau 16]. Cela signifie qu' Entresto<sup>®</sup> est, actuellement, recommandé, en alternative aux IEC/ARAII, chez les patients souffrant d'IC symptomatique de classe II ou III avec FEVG ≤ 35% , préalablement traités de manière optimale par IEC/sartans, bêtabloquants et minéralocorticoïdes et qui demeurent symptomatiques.

Dans le rapport de la commission de transparence concernant Entresto<sup>®</sup> en date du 11 janvier 2017, la HAS estime la population cible du valsartan/sacubitril à environ 113 000 patients.(88)



Classes de recommandations	Définition	Suggestion de termes à utiliser
Classe I	Preuve et/ou accord général sur le fait qu'un traitement ou une procédure sont bénéfiques, utiles ou efficaces.	Est indiqué/est recommandé (e).
Classe II	Preuve d'un conflit et/ou d'une divergence d'opinions sur l'utilité/l'efficacité du traitement ou de la procédure concerné.	
Classe IIa	Le poids de la preuve/opinion est en faveur de l'utilité/efficacité.	Devrait être considéré (e).
Classe IIb	L'utilité/l'efficacité est moins bien établie par la preuve/opinion.	Peut être considéré (e).
Classe III	Preuve ou accord général sur le fait que le traitement ou la procédure concernés ne sont pas utiles/efficaces et peuvent être nuisibles dans certains cas.	N'est pas recommandé (e).

Tableau 15: Classe de recommandations ESC 2016 (14).

Niveau de preuve A	Données issues de plusieurs essais cliniques randomisés ou de méta-analyses.
Niveau de preuve B	Données issues d'une seule étude clinique randomisée ou de grandes études non randomisées.
Niveau de preuve C	Consensus de l'opinion des experts et/ou petites études, études rétrospectives, registres.

Tableau 16: Niveaux de preuves ESC 2016 (14).

### **3.7 Quelques molécules innovatrices en cours d'étude dans le traitement de l'IC (11, 21, 40)**

**Verciguat:** l'IC est associée à une inflammation vasculaire et une diminution des taux de NO qui se fixe sur son ligand la guanylate cyclase soluble (GCs) et assure une vasodilatation chez les individus sains. Le verciguat est une nouvelle molécule orale stimulatrice de la GCs qui va engendrer une augmentation des taux de GMPc, second messenger d'une importante voie de régulation du fonctionnement cardiovasculaire, son augmentation provoque une augmentation du taux de NO.

Deux études cliniques de phase II SOCRATES-REDUCED et SOCRATES-PRESERVED ont été effectuées sur le Verciguat. Comme leur nom l'indique, la première a évalué l'efficacité et la tolérance du Verciguat en comparaison à un placebo chez les patients souffrant d'IC stable avec FEVG  $\leq 45\%$ . Le Verciguat a été bien toléré mais la réduction des taux de NT-pro BNP qui reflète son efficacité n'a pas été différente de celle du placebo. Cependant, des résultats prometteurs ont été constatés, car le Verciguat a réussi à augmenter significativement la FEVG et réduire la survenue d'événements cardiovasculaires après 12 semaines de traitement.

Il est actuellement en étude de phase III désignée VICTORIA.(89)

**Patiromer Sorbitex Calcium** (Veltassa®): l'hyperkaliémie est une des principales complications de l'IR, souvent présente chez l'insuffisant cardiaque. Elle est également un effet non souhaité de certains médicaments utilisés dans l'IC (minéralocorticoïdes). La normalisation du taux de potassium est primordiale, en effet l'hyperkaliémie est associée à un sur-risque de mortalité et d'hospitalisations.

Le **Patiromer Sorbitex Calcium** est le premier représentant d'une nouvelle classe de chélateurs de potassium. Dans l'étude PEARL-HF, il a réduit l'incidence de l'hyperkaliémie chez les patients sous traitement pour IC, il a permis également une titration de spironolactone (médicament hyperkaliémiant) chez un nombre de patients plus important comparativement au placebo.

**Omecamtiv Mecabril (OM):** En addition aux voies neurohormonales, l'augmentation de la contractilité du muscle cardiaque fait partie des mesures bénéfiques aux patients en IC.

Les médicaments inotropes positifs actuellement commercialisés agissent sur la contractilité myocardique en augmentant les taux intracellulaires de calcium. Or ceci augmente les besoins

en oxygène du tissu cardiaque, ce qui a pour conséquence une augmentation du taux d'arythmies, de la FC, des hypotensions et de la mortalité.(90)

L'OM est une molécule prometteuse dans la gestion de l'IC systolique. En effet, l'OM agit en tant qu'activateur sélectif des filaments de myosine cardiaques, accélérant d'une part la formation des ponts actine-myosine, et d'autre part augmentant le nombre de sarcomères mobilisables lors de chaque contraction, ceci a pour effet d'augmenter la durée de la systole. L'étude COSMIC-HF a prouvé que l'OM diminuait la FC et le taux de NTproBNP, tout en augmentant la FEVG.(91,92)

**Empagliflozine (jardiance®)**: cette molécule est un inhibiteur du SGLT2 (Co-transporteur sodium-glucose) indiqué en monothérapie ou en association à d'autres médicaments, pour le traitement du diabète de type II.

Lors de l'étude EMPA-REG-OUTCOME qui avait comme but de prouver son innocuité au niveau cardiovasculaire, il est apparu une baisse de 38% de la mortalité cardiovasculaire dans le groupe empagliflozine comparativement au placebo. Ce qui a poussé le laboratoire qui le commercialise à programmer deux essais cliniques, le premier chez des diabétiques en IC, le deuxième chez des Insuffisant cardiaques non diabétiques.(93)

## 4 Conclusion

Entresto<sup>®</sup>, premier représentant de la nouvelle classe thérapeutique des inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine, est indéniablement une bonne nouvelle pour les patients insuffisants cardiaques. L'étude PARADIGM-HF a prouvé la supériorité du LCZ696 face à l'énalapril, molécule de référence pour le traitement de l'insuffisance cardiaque depuis une vingtaine d'années, sur la mortalité cardiovasculaire ou les hospitalisations pour IC.

Bien que les patients inclus dans l'étude PARADIGM-HF aient subi plus d'épisodes d'angioedèmes et d'hypotension dans le groupe LCZ696 que dans le groupe énalapril, les résultats de l'étude sont nettement en faveur du LCZ696, ce qui a conduit à l'arrêt prématuré des études en vue de sa commercialisation.

Cependant, comme toute molécule innovante, des questions subsistent sur l'innocuité à long terme: effet sur les fonctions cognitives, évaluation du risque de survenue d'angioedèmes dans la population noire etc...

Malgré les résultats positifs de l'étude PARADIGM-HF, Entresto<sup>®</sup> n'est pas la révolution qu'on attendait pour traiter l'IC à FEVG réduite, en témoigne l'ASMR (amélioration du service médical rendu) attribué par la commission de transparence à Entresto qui est jugé mineur.

Selon moi, la vraie révolution dans le traitement de l'IC chronique à FEVG réduite est à portée de main. Elle passe, entre autres, par l'application des recommandations des sociétés savantes française, européennes et internationales: selon une étude menée par la caisse nationale d'assurance maladie en 2012 (94), 81% des patients insuffisants cardiaques ne bénéficient pas de tous les traitements recommandés dans l'IC, 40% des patients ne sont pas suivis par un cardiologue et 25% des patients se sont vu prescrire des AINS, molécules pouvant aggraver l'IC. Elle passe également par une plus large dispensation de l'ETP, qui rappelons-le s'est montrée, selon des études, aussi efficace que certaines thérapeutiques médicamenteuses indiquées dans l'IC.

## REFERENCES

1. Gillot C, Paupe J, Schmitt H. Universalis: Appareil circulatoire humain [Internet]. Universalis. [cité 24 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com/merlin.u-picardie.fr/encyclopedie/circulatoires-systemes-appareil-circulatoire-humain/>
2. Tortora GJ, Grabowski SR. Principes d'anatomie et de physiologie. Bruxelles; [Anjou, Québec: De Boeck Université ; [Centre Educatif et Culturel]; 1994.
3. Alché E-P d'. Comprendre la physiologie cardiovasculaire. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2008.
4. Sherwood L. Physiologie humaine. Bruxelles: De Boeck; 2006.
5. Latrémouille C, Lintz F. Anatomie du coeur. EMC-Cardiol-Angeiol. 2005;2(3):231–251.
6. FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 [Internet]. [cité 30 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.2.2.3.html>
7. Fenton M, Burch M. Understanding chronic heart failure. Arch Dis Child. 1 sept 2007;92(9):812-6.
8. Ferrari R, Balla C, Fucili A. Heart failure: an historical perspective. Eur Heart J Suppl. nov 2016;18(suppl G):G3-10.
9. Bianucci R, Loynes RD, Sutherland ML, Lallo R, Kay GL, Froesch P, et al. Forensic Analysis Reveals Acute Decompensation of Chronic Heart Failure in a 3500-Year-Old Egyptian Dignitary. J Forensic Sci. sept 2016;61(5):1378-81.
10. Gabet A, Lamarche-vadel A, Chin F, juillère Y, De peretti C, Olié V. Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, évolutions 2000-2010. Bull Epidémiol Hebd. 8 juill 2014;(21-22):386-94.
11. Authors/Task Force Members, McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart

Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2 juill 2012;33(14):1787-847.

12. L'insuffisance cardiaque / Maladies cardio-neuro-vasculaires / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 3 févr 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/L-insuffisance-cardiaque>
13. Trochu J-N. Insuffisance cardiaque de l'adulte. Rev Prat. 15 janv 2002;(1):99-112.
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 6-2016 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.
15. Komajda M. [Management of heart failure: a challenge for healthcare systems]. Bull Acad Natl Med. juin 2012;196(6):1159-1165; discussion 1165-1167.
16. Cohen solal alain. L'insuffisance cardiaque diastolique. Rev Prat. 20 sept 2010;(7):933-4.
17. Cardiomyopathie dilatée [Internet]. Institut de cardiologie de Montréal. [cité 24 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.icm-mhi.org/fr/soins-et-services/maladies-cardiovasculaires/cardiomyopathie-dilatee>
18. Les cardiopathies ischémiques [Internet]. [cité 24 févr 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques>
19. Cardiopathies valvulaires et congénitales graves chez l'adulte [Internet]. HAS; [cité 24 févr 2017]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/guide\\_medecin\\_ald\\_5\\_valvulopathies.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/guide_medecin_ald_5_valvulopathies.pdf)
20. Trochu J-N. Insuffisance cardiaque de l'adulte. Rev Prat. 17 déc 2012;62(10):1433-42.

21. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart*. 1 avr 2007;93(4):476-82.
22. Lacroix D, Collège national des enseignants de cardiologie (France), Société française de cardiologie. *Cardiologie*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2010.
23. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail*. févr 2014;2(1):24-31.
24. Collège national des enseignants de cardiologie (France), Cohen A, Wolf J-É, Société française de cardiologie. *Les fondamentaux de la pathologie cardiovasculaire: enseignement intégré, système cardiovasculaire*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014.
25. Isnard R. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque à l'usage du clinicien. *Rev Prat*. 20 sept 2010;60:916-20.
26. Insuffisance cardiaque [Internet]. [cité 25 juin 2017]. Disponible sur: [http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module12/item\\_250/poly/250\\_Insuffisance\\_cardiaque.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module12/item_250/poly/250_Insuffisance_cardiaque.pdf)
27. Société française de pharmacologie clinique et de thérapeutique, Bellien J, Cracowski J-L, Collège national de pharmacologie médicale (France). *Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire*. Issy-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016.
28. 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.
29. Endothélines et antagonistes – Pharmacorama [Internet]. [cité 29 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-peptides-vaso-actifs/endothelins-antagonistes/>

30. Kalra PR, Moon JCC, Coats AJS. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol.* oct 2002;85(2-3):195-7.
31. Oddeze C. Insuffisance cardiaque et peptides natriurétiques. *SPECTRA Biol.* (148):41-6.
32. Hubers SA, Brown NJ. 3-Combined Angiotensin Receptor Antagonism and Nephilysin Inhibition. *Circulation.* 15 mars 2016;133(11):1115-24.
33. Kuhn M. Molecular Physiology of Membrane Guanylyl Cyclase Receptors. *Physiol Rev.* avr 2016;96(2):751-804.
34. Cohen solal alain. Etude ASCEND | Société Française de Cardiologie [Internet]. [cité 1 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.sfcadio.fr/etude-ascend>
35. Gardner DG, Chen S, Glenn DJ, Grigsby CL. Molecular biology of the natriuretic peptide system: implications for physiology and hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. mars 2007;49(3):419-26.
36. Michiels Y. Insuffisance cardiaque, rôle du pharmacien. *Actual Pharm.* oct 2016;55(559):44-7.
37. Isnard R, Hammoudi N, Legrand L, Pousset F. Que retenir des dernières recommandations européennes sur l'insuffisance cardiaque chronique et aiguë ? *Presse Médicale* [Internet]. [cité 29 juill 2017]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498217303202>
38. Komajda M. Dossier: Traitement de l'insuffisance cardiaque. *Rev Prat.* mai 2017;(5):497-516.
39. Haute Autorité de Santé. Evaluation des défibrillateurs cardiaques automatiques implantables avec sonde(s) endocavitaire(s). Saint- Denis La Plaine : HAS; 2015.
40. Aupetit J-F. La resynchronisation dans l'insuffisance cardiaque chronique : à qui la proposer et comment en assurer le suivi ? *Arch Mal Coeur Vaiss - Prat.* 1 avr 2009;2009(177):7.



41. Dorent R, Cantrelle C, Jasseron C, Legeai C. La greffe cardiaque en France : bilan actuel. *Presse Médicale*. 1 juill 2014;43(7):813-22.
42. Tabet Jy. La réadaptation dans l'insuffisance cardiaque - Quels bénéfices ? Pour quels patients ? | *Cardiologie Pratique* [Internet]. [cité 19 août 2017]. Disponible sur: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0025987-readaptation-linsuffisance-cardiaque-quels-benefices-quels-patients>
43. Harcaute e, picard F, Bauer F, Assyag P, Bourgueil Y, Thebaut J-F, et al. Dossier : insuffisance cardiaque. *Concours Méd*. 22 mars 2010;(6):231-9.
44. M. Van Craenenbroeck E. Exercise training as therapy for chronic heart failure [Internet]. [cité 1 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/Exercise-training-as-therapy-for-chronic-heart-failure>
45. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires - Article 84. 2009-879 juill 21, 2009.
46. Jourdain P, Juillière Y, Hany S-A, Hrynchyshyn N, Desnos M. Éducation thérapeutique des patients atteints d'insuffisance cardiaque. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 déc 2014;8(6):581-6.
47. Juillière Y, Jourdain P, Suty-Selton C, Béard T, Berder V, Maître B, et al. Therapeutic patient education and all-cause mortality in patients with chronic heart failure: A propensity analysis. *Int J Cardiol*. sept 2013;168(1):388-95.
48. Bozkurt B, Mann DL. The Treatment of Heart Failure in the 21st Century: Is the Glass Half Empty or Half Full? *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2013;9(1):3-5.
49. Howell EH, Cameron SJ. Nephilysin inhibition: a brief review of past pharmacological strategies for heart failure treatment and future directions. *Cardiol J*. 26 sept 2016;
50. 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.

51. Bachelot A, Chabbert-Buffet N, Salenave S, Kerlan V, Galand-Portier M-B. Les traitements anti-androgènes. *Ann Endocrinol.* févr 2010;71(1):e20-6.
52. De groote pascal. Traiter l'insuffisance cardiaque systolique. *Rev Prat Médecine Générale.* mai 2012;26(882):419-24.
53. Caulin C, Roguet I, Vidal SA. Vidal Recos: recommandations en pratique 2016 : 185 stratégies thérapeutiques. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2015.
54. Adams KF, Ghali JK, Herbert Patterson J, Stough WG, Butler J, Bauman JL, et al. A perspective on re-evaluating digoxin's role in the current management of patients with chronic systolic heart failure: targeting serum concentration to reduce hospitalization and improve safety profile: Re-evaluating digoxin's role in the current management of patients with chronic systolic heart failure. *Eur J Heart Fail.* mai 2014;16(5):483-93.
55. Uijl E, Roksnoer LCW, Hoorn EJ, Danser AHJ. 19-From ARB to ARNI in Cardiovascular Control. *Curr Hypertens Rep.* déc 2016;18(12):86.
56. Kenny AJ, Bourne A, Ingram J. 22-Hydrolysis of human and pig brain natriuretic peptides, urodilatin, C-type natriuretic peptide and some C-receptor ligands by endopeptidase-24.11. *Biochem J.* 1 avr 1993;291 ( Pt 1):83-8.
57. Bayes-Genis A, Lupón J. 23-Nepriylisin: Indications, Expectations, and Challenges. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* juill 2016;69(7):647-9.
58. Papadimitriou L, Hamo CE, Butler J. 24-Heart failure guidelines: What's new? *Trends Cardiovasc Med.* juill 2017;27(5):316-23.
59. Kaplinsky E. 20-Sacubitril/valsartan in heart failure: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis.* nov 2016;7(6):278-90.
60. Minguet J, Sutton G, Ferrero C, Gomez T, Bramlage P. 1-LCZ696 : a new paradigm for the treatment of heart failure? *Expert Opin Pharmacother.* févr 2015;16(3):435-46.
61. Singh JSS, Lang CC. 2-Angiotensin receptor-nepriylisin inhibitors: clinical potential in heart failure and beyond. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:283-95.

62. Haute Autorité de Santé. 4-COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 11 mai 2016 [Internet]. Saint- Denis La Plaine : HAS; 2016 mai [cité 23 sept 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14835\\_ENTRESTO\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT14835.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14835_ENTRESTO_PIC_INS_Avis3_CT14835.pdf)
63. Bělohávek J. 7-[Study PARADIGM-HF - a paradigm shift in the treatment of chronic heart failure]. *Cas Lek Cesk.* 2015;154(6):269-71.
64. Novartis Pharmaceuticals Corp. 8-ENTRESTO-Prescribing informations [Internet]. 2015 [cité 23 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/entresto.pdf>
65. Novartis Pharmaceuticals Corp. 9-Novartis' new heart failure medicine LCZ696, now called Entresto(TM), approved by FDA to reduce risk of cardiovascular death and heart failure hospitalization | Novartis [Internet]. [cité 19 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-new-heart-failure-medicine-lcz696-now-called-entrestotm-approved-fda>
66. Cada DJ, Baker DE, Leonard J. 5-Sacubitril/Valsartan. *Hosp Pharm.* nov 2015;50(11):1025-36.
67. Lefkowitz MP. 11-LCZ696 (sacubitril/valsartan), an angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI): clinical development in heart failure. *BMC Pharmacol Toxicol* [Internet]. déc 2015 [cité 19 sept 2017];16(S1). Disponible sur: <http://bmcpharmacoltoxicol.biomedcentral.com/articles/10.1186/2050-6511-16-S1-A1>
68. Vidal 2017: le dictionnaire. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2017.
69. Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, et al. 13- Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LCZ696, a Novel Dual-Acting Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol.* avr 2010;50(4):401-14.
70. Gan L, Langenickel T, Petruck J, Kode K, Rajman I, Chandra P, et al. 16-Effects of age and sex on the pharmacokinetics of LCZ696, an angiotensin receptor neprilysin inhibitor: The Journal of Clinical Pharmacology. *J Clin Pharmacol.* janv 2016;56(1):78-86.

71. Fala L. 17-Entresto (Sacubitril/Valsartan): First-in-Class Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor FDA Approved for Patients with Heart Failure. *Am Health Drug Benefits*. sept 2015;8(6):330-4.
72. Center for Drug Evaluation and Research. Application number 207620Orig1s000. 25-Medical review(s): LCZ696 (Entresto) [Internet]. 2015. Disponible sur: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/207620Orig1s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207620Orig1s000MedR.pdf)
73. European Medicines Agency. 29-Assessment report ENTRESTO [Internet]. 2015. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004062/WC500197538.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf)
74. Schoenfeld HA, West T, Verghese PB, Holubasch M, Shenoy N, Kagan D, et al. 30-The effect of angiotensin receptor neprilysin inhibitor, sacubitril/valsartan, on central nervous system amyloid- $\beta$  concentrations and clearance in the cynomolgus monkey. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15 mai 2017;323:53-65.
75. Feldman AM, Haller JA, DeKosky ST. 31-Valsartan/Sacubitril for Heart Failure: Reconciling Disparities Between Preclinical and Clinical Investigations. *JAMA*. 5 janv 2016;315(1):25-6.
76. Hua Y, Wang I, Liu B, Kelly DJ, Reid C, Liew D, et al. 28-Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696: pharmacology, pharmacokinetics and clinical development. *Future Cardiol*. mars 2017;13(2):103-15.
77. Andersen MB, Simonsen U, Wehland M, Pietsch J, Grimm D. 32-LCZ696 (Valsartan/Sacubitril)--A Possible New Treatment for Hypertension and Heart Failure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. janv 2016;118(1):14-22.
78. Ayalasomayajula S, Langenickel T, Pal P, Boggarapu S, Sunkara G. Clinical Pharmacokinetics of Sacubitril/Valsartan (LCZ696): A Novel Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 17 avr 2017 [cité 30 sept 2017]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s40262-017-0543-3>
79. Senni M, McMurray JJV, Wachter R, McIntyre HF, Reyes A, Majercak I, et al. 33-Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-

- blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail.* sept 2016;18(9):1193-202.
80. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. 34- Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 11 sept 2014;371(11):993-1004.
81. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. 35- ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* août 2012;14(8):803-69.
82. Bédard J, Couillard-Montminy V, Lefebvre S. Comparaison entre l'énalapril et un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. *Pharmactuel.* 2016;49(1):33-40.
83. Yandrapalli S, Aronow WS, Mondal P, Chabbott DR. Limitations of Sacubitril/Valsartan in the Management of Heart Failure. *Am J Ther.* avr 2017;24(2):e234-9.
84. Correia LCL, Rassi A. Paradigm-HF: a Paradigm Shift in Heart Failure Treatment? *Arq Bras Cardiol.* janv 2016;106(1):77-9.
85. European Medicines Agency. Summary of the risk management plan (RMP) for Entresto(sacubitril/valsartan) [Internet]. 2015 [cité 3 oct 2017]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Risk-management-plan\\_summary/human/004062/WC500194315.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/004062/WC500194315.pdf)
86. European Medicines Agency. Questions and answers on the risk management plan summary [Internet]. 2017 [cité 3 oct 2017]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/05/WC500166101.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/05/WC500166101.pdf)
87. Novartis announces investment in FortiHFy clinical program of Entresto® and heart failure [Internet]. Novartis. 2016 [cité 12 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-investment-fortihfy-clinical-program-entrestor-and-heart>

88. Haute Autorité de Santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 11 janvier 2017 [Internet]. Saint- Denis La Plaine : HAS; 2017 janv [cité 29 sept 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15575\\_ENTRESTO\\_PIC\\_REEV\\_AvisPostAud\\_CT15575.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15575_ENTRESTO_PIC_REEV_AvisPostAud_CT15575.pdf)
89. Screever EM, Meijers WC, van Veldhuisen DJ, de Boer RA. New developments in the pharmacotherapeutic management of heart failure in elderly patients: concerns and considerations. *Expert Opin Pharmacother*. mai 2017;18(7):645-55.
90. Liu LC, Dorhout B, van der Meer P, Teerlink JR, Voors AA. Omecamtiv mecarbil: a new cardiac myosin activator for the treatment of heart failure. *Expert Opin Investig Drugs*. 2 janv 2016;25(1):117-27.
91. Planelles-Herrero VJ, Hartman JJ, Robert-Paganin J, Malik FI, Houdusse A. Mechanistic and structural basis for activation of cardiac myosin force production by omecamtiv mecarbil. *Nat Commun* [Internet]. déc 2017 [cité 13 oct 2017];8(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41467-017-00176-5>
92. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *The Lancet* [Internet]. avr 2017 [cité 13 oct 2017]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617310711>
93. Bargoin vincent. L'antidiabétique empagliflozine bientôt évaluée dans l'insuffisance cardiaque [Internet]. *Medscape*. 2016 [cité 13 oct 2017]. Disponible sur: <http://francais.medscape.com/viewarticle/3602326>
94. Rédaction L. Le bilan dramatique du traitement de l'insuffisance cardiaque en France [Internet]. *DocBuzz*. 2012 [cité 27 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.docbuzz.fr/2012/08/29/123-le-bilan-dramatique-de-la-prise-en-charge-de-linsuffisance-cardiaque-en-france/>

FAKRACH Mohammed

## **ENTRESTO<sup>®</sup> et insuffisance cardiaque**

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie  
Université de Picardie Jules Verne 2017

Mots clés : Insuffisance cardiaque ; ENTRESTO <sup>®</sup> ; néprilysine ; NEP ; péptides natriurétiques ; LCZ696 ; sacubitril ; Valsartan ; PARADIGM-HF ;réentraînement cardiaque
--

### **Résumé**

L'insuffisance cardiaque est, selon certains auteurs, la pathologie du 21<sup>ème</sup> siècle, c'est une pathologie grave, évolutive, qui commence bien avant l'apparition des premiers symptômes. L'impact énorme d'une part sur la qualité de vie des patients atteints d'IC, d'autre part sur le système de santé français nous pousse à nous réjouir de l'arrivée d'une nouvelle classe thérapeutique pour soigner l'IC.

Cette thèse présente les différentes études ayant permis la validation d'ENTRESTO<sup>®</sup>, les différents échecs à inhiber la néprilysine et qui ont aidé à l'émergence ENTRESTO<sup>®</sup>, ainsi qu'un rappel sur l'insuffisance cardiaque chronique.