



HAL
open science

Insuffisance cardiaque chronique : apport des inhibiteurs de la néprilysine

Alexis Bodin

► **To cite this version:**

Alexis Bodin. Insuffisance cardiaque chronique : apport des inhibiteurs de la néprilysine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02431717

HAL Id: dumas-02431717

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02431717v1>

Submitted on 8 Jan 2020

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

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

Université de Bordeaux
U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques

Année 2019

N°111

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par Alexis BODIN
Né le 07 septembre 1993 à BRUGES

Le 20 décembre 2019 à BORDEAUX

**Insuffisance cardiaque chronique :
Apport des inhibiteurs de la néprilysine**

Sous la direction du Professeur Jean-François QUIGNARD

Membres du jury :

Professeur Jean-François QUIGNARD

Président

Professeur Véronique MICHEL

Examineur

Docteur Séverine TOCAVEN

Examineur

Remerciements

Je souhaite témoigner ma reconnaissance à tous ceux qui m'ont accompagné tout au long de ces années d'études et qui ont permis la rédaction de cette thèse...

À Monsieur le **Professeur Jean-François QUIGNARD**, pour avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous remercie pour votre aide et vos conseils ainsi que pour le temps que vous m'avez accordé pour permettre la rédaction de cette thèse.

À Madame le **Professeur Véronique MICHEL**, pour avoir accepté de juger mon travail en faisant partie de ce jury de thèse.

À Madame le **Docteur Séverine TOCAVEN**, je vous remercie pour ces années passées ensemble au sein de votre officine. J'ai beaucoup appris sur le plan humain et professionnel avec vous et il était important pour moi de vous avoir dans mon jury. Merci encore.

À **Papa et Maman**. Vous me soutenez depuis toujours, sans vous je n'aurais pas pu en arriver là et vous m'avez toujours poussé à donner le meilleur de moi-même. Merci de m'avoir permis de devenir ce que je suis, j'espère vous rendre aussi fier que je suis heureux d'être votre fils.

À **Tracy**, avec qui j'ai partagé ces cinq merveilleuses dernières années. Merci pour tout le bonheur que tu m'apportes chaque jour que je passe à tes côtés. La rédaction de cette thèse aurait été impossible sans ton soutien et tes conseils.

À ma sœur **Andréa** et à mon frère **Thomas**, merci d'être là pour moi, d'avoir toujours cru en moi, je suis heureux d'être votre grand frère. Merci pour tous les bons moments passés et ceux (très nombreux) à venir.

À **Papi Serge**, à **Mamie Uschi** et à **Mamie Huguette**. Merci pour tout le soutien que vous m'avez toujours apporté, je suis fier d'être votre petit-fils.

À mon oncle **Olivier**, merci d'être là pour moi. Merci également à **Anna**, **Jordan** et **Ivanna** pour tous les bons moments que l'on passe ensemble.

À **Philippe**, **Nathalie**, **Matthieu** et **Antoine**, mes cousins, merci pour toutes les soirées et vacances passées ensemble.

À **Nora**, **Michel**, **Samy**, **Lauren**, **Leslie**, **Romain**, merci pour les bons moments passés ensemble. Je suis heureux de vous compter parmi mes proches. Un bisou à ma première nièce **Valentine**.

À **Benjamin**, **Maxime** et **Quentin**, la team Magonty, je suis heureux de vous compter parmi mes amis depuis plus de 20 ans. À **Hugo**, **Nicolas** et **Ludovic**, mes amis du lycée, toujours partants pour des soirées intelligentes. À tous mes amis de la fac de Pharmacie, ces années n'auraient pas été les mêmes sans vous.

Une pensée pour mon grand-père, **Papi Roland** et mon arrière-grand-mère **Mamie Blanblan**, j'aurais aimé que vous soyez avec moi pour ce moment.

Table des matières

REMERCIEMENTS	1
TABLE DES MATIERES	3
LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES FIGURES	10
INTRODUCTION.....	12
PARTIE I. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE.....	14
1. DEFINITION GENERALE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE	14
2. PHYSIOLOGIE D'UN CŒUR SAIN (2-6).....	14
2.1. Constitution de l'appareil circulatoire (3).....	14
2.2. Structure anatomique du cœur (3,4).....	15
2.3. Histologie du myocarde (4,5)	16
2.3.1. Les cardiomyocytes indifférenciés.....	17
2.3.2. Les cardiomyocytes nodaux.....	19
2.4. Activité électrique du cœur (4)	20
2.5. Vaisseaux sanguins (6)	21
2.6. Vascularisation (6).....	22
2.7. Innervation par le système nerveux autonome (SNA).....	22
2.8. Récepteurs adrénergiques et cholinergiques	24
2.9. Cycle cardiaque (4).....	25
2.9.1. Diastole ventriculaire.....	26
2.9.2. Systole ventriculaire	26
2.10. Débit cardiaque (2,5,6).....	27
3. INSUFFISANCE CARDIAQUE DROITE, GAUCHE ET TOTALE (8,9)	29
4. INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE AIGUË (9).....	30
5. DEFINITION SELON LA FRACTION D'EJECTION VENTRICULAIRE GAUCHE.....	30
6. ÉTIOLOGIES PRINCIPALES DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE (14)	31
6.1. IC liée à une cardiomyopathie ischémique	31
6.2. IC liée à une cardiomyopathie hypertensive.....	32
6.3. Remodelage cardiaque (2)	32
6.3.1. Remodelage physiologique ou adaptatif	32
6.3.2. Remodelage pathologique ou maladaptatif	33
7. ASPECTS MOLECULAIRES ET HORMONAUX DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE.....	35

7.1.	<i>Système nerveux autonome dans l'IC</i>	35
7.2.	<i>Endothéline (5,15,16)</i>	35
7.1.	<i>Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et implication dans l'IC (5,17)</i>	37
7.2.	<i>Endopeptidase neutre ou néprilysine (NEP) (5,19–23)</i>	38
8.	CLASSIFICATIONS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE	42
8.1.	<i>Stade ACCF/AHA et classe NYHA (Tableau 3) (10,11)</i>	42
8.2.	<i>Classification canadienne (Tableau 4) (14)</i>	43
9.	EPIDEMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE (25,26).....	44
10.	DIAGNOSTIC (14,27,28)	45
10.1.	<i>Signes fonctionnels</i>	46
10.2.	<i>Électrocardiogramme</i>	47
10.3.	<i>Radiographie du thorax</i>	47
10.4.	<i>Examens biologiques</i>	48
10.5.	<i>Échocardiographie Doppler</i>	49
PARTIE II. THERAPEUTIQUES ACTUELLES DANS L'IC CHRONIQUE A FEVG DIMINUEE		51
1.	STRATEGIES THERAPEUTIQUES DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE	51
2.	TRAITEMENTS NON-PHARMACOLOGIQUES (33)	53
2.1.	<i>Habitudes de vie et comportements</i>	53
2.2.	<i>Réadaptation cardiaque</i>	55
3.	TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES.....	56
3.1.	<i>Les médicaments de première et deuxième intention</i>	56
3.1.1.	Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (Figure 17) (37–39)	56
3.1.1.1.	Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.....	56
3.1.1.2.	Les antagonistes des récepteurs AT ₁ à l'angiotensine II (ou sartans).....	59
3.1.1.3.	Les inhibiteurs de la rénine	61
3.1.1.4.	Indications des médicaments du système rénine-angiotensine-aldostérone	61
3.1.2.	Bêta-bloquants (38,39)	62
3.2.	<i>Les molécules de troisième intention</i>	65
3.2.1.	Ivabradine (38,39).....	65
3.3.	<i>Les molécules de dernière intention</i>	66
3.3.1.	Digoxine (39,44).....	66
3.3.2.	Isosorbide dinitrate et hydralazine (12,39).....	69
3.4.	<i>Les diurétiques</i>	70
3.4.1.	Les diurétiques de l'anse	71
3.4.2.	Les diurétiques thiazidiques et apparentés	72
3.4.3.	Les antagonistes compétitifs des récepteurs à l'aldostérone du tube contourné distal et du canal collecteur	73
4.	DISPOSITIFS IMPLANTABLES ET RESYNCHRONISATION CARDIAQUE (14,33,50–53)	74
4.1.	<i>Défibrillateur automatique implantable (DAI)</i>	74

4.2.	<i>Resynchronisation cardiaque</i>	76
4.3.	<i>Dispositif d'assistance ventriculaire (DAV)</i>	76
5.	TRANSPLANTATION CARDIAQUE (14)	77
PARTIE III. LES INHIBITEURS DE LA NEPRILYSINE DANS L'IC.....		79
1.	L'OMAPATRILAT : COMBINAISON D'UN IEC ET D'UN INHIBITEUR DE LA NEP (55)	79
2.	LA COMBINAISON SACUBITRIL/VALSARTAN	80
2.1.	<i>Présentation</i>	80
2.2.	<i>Pharmacodynamie et pharmacocinétique de l'association sacubitril/valsartan (57)</i>	81
2.2.1.	Études animales	81
2.2.1.1.	Pharmacocinétique	81
2.2.1.2.	Pharmacodynamie	82
2.2.2.	Études cliniques sur des volontaires sains	83
2.2.2.1.	Participants	83
2.2.2.2.	Étude en escalade de doses	83
2.2.2.3.	Étude de biodisponibilité	86
2.2.2.4.	Effets indésirables	86
2.2.2.5.	Résultats pharmacocinétiques	88
2.2.2.6.	Résultats pharmacodynamiques	89
2.3.	<i>L'essai PARADIGM-HF</i>	90
2.3.1.	Critères d'inclusion	90
2.3.2.	Critères d'exclusion	91
2.3.3.	Déroulement de l'essai clinique.....	92
2.3.4.	Caractéristiques des patients sélectionnés en phase de randomisation (Tableau 18)	95
2.3.5.	Résultats de l'essai clinique	96
2.4.	<i>AMM et pharmacovigilance (60,61)</i>	97
DISCUSSION		99
CONCLUSION.....		102
BIBLIOGRAPHIE		104
SERMENT DE GALIEN.....		110

Liste des abréviations

AA	Acide(s) aminé(s)
AAC	Angiopathie amyloïde cérébrale
ACCF/AHA	<i>American College of Cardiology Foundation/American Heart Association</i> (Fondation du collège américain de cardiologie/Association américaine du coeur)
ADH	Hormone antidiurétique
ADP	Adénosine di-phosphate
ALAT/ASAT	Alanine aminotransférase/Aspartate aminotransférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANP	<i>Atrial natriuretic peptide</i> (peptide natriurétique atrial)
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APP	Aminopeptidase P
ARA II	Antagoniste des récepteurs AT ₁ à l'angiotensine II
ASI	Activité sympathomimétique intrinsèque
AT	Angiotensine
ATP	Adénosine tri-phosphate
ATU	Autorisation d'utilisation temporaire
AVC	Accident vasculaire cérébral
BNP	<i>B-type natriuretic peptide</i> (peptide natriurétique de type B)
CNP	<i>C-type natriuretic peptide</i> (peptide natriurétique de type C)
DACM	Dispositif d'assistance circulatoire mécanique
DAG	Diacylglycérol
DAI	Défibrillateur automatique implantable
DAV	Dispositif d'assistance ventriculaire
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DMLA	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
ECA	Enzyme de conversion de l'angiotensine
ECG	Électrocardiogramme
EI	Effet(s) indésirable(s)
Fc	Fréquence cardiaque

FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
GMPc	Guanosine monophosphate cyclique
GTP	Guanosine triphosphate
HAS	Haute Autorité de Santé
HCTZ	Hydrochlorothiazide
HPLC	Chromatographie liquide haute performance
HTA	Hypertension artérielle
IC	Insuffisance cardiaque
ICT	Index cardio-thoracique
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC	Indice de masse corporelle
IP3	Inositol triphosphate
IVG	Insuffisance ventriculaire gauche
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i> (lipoprotéine de faible densité)
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MEC	Matrice extracellulaire
MS	Spectrométrie de masse
NEP	Néprilysine
NFS	Numération formule sanguine
NYHA	<i>New York Heart Association</i> (Association du cœur de New York)
OAP	Œdème aigu du poumon
PIP2	Phospho-inositol diphosphate
PKC	Phosphokinase C
PLC	Phospholipase C
SCA	Syndrome coronarien aigu
SMR	Service médical rendu
SNA	Système nerveux autonome
SP	Substance P
SSC	Surface sous la courbe
TCD	Tube contourné distal
VD	Ventricule droit
VES	Volume d'éjection systolique

VG	Ventricule gauche
VS	Volume systolique
VTD	Volume télédiastolique
VTDVG	Volume télédiastolique du ventricule gauche
VTS	Volume télésystolique
VTSVG	Volume télésystolique du ventricule gauche

Liste des tableaux

TABLEAU 1 - PROPRIETES DES RECEPTEURS DU SNA AU NIVEAU CARDIOVASCULAIRE (4)	24
TABLEAU 2 - LISTE DES SYSTEMES VASOCONSTRICTEURS ET VASODILATATEURS	33
TABLEAU 3 - CLASSIFICATION DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE SELON LES STADES ACCF/AHA ET LES CLASSES NYHA (10,11)	42
TABLEAU 4 - CLASSIFICATION FONCTIONNELLE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE SELON LA SOCIETE CARDIOVASCULAIRE CANADIENNE (14)	43
TABLEAU 5 - SCORE CLINIQUE DE FRAMINGHAM POUR L'INSUFFISANCE CARDIAQUE (29)	46
TABLEAU 6 - TABLEAU RESUMANT LES CARACTERISTIQUES DES IEC (38)	57
TABLEAU 7 - TABLEAU RESUMANT LES CARACTERISTIQUES DES ARA II (38).....	59
TABLEAU 8 - LISTES DES INDICATIONS DES MEDICAMENTS DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE (41)	62
TABLEAU 9 - CONSEQUENCES DU BLOCAGE DU RECEPTEUR B ₁ -ADRENERGIQUE (38)	63
TABLEAU 10 - EFFETS INDESIRABLES DES BETA-BLOQUANTS (38).....	64
TABLEAU 11 - LISTES DES INHIBITEURS ET DES INDUCTEURS DU CYTOCHROME CYP3A4	66
TABLEAU 12 - CARACTERISTIQUES DES DIURETIQUES DE L'ANSE	71
TABLEAU 13 - CARACTERISTIQUES DES DIURETIQUES THIAZIDIQUES	72
TABLEAU 14 - CARACTERISTIQUES DES DIURETIQUES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS A L'ALDOSTERONE	74
TABLEAU 15 - PROFIL DES PARTICIPANTS A L'ETUDE EN ESCALADE DE DOSES (VOLONTAIRES A DOSES-REPETEES).....	85
TABLEAU 16 - EFFETS INDESIRABLES LES PLUS FREQUENTS LORS DE LA PHASE A DOSAGES MULTIPLES DE L'ETUDE EN ESCALADE DE DOSE	87
TABLEAU 17 - C _{MAX} ET T _{1/2} DU VALSARTAN, DE L'AHU377 ET DU LBQ657 CHEZ LES VOLONTAIRES DOSE-UNIQUE.....	88
TABLEAU 18 - CARACTERISTIQUES DES PATIENTS SELECTIONNES EN PHASE DE RANDOMISATION	95

Liste des figures

FIGURE 1 - SCHEMA SIMPLIFIE DE L'ANATOMIE DU CŒUR	15
FIGURE 2 - SCHEMA DE L'ORGANISATION STRUCTURELLE DU MUSCLE CARDIAQUE (7)	17
FIGURE 3 - REPRESENTATION SCHEMATIQUE D'UN SARCOMERE AU REPOS	18
FIGURE 4 - SCHEMA DU SYSTEME DE CONDUCTION DU CŒUR.....	20
FIGURE 5 - TRAJET DU SANG ENTRE LE CŒUR ET LES DIFFERENTS TYPES DE VAISSEAUX	21
FIGURE 6 - VOIE DE SIGNALISATION DES RECEPTEURS ET _A DES CELLULES MUSCULAIRES LISSES VASCULAIRES AVEC ET-1, ENDOTHELINE 1 ; ETA, RECEPTEUR ET _A ; PLC, PHOSPHOLIPASE C ; PIP2, PHOSPHO-INOSITOL DIPHOSPHATE ; DAG, DIACYLGLYCEROL ; IP3, INOSITOL TRIPHOSPHATE ; PKC, PROTEINE KINASE C ; MAPK, MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE ; RS, RETICULUM SARCOPLASMIQUE (15)	35
FIGURE 7 - SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE ; ECA, ENZYME DE CONVERSION ; ADH, HORMONE ANTIDIURETIQUE (5,14)	37
FIGURE 8 - IMPLICATION DE LA NEP DANS LE SRAA AVEC AT I (1-10), ANGIOTENSINE I (1-10) ; ECA1, ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE 1 ; ECA2, ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE 2 ; AT II (1-8), ANGIOTENSINE II (1-8) ; AT (1-9), ANGIOTENSINE (1-9) ; NEP, NEPRILYSINE ; AT (1-7), ANGIOTENSINE (1-7) ; AT1R, RECEPTEUR A L'ANGIOTENSINE II DE TYPE 1 ; AT2R, RECEPTEUR A L'ANGIOTENSINE II DE TYPE 2 ; MAS, RECEPTEUR MAS.....	40
FIGURE 9 - ÉVOLUTION DES TAUX DE PATIENTS HOSPITALISES POUR INSUFFISANCE CARDIAQUE SELON LE SEXE DE 2002 A 2014. TAUX POUR 100 000 HABITANTS STANDARDISES SUR L'AGE DE LA POPULATION EUROPEENNE 2010 DE REFERENCE (EUROSTAT 2013) CHAMP : FRANCE ENTIERE SOURCES : BASE NATIONALE PMSI (ATIH), STATISTIQUES DEMOGRAPHIQUES : INSEE (25).....	44
FIGURE 10 - ÉVOLUTION DES TAUX DE DECES PAR IC SELON LE SEXE DE 2000 A 2013. TAUX POUR 100 000 HABITANTS, STANDARDISES SUR L'AGE SELON LA POPULATION EUROPEENNE 2010 (EUROSTAT 2013). CHAMP : FRANCE ENTIERE. SOURCES : DONNEES DE MORTALITE : INSERM-CEPIDC, STATISTIQUES DEMOGRAPHIQUES : INSEE (25)	45
FIGURE 11 - TRACE D'UN ECG NORMAL ; L'ONDE P CORRESPOND A LA DEPOLARISATION DES OREILLETES ; L'ONDE QRS A LA DEPOLARISATION DES VENTRICULES ; L'ONDE T A LA REPOLARISATION DES VENTRICULES.....	47
FIGURE 12 - CALCUL DE L'INDEX CARDIOTHORACIQUE (ICT) SUR UNE RADIOGRAPHIE THORACIQUE (30)	47
FIGURE 13 - ALGORITHME D'UTILISATION DU BNP DANS L'INSUFFISANCE VENTRICULAIRE GAUCHE (IVG) (27)	49
FIGURE 14 - ÉVALUATION DE LA FEVG EN ECHOCARDIOGRAPHIE DOPPLER BIDIMENSIONNELLE PAR CONTOURAGE DE L'ENDOCARDE DU VENTRICULE GAUCHE EN TELEDIASTOLE ET EN TELESYSTOLE ; VTDVG, VOLUME TELEDIASTOLIQUE DU VENTRICULE GAUCHE ; VTSVG, VOLUME TELESYSTOLIQUE DU VENTRICULE GAUCHE	50
FIGURE 15 - STRATEGIE THERAPEUTIQUE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE (D'APRES LES RECOMMANDATIONS EUROPEENNES 2016 – TRADUCTION DE L'ANGLAIS PAR LE DR. A.KETA – HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE GENEVE) (12,32)	52
FIGURE 16 - PRESENTATION DU REGIME MEDITERRANEEN (36).....	54
FIGURE 17 - CIBLES D'ACTION DES MEDICAMENTS DU SRAA	56
FIGURE 18 - MODE D'ACTION DE LA DIGOXINE	67
FIGURE 19 - SCHEMA SIMPLIFIE DU NEPHRON ET CIBLES DES DIURETIQUES INDIQUES DANS L'IC	70
FIGURE 20 - REPRESENTATION SCHEMATIQUE D'UN DAI (51)	75

FIGURE 21 - EXEMPLE DE SYSTEME DE DAV (53)	76
FIGURE 22 - FORMULE SEMI-DEVELOPPEE DU VALSARTAN	80
FIGURE 23 - FORMULE SEMI-DEVELOPPEE DU SACUBITRIL	80
FIGURE 24 - DEROULEMENT DE L'ETUDE PARADIGM-HF	93
FIGURE 25 - ÉVOLUTION DES EFFECTIFS DE PATIENTS ENTRE CHAQUE ÉTAPE DE L'ETUDE PARADIGM-HF.....	94

Introduction

De nombreux progrès dans le domaine médical ont permis d'allonger considérablement l'espérance de vie dans les pays développés. Ainsi, le vieillissement de la population explique l'apparition de maladies chroniques qui étaient autrefois peu observables.

En parallèle de ces avancées, des habitudes de vie telles que la consommation excessive d'aliments ultra-transformés, de tabac et d'alcool, le manque d'exercices et la sédentarité conduisent à une augmentation des facteurs de risques auxquels s'exposent les populations.

De plus, les méthodes de diagnostic actuelles permettent de mieux dépister les patients souffrant de ces pathologies dont fait partie l'insuffisance cardiaque chronique. La combinaison de ces éléments (vieillissement de la population, augmentation des facteurs de risque et amélioration du diagnostic) pourrait expliquer la hausse du nombre de cas d'insuffisance cardiaque chronique.

L'insuffisance cardiaque touche le ventricule gauche, le ventricule droit ou bien les deux et présente deux formes : aiguë ou chronique. L'insuffisance cardiaque chronique gauche se caractérise elle-même selon sa fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) qui présente trois formes : conservée, intermédiaire ou diminuée. Aujourd'hui, il n'existe pas de schéma thérapeutique défini de prise en charge pour les insuffisances cardiaques chroniques à FEVG conservée ou intermédiaire, ce qui n'est pas le cas pour l'insuffisance cardiaque chronique à FEVG diminuée. En effet, la prise en charge et la classification de cette forme sont bien établies. Dans un premier temps, le patient est traité par des molécules utilisées depuis plusieurs années telles que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II). Cependant depuis 2015, une nouvelle classe de médicaments a fait son apparition sur le marché : les inhibiteurs de la néprilysine (sacubitril).

En 2002, l'essai OVERTURE comparait l'efficacité de l'omapatrilat, une association entre un IEC et un inhibiteur de la néprilysine par rapport à l'énalapril (IEC). L'omapatrilat n'avait pas démontré une efficacité supérieure sur la mortalité et sur le nombre d'hospitalisations par rapport à l'énalapril et présentait un risque d'effets indésirables supérieur.

L'association entre IEC et inhibiteur de la néprilysine n'ayant pas présenté d'améliorations par rapport à l'énalapril, l'inhibiteur de la néprilysine (sacubitril) est alors combiné avec un ARA

II (valsartan). En 2014, les résultats de l'essai PARADIGM-HF sont publiés. L'étude incluait plus de 8000 patients et faisait suite à des études pharmacocinétique et pharmacologiques sur des animaux et des volontaires sains. L'objectif de cet essai était de comparer l'efficacité du sacubitril/valsartan par rapport à l'énalapril sur les patients atteints d'insuffisance cardiaque (IC) chronique à FEVG diminuée. Les conclusions de cette étude conduiront à la commercialisation du sacubitril/valsartan en 2015. La combinaison des deux substances actives est utilisée en troisième ligne d'intention dans l'IC chronique à FEVG diminuée.

L'objectif de cette thèse est de présenter l'insuffisance cardiaque, les traitements et la place des inhibiteurs de la néprilysine au sein de la stratégie thérapeutique de cette maladie.

C'est pourquoi, l'insuffisance cardiaque sera présentée dans la première partie de cette thèse, où seront développées la physiopathologie, les différentes formes cliniques, les étiologies ainsi que les différentes méthodes de diagnostic.

La deuxième partie abordera les classes thérapeutiques antérieures à la mise sur le marché du sacubitril. Les traitements médicamenteux et non médicamenteux seront présentés mais l'attention sera principalement portée sur les molécules utilisées, leurs modes d'action, leurs indications et leurs effets indésirables.

Le sacubitril, première molécule mise sur le marché appartenant au groupe des inhibiteurs de la néprilysine, sera présenté dans la dernière partie de cette thèse. En association avec le valsartan, cette molécule a montré des effets bénéfiques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique et pourrait constituer une nouvelle voie thérapeutique pour les patients souffrant de cette maladie.

Partie I. L'insuffisance cardiaque

1. Définition générale de l'insuffisance cardiaque

Plusieurs définitions caractérisent l'insuffisance cardiaque.

Selon la Fédération française de cardiologie, il s'agit d'un état pathologique dans lequel la pompe cardiaque n'est plus capable d'assurer un débit sanguin suffisant pour satisfaire les besoins de l'organisme (1).

Selon la Société européenne de cardiologie (2), « l'insuffisance cardiaque est une anomalie de la structure ou de la fonction cardiaque, responsable de l'impossibilité pour le cœur, à un niveau de pressions de remplissage normal, à délivrer l'oxygène de façon adaptée aux besoins métaboliques des tissus (ou alors seulement au prix d'une augmentation des pressions de remplissage). » Les patients présentent des symptômes tels que la dyspnée, les œdèmes des chevilles, la fatigue, etc. et des signes typiques de l'insuffisance cardiaque comme la turgescence jugulaire, les râles crépitants et le déplacement du choc de pointe (point le plus bas et le plus externe à la palpation, où peut être sentie la vibration du battement cardiaque), etc.

Dans ces deux définitions, l'atteinte du muscle cardiaque qu'elle soit fonctionnelle ou structurelle conduit à l'incapacité du cœur à assurer les besoins de l'organisme.

2. Physiologie d'un cœur sain (2–6)

2.1. Constitution de l'appareil circulatoire (3)

L'appareil circulatoire est composé :

- D'une pompe, le cœur
- De vaisseaux qui se différencient en
 - Artères, constituant la voie efférente (allant du cœur aux organes)
 - Veines et lymphatiques, constituant la voie afférente (des organes au cœur)
- De sang, milieu liquide transportant de nombreux éléments (dioxygène (O₂), dioxyde de carbone (CO₂), nutriments, etc...) et des cellules (érythrocytes, leucocytes (responsables de l'immunité), etc.).

Le rôle de l'appareil circulatoire est donc de permettre la circulation du sang, pour assurer ainsi la distribution aux organes de l'O₂ et des nutriments et le retour des déchets et du CO₂.

2.2. Structure anatomique du cœur (3,4)

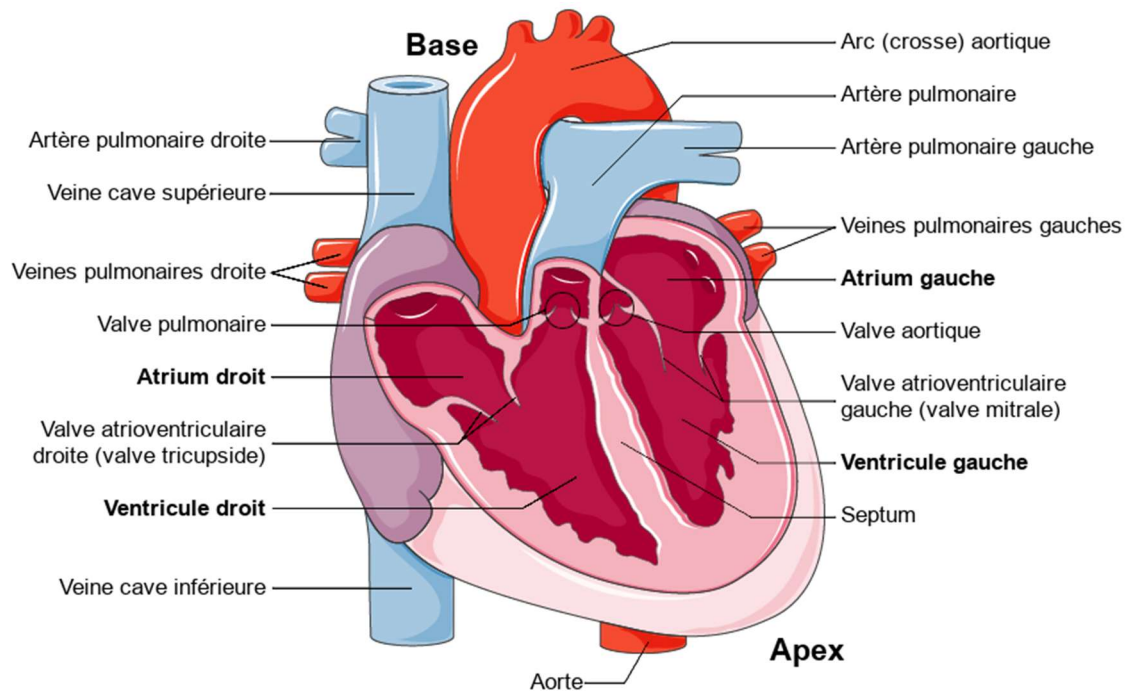


Figure 1 - Schéma simplifié de l'anatomie du cœur

Le cœur (Figure 1) est un organe musculaire creux strié à contraction rapide et involontaire. Il se situe dans le médiastin antérieur, au centre du thorax. Le diamètre du cœur diminue de sa base vers son apex. Il est recouvert d'une séreuse appelée péricarde qui se compose de 3 couches :

- Le myocarde, muscle strié vascularisé par les artères coronaires
- L'endocarde, muqueuse tapissant les cavités en dedans du myocarde (les cellules endothéliales possèdent une action antithrombotique et empêchent la coagulation intracardiaque)
- L'épicarde, feuillet viscéral du péricarde en dehors du myocarde

De plus, le cœur se divise en quatre cavités, deux oreillettes (ou atriums) et deux ventricules. Chaque côté du cœur est composé d'une oreillette et d'un ventricule. Comme il n'existe aucune communication directe entre ces deux côtés, ils sont communément appelés cœur droit et cœur gauche. Le sang pénètre par les oreillettes avant d'être pompé hors du cœur par les ventricules.

A droite, le sang pénètre dans l'oreillette par les veines caves inférieures et supérieures et par la veine coronaire (ou sinus, située dans le sillon atrio-ventriculaire), et est expulsé du ventricule au niveau de l'artère pulmonaire.

A gauche, le sang entre dans l'oreillette par les veines pulmonaires et est éjecté du ventricule par l'aorte. Le cœur droit permet la distribution du sang hypo-oxygéné aux poumons où le sang relargue le CO₂ et se charge en O₂ tandis que le cœur gauche assure la perfusion des organes par le sang oxygéné. Le septum sépare cœur droit et cœur gauche. Il empêche le mélange des sangs oxygéné et hypo-oxygéné.

La communication entre ventricules et oreillettes se fait par les ostiums. Au niveau de ces ostiums se situent les valves atrio-ventriculaires, la valve tricuspide à droite et la valve mitrale à gauche. L'appareil sous-valvulaire est constitué par les cordages tendineux et les muscles papillaires (non représentés sur la Figure 1). Le rôle de ces valves est d'empêcher le reflux sanguin vers l'oreillette lors de la systole (contraction ventriculaire) tout en permettant la diastole (remplissage ventriculaire). De même, des valves se situent à la communication entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire (la valve pulmonaire) et entre le ventricule gauche et l'aorte (la valve aortique) afin d'empêcher le retour sanguin dans les ventricules lors de la diastole, mais sans empêcher la systole. La fonction de pompe du cœur est possible grâce à l'association de cellules rythmiques (les cardiomyocytes nodaux) et de cellules contractiles (les cardiomyocytes indifférenciés) au sein du tissu myocardique.

2.3. Histologie du myocarde (4,5)

Le myocarde est donc un muscle strié involontaire. Les cardiomyocytes sont les cellules qui composent majoritairement le volume du myocarde, soit 80 %, alors qu'elles ne représentent que 50 % de la totalité des cellules du muscle cardiaque. Les autres cellules sont des fibroblastes, qui sécrètent la matrice extracellulaire (MEC). Les cardiomyocytes se divisent en deux groupes :

- Les cardiomyocytes indifférenciés ou extra-nodaux qui assurent la contraction du cœur
- Les cardiomyocytes nodaux ou cellules cardionectrices qui forment le système de conduction cardiaque. Ce sont ces cellules qui génèrent les potentiels d'action responsables de l'activité électrique du cœur.

2.3.1. Les cardiomyocytes indifférenciés

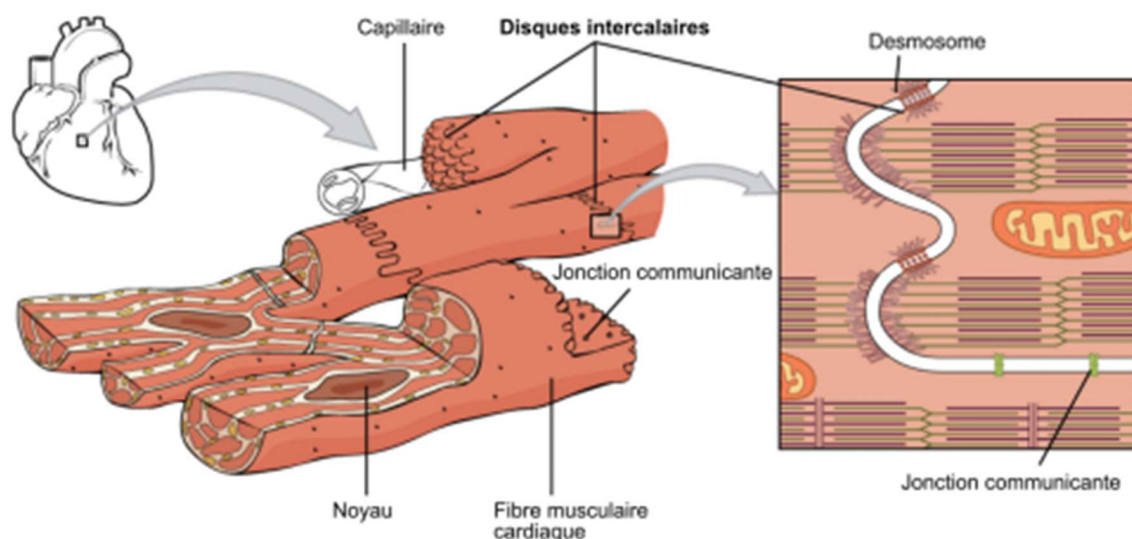


Figure 2 - Schéma de l'organisation structurelle du muscle cardiaque (7)

Les cardiomyocytes indifférenciés sont des cellules musculaires allongées, cylindriques, bifurquées (les cellules peuvent présenter des ramifications entre elles), de grande taille (100 μm de longueur et 20 μm de diamètre).

Sur les côtés de la cellule, une membrane forme des sinuosités dites « en marche d'escalier » (Figure 2). Il s'agit des disques intercalaires ou stries scalariformes. Au niveau des disques se trouvent des nexuses qui sont constitués de petits canaux de connexine permettant le passage rapide d'ions d'un cardiomyocyte à l'autre. Il y a également des jonctions serrées appelées desmosomes et des fascia adherens qui sont les surfaces d'insertion des sarcomères.

Sur le grand côté des cellules, les nombreuses invaginations en « doigts de gants » forment les tubules T qui rapprochent l'extérieur et l'intérieur de la cellule.

Le réticulum sarcoplasmique constitue un réseau de tubes flexueux dont l'extrémité forme une citerne en contact avec les tubules T. Le calcium intracellulaire est stocké dans ce réticulum sarcoplasmique.

Le cytoplasme contient un grand nombre de mitochondries qui interviennent dans la production de l'énergie qui est utilisée lors de la contraction des cardiomyocytes. Tout comme dans le muscle strié squelettique, de nombreuses myofibrilles se trouvent dans le cytoplasme. Les sarcomères (Figure 3) constituent l'unité fonctionnelle de ces myofibrilles et permettent la contraction musculaire par la mise en jeu d'un système de filaments fins et épais (Figure 3).

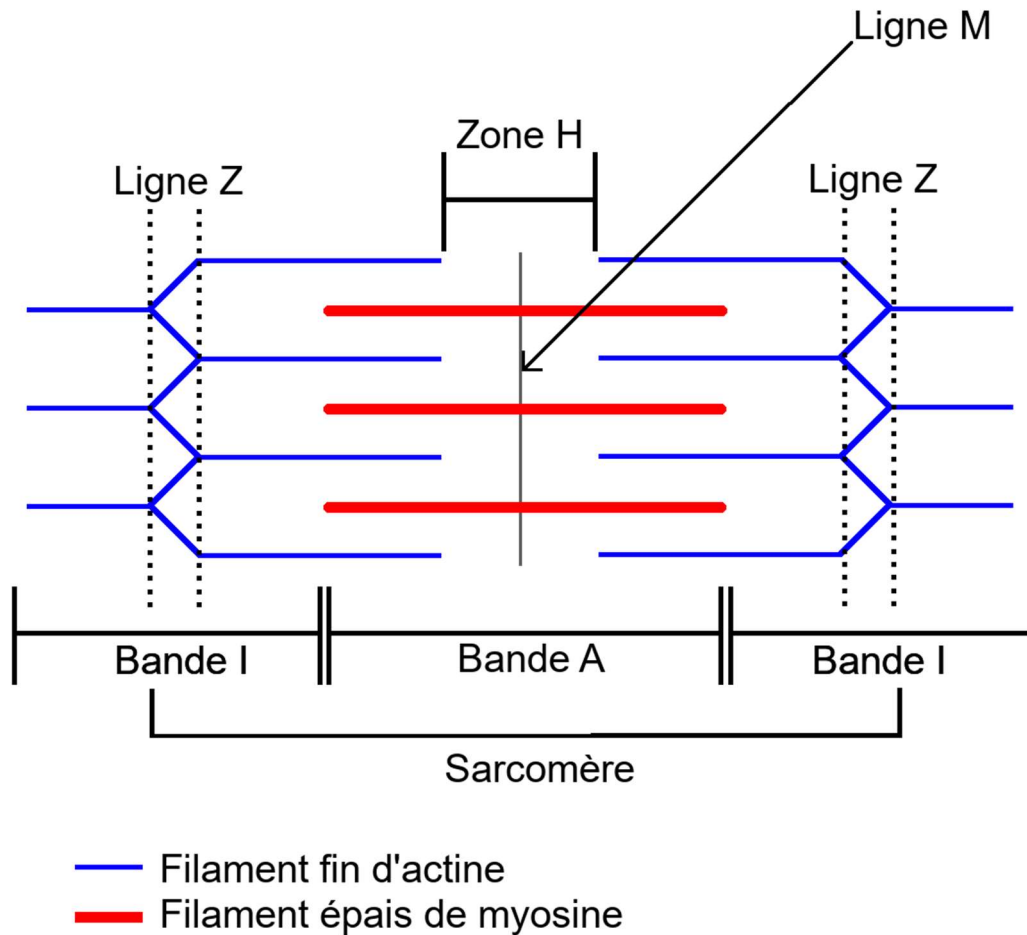


Figure 3 - Représentation schématique d'un sarcomère au repos

Les muscles striés sont appelés ainsi car leur observation au microscope électronique révèle une alternance de bandes claires (bandes I) et de bandes sombres (bandes A) donnant cet aspect strié.

- Les **bandes A** sont composées des filaments épais et de l'extrémité des filaments fins qui chevauchent les filaments épais.
- La **zone H** est la partie claire de la zone A et n'est composée que de la partie centrale des filaments épais.
- La **ligne M** est visible au milieu de la zone H. Il s'agit de protéines de soutien qui relient les filaments épais d'un même faisceau entre eux.
- Les **bandes I** sont faites de la partie du filament fin qui ne chevauche pas le filament épais.
- Les **lignes Z** se trouvent au milieu des bandes I.

Chaque sarcomère est défini par la partie de myofibrille qui se situe entre deux ligne Z. C'est l'unité fonctionnelle des fibres musculaires.

Les filaments épais sont formés par des molécules de myosine. La myosine se présente sous forme de filaments avec à leur extrémité des têtes qui constituent des ponts d'union entre les filaments fins et les filaments épais. Les têtes de myosine présentent une activité ATPase. Une protéine géante élastique, la titine, longe les filaments épais de la ligne M jusqu'à l'extrémité opposée du sarcomère. Cette protéine permet de stabiliser la position des filaments épais par rapport aux filaments fins (comme les protéines de la ligne M) mais elle permet également un retour facilité de la cellule musculaire à un état de repos grâce à son élasticité. La cellule retrouve sa longueur initiale après contraction.

Les filaments fins sont essentiellement constitués d'actine mais également de troponine et de tropomyosine. La tropomyosine se dispose dans le sillon formé par la conformation en spirale des molécules d'actine. La troponine présente trois sous-unités, une se fixant à l'actine, une autre à la tropomyosine et la troisième fixant les ions calcium. Lors d'une entrée de calcium intracellulaire, l'ion calcium se lie à la troponine ce qui modifie sa conformation et conduit à l'écartement de la troponine de sa position de blocage. L'actine et la myosine interagissent donc au niveau des ponts d'union permettant la contraction musculaire.

La liaison entre actine et myosine est donc faite. La tête de myosine possède une activité ATPase, qui va venir cliver l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine diphosphate (ADP) et un phosphate (Pi) ($ATP \rightarrow ADP + Pi$) tout en libérant de l'énergie. Cette énergie permet la flexion des têtes de myosine. Les filaments fins coulissent alors le long des filaments épais et la contraction a lieu.

2.3.2. Les cardiomyocytes nodaux

Les cardiomyocytes nodaux représentent 10 % des cellules du cœur. Leur fonction musculaire est grandement atténuée par rapport aux cardiomyocytes indifférenciés. Les myofibrilles sont peu nombreuses au sein de leur cytoplasme. Elles sont cependant riches en nexus ou jonctions communicantes. Les cardiomyocytes nodaux ont la capacité de produire des influx électriques., ils sont autoexcitables. Ils sont également appelés cellules *pacemaker*, et donnent le rythme cardiaque.

Ces cellules se regroupent en plexus denses, ce sont les nœuds. Les nœuds forment le tissu nodal qui est à l'origine de l'activité électrique du cœur.

2.4. Activité électrique du cœur (4)

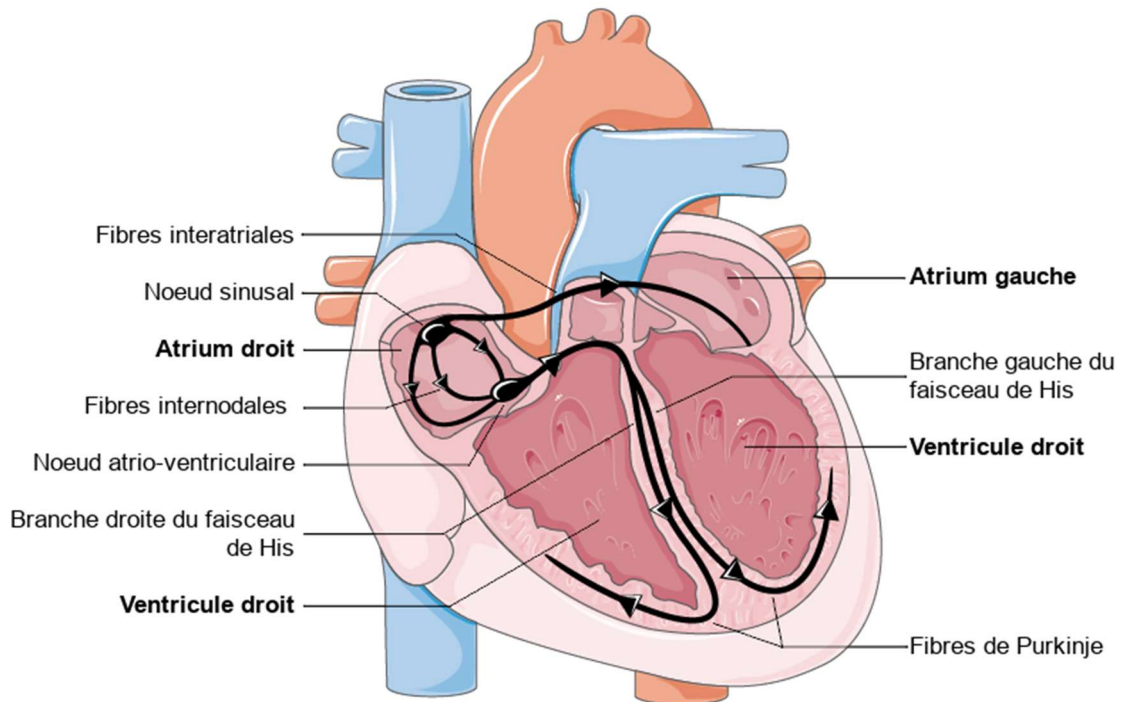


Figure 4 - Schéma du système de conduction du cœur

Les cardiomyocytes nodaux se regroupent donc en plexus dense et constituent le tissu nodal (Figure 4) avec :

- Le nœud sinusal de Keith et Flack
- Le nœud atrio-ventriculaire d'Ashov-Tawara
- Le faisceau atrio-ventriculaire de His (constitué de deux branches) et le réseau de Purkinje au niveau de chaque ventricule.

Les cellules du tissu nodal ont naturellement une activité *pacemaker*. Elles se dépolarisent lentement par l'entrée d'ions sodium (Na^+) via les canaux I_f jusqu'à atteindre leur seuil de potentiel et ainsi déclencher un potentiel d'action avec une entrée rapide d'ions calcium (Ca^{2+}). La repolarisation se fait par fuite d'ions potassium (K^+). Les potentiels d'action vont se propager dans le tissu cardiaque de manière rythmique et ainsi permettre les battements réguliers du cœur.

Le point de départ physiologique de cette vague de dépolarisation est le nœud sinusal dont la fréquence des potentiels d'action est de 70 à 80 par minute. Ces derniers vont se répandre au niveau des oreillettes dont la contraction va pousser le sang dans les ventricules. Les potentiels d'action vont atteindre le nœud atrio-ventriculaire où la conduction se fera relativement lentement, laissant le temps aux oreillettes d'expulser le maximum de sang sans que les ventricules ne se contractent. Enfin, les potentiels atteignent le faisceau de His et le réseau de Purkinje où la conduction est très rapide permettant une contraction homogène des ventricules. La contraction des ventricules éjecte le sang vers les artères afin d'irriguer les organes.

2.5. Vaisseaux sanguins (6)

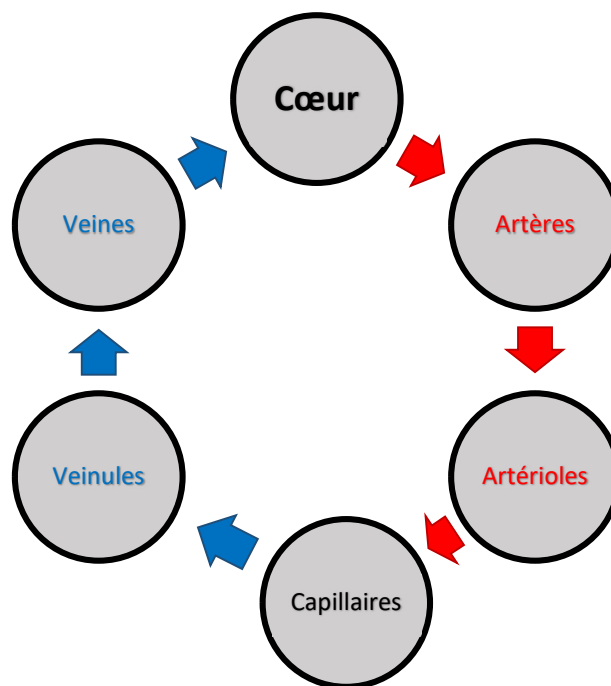


Figure 5 - Trajet du sang entre le cœur et les différents types de vaisseaux

Les vaisseaux sanguins forment un long réseau au travers duquel le sang circule (Figure 5). Les artères et les artéριοles transportent le sang provenant du cœur. Leur paroi est constituée de trois couches :

- L'**adventice**, superficielle et composée de tissu fibreux
- La **media**, couche intermédiaire constituée de fibres musculaires lisses disposées de façon circulaire. La composition de la media dépend du diamètre de l'artère. Plus il est élevé, plus la quantité de fibres élastiques composant la media est importante par rapport aux fibres musculaires, et inversement.

- L'**intima**, interne et composée d'un épithélium pavimenteux appelé endothélium

Les capillaires constituent de très fins vaisseaux, sièges d'échanges entre le sang et le liquide interstitiel qui baigne les cellules du corps. Les cellules du sang et les grosses molécules ne passent pas la paroi capillaire qui est constituée d'une seule couche de cellules endothéliales et d'une membrane basale fine perméable à l'eau et aux molécules de faible taille.

Les veines ramènent le sang au cœur. Leur paroi possède la même structure que celle des artères mais leur épaisseur est moindre. Le trajet du sang des organes au cœur s'effectue à basse pression ce qui explique la différence d'épaisseur entre paroi veineuse et artérielle. La paroi artérielle peut supporter des pressions plus importantes. Une autre différence notable entre les artères et les veines est la présence de valvules chez ces dernières qui empêchent le retour du flux sanguin, notamment dans les membres inférieurs où le sang doit parcourir une distance importante contre la pesanteur lorsque l'individu est debout. Il est important de noter que le cœur est lui-même bien vascularisé et est un important consommateur de dioxygène.

2.6. Vascularisation (6)

Le cœur est irrigué par les artères coronaires. Elles naissent de l'aorte au-dessus de la valve aortique. Le cœur nécessite un apport important de sang. En effet, 5 % du sang éjecté à chaque systole lui est envoyé. Une grande partie de ce sang est destiné à la vascularisation du ventricule gauche.

Le drainage veineux s'effectue en majorité par les veines cardiaques qui se rejoignent et forment le sinus coronaire, s'ouvrant dans l'atrium droit. Le reste du sang est directement conduit dans les cavités cardiaques par de petits canaux veineux.

2.7. Innervation par le système nerveux autonome (SNA)

Le SNA contrôle les fonctions corporelles involontaire et se divise en :

- Système nerveux sympathique
- Système nerveux parasympathique

Les systèmes sympathique et parasympathique fonctionnent de manière complémentaire afin de réguler les fonctions corporelles et de maintenir l'homéostasie. L'homéostasie désigne le

maintien des constantes entre les limites des valeurs normales. L'action du système nerveux sympathique sur le cœur s'exerce dans les situations stressantes et prépare le corps à l'effort. L'activation du système nerveux parasympathique prédomine dans les situations de repos.

Les fibres sympathiques du neurone préganglionnaire sortent de la moelle thoracique et font relais dans le ganglion stellaire où se trouve le corps du neurone postganglionnaire. Les fibres sympathiques agissent au niveau du cœur en libérant de la noradrénaline qui se fixe sur les récepteurs β -adrénergiques (principalement β_1 , voir paragraphe suivant) situés au niveau du nœud sinusal, du nœud atrioventriculaire et du tissu myocardique atrial et ventriculaire (surtout au niveau du ventricule gauche).

Les fibres parasympathiques partent du bulbe rachidien où se situe le noyau du nerf pneumogastrique (ou nerf vague). Le relais s'effectue directement dans la paroi myocardique. Les neurones postganglionnaires parasympathiques sont très courts et agissent au niveau du nœud sinusal et du nœud atrioventriculaire en libérant de l'acétylcholine qui agit sur les récepteurs muscariniques.

Les effets du système sympathique sur le système cardiovasculaire sont :

- Augmentation de la force et de la fréquence des battements cardiaques par un effet accélérateur sur le nœud sinusal
- Dilatation des artères coronaires
 - Augmentation de l'apport de sang et donc de dioxygène et de nutriments au cœur
 - Amélioration de l'évacuation des produits métaboliques de déchets
 - Augmentation de la capacité de travail du cœur
- Dilatation des vaisseaux sanguins des muscles squelettiques (même effet que sur le muscle cardiaque)
- Contraction des petites artères et des artérioles de la peau
 - Élévation des résistances périphériques¹ et donc de la pression artérielle
 - Augmentation de l'apport sanguin pour les tissus actifs (muscle squelettique, cœur, cerveau)
- Contraction des vaisseaux sanguins des glandes sécrétoires du système digestif
 - Augmentation du volume de sang disponible pour la circulation dans les vaisseaux sanguins dilatés (ex : muscle cardiaque, muscle squelettique)

¹ Les résistances périphériques totales sont les résistances qu'oppose au débit sanguin la totalité du lit vasculaire périphérique (de l'aorte à l'oreillette droite).

- Accélération de la coagulation du sang dans les vaisseaux qui subissent une vasoconstriction

Les effets du système parasympathique sur le système cardiovasculaire sont :

- Diminution de la fréquence et de la force des battements cardiaques
- Vasoconstriction des artères coronaires et diminution de l'apport de sang au cœur

2.8. Récepteurs adrénérgiques et cholinérgiques

Les récepteurs adrénérgiques (Tableau 1) ont pour neurotransmetteur l'adrénaline et la noradrénaline. Ils se divisent en deux catégories α et β , chaque catégorie étant elle-même divisée en récepteurs α_1 et α_2 et en récepteurs β_1 et β_2 .

Les récepteurs cholinérgiques ont pour neurotransmetteurs l'acétylcholine. Ils se divisent en récepteurs muscariniques et nicotiniques. Les récepteurs nicotiniques sont présents sur le corps cellulaire des neurones postganglionnaires dans tous les ganglions du SNA. Ils sont activés par l'acétylcholine produite par les neurones préganglionnaires des fibres sympathiques et parasympathiques. Les récepteurs muscariniques sont au niveau des membranes des cellules effectrices des organes cibles.

Tableau 1 - Propriétés des récepteurs du SNA au niveau cardiovasculaire (4)

Type de récepteurs	Affinité du neurotransmetteur	Effecteurs	Effet sur l'effecteur
α_1	Plus grande affinité pour la noradrénaline que pour l'adrénaline	Vaisseaux	Excitateur → Vasoconstriction
β_1	Affinité équivalente pour la noradrénaline et l'adrénaline	Cœur	Excitateur → Augmentation de la fréquence, de la vitesse de conduction, et de la contractilité

Tableau 1 - Propriétés des récepteurs du SNA au niveau cardiovasculaire (4) (suite)

Type de récepteurs	Affinité du neurotransmetteur	Effecteurs	Effet sur l'effecteur
β_2	Plus grande affinité pour la noradrénaline que pour l'adrénaline	Coronaires	Excitateur → Vasodilatation coronarienne (augmentation de perfusion du cœur)
Muscarinique	Acétylcholine des fibres postganglionnaires du système parasympathique	Cœur	Inhibiteur → Diminution de la fréquence et de la contractilité
		Vaisseaux	Inhibiteur → Vasodilatation par libération de NO par l'endothélium

2.9. Cycle cardiaque (4)

Le cycle cardiaque est composé de deux événements majeurs :

- La **systole** : phase de contraction des ventricules conduisant à leur vidange
- La **diastole** : phase de relâchement où les ventricules se remplissent.

La contraction correspond à la propagation de l'excitation au sein du tissu myocardique tandis que le relâchement se rapporte à la repolarisation qui fait suite à cette propagation. Les oreillettes et les ventricules ont un cycle distinct. L'insuffisance cardiaque touchant les ventricules et le cycle ventriculaire étant le déterminant majeur du cycle cardiaque, il sera le seul abordé dans le paragraphe suivant.

2.9.1. Diastole ventriculaire

À la fin du cycle précédent, les ventricules se repolarisent et se relâchent. La pression retombe dans les ventricules et devient inférieure à celle de l'aorte et de l'artère pulmonaire.

Les valves aortique et pulmonaire sont fermées et les valves atrioventriculaires ne sont pas encore ouvertes car les pressions ventriculaires sont supérieures à celles des oreillettes. Il n'y a ni sortie ni entrée de sang dans les ventricules. Les volumes ventriculaires et la longueur des cellules contractiles ne varient pas mais les pressions ventriculaires diminuent : c'est le **relâchement isovolumétrique ventriculaire**.

Les pressions des oreillettes deviennent légèrement plus élevées que dans les ventricules. Cela s'explique par l'entrée continue de sang dans les oreillettes. En effet, durant la systole ventriculaire, du sang s'est accumulé dans celles-ci, qui sont en diastole. Cette différence de pression permet l'ouverture des valves atrioventriculaires et le sang accumulé passe rapidement des oreillettes aux ventricules, c'est la phase initiale de remplissage ventriculaire rapide. Les ventricules se remplissent donc avant qu'il y ait contraction atriale. Ce remplissage va continuer de manière plus lente jusqu'à décharge du nœud sinusal.

L'influx nerveux naissant du nœud sinusal se propage aux oreillettes et conduit à leur contraction. Les pressions atriales augmentent et un volume supplémentaire de sang est envoyé vers les ventricules et provoque une hausse de leurs pressions internes. Les pressions atriales restent néanmoins plus élevées que les pressions ventriculaires durant toute la contraction des oreillettes ce qui permet aux valves atrioventriculaires de rester ouvertes.

Les pressions ventriculaires deviennent supérieures aux pressions atriales, ce qui entraîne la fermeture des valves atrioventriculaires. Le remplissage ventriculaire et la contraction atriale sont terminés. Le sang n'entrera plus dans les ventricules de tout le cycle. La fin de la diastole est marquée par la contraction des ventricules. Le **volume télédiastolique (VTD)** est le volume contenu dans les ventricules à la fin de la diastole soit environ 135 mL chez l'adulte pour le ventricule gauche. Dès lors que la diastole est terminée, la phase de systole commence.

2.9.2. Systole ventriculaire

L'influx nerveux parvient au nœud atrioventriculaire où il est ralenti. L'oreillette reste contractée. La contraction atriale ne s'achève que lorsque l'activation aura atteint la totalité du ventricule. Cette activation marque le début de la systole ventriculaire. La pression augmente

rapidement dans les ventricules et devient plus élevée que dans les oreillettes. Cette inversion du gradient de pression conduit à la fermeture des valves atrioventriculaires, également maintenues par les appareils sous-valvulaires.

Après fermeture des valves atrioventriculaires, les pressions ventriculaires continuent d'augmenter jusqu'à dépasser celle de l'aorte pour le ventricule gauche et celle de l'artère pulmonaire pour le ventricule droit. Toutefois il existe un temps bref durant lequel les valves aortique et pulmonaire sont fermées en même temps que les valves atrioventriculaires. À ce moment, les ventricules sont des cavités closes sans entrée ni sortie de sang. Les valves fermées, le volume des ventricules ainsi que la longueur des cellules contractiles ne varient pas alors que les pressions ventriculaires augmentent : c'est la **contraction isovolumétrique** des ventricules.

Les pressions intraventriculaires dépassent donc la pression de l'aorte et de l'artère pulmonaire. Il y a alors ouverture des valves aortique et pulmonaire, l'éjection commence. Le volume des ventricules diminue et la pression aortique augmente car le sang y entre plus vite qu'il n'en sort à l'autre extrémité, de même dans l'artère pulmonaire. Il est important de distinguer la phase d'éjection rapide où le sang est chassé vers l'aorte et l'artère pulmonaire par contraction des ventricules et la phase d'éjection lente où le sang s'évacue des ventricules par inertie. Le volume de sang pompé à chaque contraction ventriculaire est appelé **volume systolique (VS)**.

Les ventricules n'éjectent pas la totalité du sang qu'ils contiennent lors de la systole. Chez un sujet normal, 60 % du sang est pompé hors des ventricules. Le sang restant dans les ventricules est appelé **volume téléstolique (VTS)**. Il représente environ 65 mL chez l'adulte pour le ventricule gauche. Le bon déroulement de ce cycle cardiaque permet d'assurer un débit cardiaque en adéquation avec les besoins de l'organisme. La fréquence à laquelle s'enchaînent les systoles et les diastoles influe directement sur le débit cardiaque.

2.10. Débit cardiaque (2,5,6)

Le débit cardiaque dépend de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique. Il est défini par l'Équation 1 :

$$Q_c = VES \times F_c$$

Équation 1 - Calcul du débit cardiaque avec Q_c , Débit cardiaque ; VES , Volume d'éjection systolique ; F_c , fréquence cardiaque

La **fréquence cardiaque** est sous l'influence du système nerveux végétatif. Les fibres sympathiques et parasympathiques modulent l'action des canaux I_f qui permettent la dépolarisation lente des cellules du tissu nodal et surtout celle du nœud sinusal.

Le **volume d'éjection systolique** est fonction de la précharge, de la postcharge et de la contractilité du myocarde.

La **précharge** ou **VTD** est le volume de sang que contient le ventricule à la fin de la diastole soit le volume maximal que contient le ventricule lors du cycle cardiaque. Le cœur répond à toute augmentation de volume télédiastolique par une augmentation de la force de contraction. La précharge est donc directement en lien avec la **longueur des sarcomères**, unité de base des myofibrilles composant les muscles striés.

Plus le VTD est important, plus l'étirement des sarcomères est grand, plus la tension créée lors de la contraction est importante et donc le volume d'éjection est augmenté en conséquence. Cette relation entre volume télédiastolique et volume systolique est définie par la loi de Starling.

La précharge est également dépendante de la **durée de la diastole** et de la **pression veineuse**.

Une diastole raccourcie réduit ainsi le VTD et inversement, une diastole allongée conduit à son augmentation, la diastole étant la phase de remplissage ventriculaire.

Une baisse de la pression veineuse diminue le retour du sang au cœur et donc le VTD. Une hausse de la pression veineuse permet en revanche à plus de sang de revenir au cœur et conduit à l'augmentation du VTD. Les déterminants du retour veineux sont la compression des veines, les variations des pressions intra-abdominale et intrathoracique liées à la respiration et l'innervation sympathique des veines, responsable de la veinoconstriction.

Cette capacité d'augmentation de la force de contraction a une limite qui une fois atteinte, peut conduire à la rupture des fibres myocardiques et à une défaillance cardiaque.

Quant à la **postcharge**, il s'agit de la contrainte contre laquelle les ventricules doivent lutter afin d'expulser le sang du cœur vers les organes. Le déterminant de cette postcharge est la **pression artérielle** puisque les valves aortique et pulmonaire ne s'ouvrent pas tant que la pression intraventriculaire n'a pas dépassé celles de l'aorte et de l'artère pulmonaire. La résistance créée par la pression artérielle est fonction de la distensibilité des grosses artères et de la résistance périphérique des artéioles.

La postcharge est également fonction de la **taille des cavités ventriculaires** et de l'**épaisseur de leur paroi**. Elle peut être approchée par la loi de la Laplace (Équation 2) :

$$T = \frac{r}{e} \times PAS$$

Équation 2 - Calcul de la postcharge par la loi de Laplace avec T, postcharge ; r, le rayon de la cavité ventriculaire ; e, l'épaisseur pariétale ; PAS, la pression artérielle systolique

Pour exemple, la pression intraventriculaire d'un patient atteint d'hypertension artérielle (HTA) devra donc être plus élevée que chez une personne non malade car la résistance provoquée par la pression artérielle sera plus importante à surmonter, il y a augmentation de la postcharge. Cela entraîne une détérioration accélérée du muscle cardiaque.

Le débit cardiaque dépend également de la **contractilité cardiaque**. Il s'agit de la capacité de contraction du cœur. Ce paramètre est indépendant de la précharge. Il est conditionné par la quantité d'ions calcium (Ca^{2+}) dans le cytosol. La contractilité cardiaque correspond à l'inotropisme cardiaque soit la capacité des cellules myocardiques à se contracter. Les facteurs favorisant cette contraction sont appelés agents inotropes positifs (exemple : stimulation sympathique libérant la noradrénaline, glucagon, digitaliques, etc.) et ceux la diminuant sont appelés agents inotropes négatifs (exemple : inhibiteur des canaux calciques, inhibition du système nerveux sympathique, etc.). L'activité de la myosine ATPase est également essentielle pour la contractilité car c'est elle qui fournit l'énergie aux myocytes en transformant l'ATP en ADP +Pi et permet la contraction des myofibrilles.

3. Insuffisance cardiaque droite, gauche et totale (8,9)

L'IC peut toucher le ventricule gauche (VG), le ventricule droit (VD) ou les deux. L'IC gauche est la plus fréquente. L'IC droite peut résulter d'une surcharge de pression ou de volume du VD ou alors d'une diminution de sa contractilité. De plus, l'interdépendance ventriculaire peut conduire à une insuffisance cardiaque totale. Les deux ventricules sont séparés par le septum interventriculaire et toute modification de pression et de volume de l'un des ventricules exerce des contraintes sur le septum ce qui engendre des répercussions sur le fonctionnement de l'autre ventricule.

4. Insuffisance cardiaque chronique et insuffisance cardiaque aiguë (9)

Il existe deux grandes formes d'insuffisance cardiaque : aiguë ou chronique. L'IC aiguë correspond à la survenue brutale d'un tableau d'insuffisance cardiaque (lors d'un infarctus par exemple) ou à l'exacerbation d'une insuffisance cardiaque existante avec des signes pulmonaires et/ou périphériques tels que des œdèmes pulmonaires ou périphériques auxquels est associée une hypoperfusion périphérique. L'IC aiguë est susceptible d'engager le pronostic vital du patient et nécessite généralement une hospitalisation.

En revanche, l'IC chronique désigne une situation stable. Le patient peut être asymptomatique ou présenter une dyspnée à l'effort. Des mécanismes de compensation sont mis en place par l'organisme pour maintenir un débit suffisant mais ils conduisent à une détérioration du myocarde sur le long terme. Un des paramètres majeurs permettant de définir le type d'insuffisance cardiaque est la FEVG qui peut être préservée, modérément altérée ou altérée. La moitié des IC chronique est à FEVG préservée. L'approche étiologique et thérapeutique de l'IC diffère selon le type de dysfonction dont souffre le patient. Il est donc nécessaire d'évaluer cette FEVG afin de traiter au mieux le patient.

5. Définition selon la fraction d'éjection ventriculaire gauche

La FEVG correspond au pourcentage du volume sanguin du ventricule éjecté à chaque systole (Équation 3) :

$$FEVG = \frac{VTD - VTS}{VTS}$$

Équation 3 - Calcul du FEVG

Il existe trois catégories d'insuffisance cardiaque selon la FEVG (10–12) :

- Insuffisance cardiaque à FEVG préservée ($FEVG \geq 50\%$)
- Insuffisance cardiaque à FEVG modérément altérée ($49\% \geq FEVG \geq 40\%$)
- Insuffisance cardiaque à FEVG réduite ($FEVG < 40\%$)

La présence d'une IC à FE préservée marque une dysfonction diastolique. Il y a une anomalie de remplissage des ventricules et une augmentation des pressions de remplissage tandis que la fonction systolique est normale ou peu altérée. Les patients dont la FEVG est réduite sont

atteints d'une dysfonction systolique et présentent une anomalie de vidange du ventricule. Les patients à FEVG modérément altérée représentent un groupe intermédiaire. La prise en charge de ces patients s'apparente à celle des patients ayant une diminution de la FEVG. (13)

Ces trois catégories sont retrouvées aussi bien dans les recommandations américaines de 2013 que dans les recommandations européennes de 2016. Cependant, les recommandations américaines précisent l'existence de patients atteints d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée qui étaient auparavant atteints d'insuffisance cardiaque à FEVG réduite. Cette notion de récupération doit cependant être approfondie au cours de recherches futures.

Il est à noter que le diagnostic d'une insuffisance cardiaque est difficile lorsque la FEVG est supérieure à 40 % et que l'insuffisance cardiaque à FEVG modérément altérée est une « zone grise » pour les praticiens alors qu'elle représente un pourcentage non négligeable des admissions à l'hôpital (10-20 %) (10). Plusieurs étiologies peuvent expliquer la survenue de ces IC chroniques.

6. Étiologies principales de l'insuffisance cardiaque (14)

L'IC peut survenir dans les cas d'atteintes valvulaires, de maladies congénitales de l'adulte, de cardiomyopathies alcooliques, rythmiques, du péri-partum, génétiques, métaboliques, infiltratives, infectieuses ou iatrogéniques. Cependant les étiologies principales de l'IC sont les cardiomyopathies ischémiques (exemple : infarctus) et hypertensives.

6.1. IC liée à une cardiomyopathie ischémique

La cardiomyopathie ischémique est la première cause d'IC dans les pays occidentaux. Le terme cardiomyopathie ischémique regroupe différentes pathologies telles que l'infarctus (ou syndrome coronarien aigu (SCA)), l'ischémie chronique, etc. Il y a donc défaut d'oxygénation du myocarde. Lors de sa phase aiguë, l'IC se manifeste généralement par un œdème aigu du poumon (OAP). Le système sympathique est activé, la fréquence et le débit cardiaque augmentent. La précharge est maintenue par l'augmentation du volume circulant due à l'activation de systèmes neuro-hormonaux (système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), vasopressine). La postcharge est augmentée par la vasoconstriction (SRAA, système sympathique, endothéline) et qui maintient la pression artérielle. Le débit cardiaque au repos est stable bien que la capacité du patient à l'effort soit diminuée. Si ces contraintes persistent

dans le temps, il peut y avoir un phénomène de remodelage cardiaque, bénéfique à court terme mais qui va altérer la fonction cardiaque s'il persiste.

6.2. IC liée à une cardiomyopathie hypertensive

L'HTA est également une cause importante de survenue d'IC chronique. La hausse de la pression artérielle conduit à une augmentation de la postcharge. Il y a donc un remodelage sous forme d'hypertrophie ventriculaire gauche concentrique. Cette hypertrophie conduit à long terme à une dysfonction systolique et une dilatation persistante du VG. Le passage d'une forme simple d'HTA à l'IC est complexe et regroupe des phénomènes tels que l'altération cellulaire, l'apoptose des myocytes et l'augmentation du dépôt de collagène. L'HTA joue également un rôle dans la survenue d'IC aiguë avec l'apparition d'un OAP.

6.3. Remodelage cardiaque (2)

6.3.1. Remodelage physiologique ou adaptatif

Le remodelage cardiaque n'est pas systématiquement pathologique. Il s'agit dans de nombreux cas d'un mécanisme physiologique d'adaptation. Le muscle cardiaque s'adapte aux contraintes qui lui sont soumises notamment en cas d'activité physique régulière. Des efforts statiques vont augmenter la pression artérielle systolique et ainsi la postcharge. La hausse de la postcharge conduit à une augmentation de l'épaisseur de la paroi myocardique mais sans dilatation cavitaire, c'est l'**hypertrophie concentrique**.

Les efforts dynamiques et d'endurance augmentent quant à eux le débit cardiaque et conduisent à une surcharge volumétrique. L'hypertrophie est plus modérée mais cette fois-ci il y a dilatation cavitaire, c'est l'**hypertrophie excentrique**. L'hypertrophie résulte de la nature des cellules composant le muscle cardiaque.

Les cardiomyocytes n'ont qu'une très faible capacité de prolifération cellulaire. Ils s'hypertrophient et il y a réplification des sarcomères. Les autres types cellulaires, au contraire, se multiplient pour mettre en place une adaptation vasculaire. Il y a une augmentation de MEC proportionnelle à l'hypertrophie des cardiomyocytes et mise en place d'un réseau de capillaire afin de répondre aux besoins cardiaques.

6.3.2. Remodelage pathologique ou maladaptatif

S'il a lieu dans un contexte pathologique, le remodelage cardiaque est qualifié de maladaptatif. Les stimuli, qu'ils soient mécaniques, hormonaux, sympathiques ou liés à des lésions myocardiques vont contraindre le cœur à recourir à ce phénomène d'adaptation. Le remodelage est un phénomène bénéfique à court terme. Il vise à diminuer les contraintes pariétales et à assurer une perfusion sanguine normale à l'organisme en maintenant le débit à un niveau convenable. Cependant, le remodelage hypertrophique conduit à un affaiblissement et à une perte de fonction cardiaque, pouvant aboutir à terme à l'insuffisance cardiaque.

Dans l'insuffisance cardiaque, les signaux à l'origine du remodelage sont la **surcharge biomécanique**, qui s'exerce sur les parois cardiaques et la **réaction neuro-hormonale** qui s'ensuit.

La surcharge provoque l'étirement des cellules appelé stretch. Il est détecté par les molécules d'intégrine fixées aux parois cellulaires et qui lient des cellules de la MEC. Des protéines de la ligne Z des sarcomères permettent également de détecter cette surcharge biomécanique, c'est le cas de la titine. Enfin, certains canaux ioniques sont également sensibles à l'étirement du tissu cardiaque.

La réaction hormonale a pour but de garder la perfusion sanguine des organes au plus près des valeurs normales. Les systèmes neuro-hormonaux mis en jeu peuvent être séparés selon leur propriété vasoconstrictrice ou vasodilatatrice (Tableau 2).

Tableau 2 - Liste des systèmes vasoconstricteurs et vasodilatateurs

Systèmes vasoconstricteurs	Systèmes vasodilatateurs
Système sympathique	Peptides natriurétiques
Système rénine-angiotensine-aldostérone	Monoxyde d'azote (NO)
Arginine-vasopressine ou hormone antidiurétique (ADH)	Prostaglandines
Endothéline	Bradykinine

L'organisme, en situation d'insuffisance cardiaque, compense par une vasoconstriction et une rétention hydrosodée. L'activation de ces systèmes peut se faire au niveau du cœur, en fonctionnement paracrine ou autocrine.

Dans les cardiomyocytes, il y a augmentation de la synthèse protéique tandis que le système de contrôle-qualité et de recyclage est freiné. Ce phénomène va dans le sens d'une hypertrophie des cardiomyocytes qui ont alors peu ou pas de capacité de prolifération.

Les fibroblastes de la MEC, au contraire, prolifèrent et induisent un accroissement de son volume et un changement de sa composition. Le taux de collagène augmente, provoquant une hausse de la rigidité pariétale, une perte progressive de liaison mécanique entre cardiomyocytes et des pertes de conduction électrique cardiaque.

Ces phénomènes conduisent à l'augmentation du taux de mort cellulaire. Le remodelage favorise l'**apoptose** et l'**autophagie** et en l'absence de production de cardiomyocytes de novo, leur nombre chute. Certains facteurs de déclenchement du remodelage peuvent également être à l'origine d'une baisse initiale du nombre de cardiomyocytes. C'est le cas notamment de l'infarctus qui provoque un phénomène de mort hypoxique des cellules.

Le remodelage agit également au niveau de la **myosine** qui compose les filaments épais des sarcomères. Il provoque une diminution de la vitesse de raccourcissement du muscle. Bien qu'à court terme les effets soient bénéfiques, au long court, cela explique la perte de performance cardiaque.

Le **réticulum sarcoplasmique** est également touché par le remodelage en altérant son cycle de relargage/recapture du calcium. La capacité de recapture du réticulum étant diminuée, la baisse du taux de calcium cytosolique lors de la diastole favorise la survenue de troubles du rythme ventriculaire.

Le remodelage est lié à des mécanismes de compensation tels que l'**activation continue du système sympathique**. Cette activation continue engendre une baisse de sensibilité à ses stimuli avec une diminution du nombre de récepteurs β_1 -adrénergiques à la surface des cardiomyocytes. Il s'agit d'un phénomène de préservation car cette suractivation peut conduire à la mort cellulaire. Cependant cette baisse de sensibilité diminue aussi l'adaptation cardiaque à l'effort.

7. Aspects moléculaires et hormonaux de l'insuffisance cardiaque

7.1. Système nerveux autonome dans l'IC

La régulation de l'activité du SNA au niveau cardiovasculaire passe par les barorécepteurs qui sont sensibles à l'étirement des parois des vaisseaux. Les barorécepteurs les plus importants du système à haute pression (artériel) sont les barorécepteurs sinocarotidiens et aortiques. Ils sont responsables de l'activation de mécanismes réflexes assurant le maintien de la pression artérielle autour d'une valeur cible. Dans l'IC, le muscle cardiaque n'est pas en mesure de fournir un débit suffisant pour subvenir aux besoins de l'organisme. La diminution du débit se répercute par une baisse de la pression artérielle et notamment au niveau des barorécepteurs sinocarotidiens. Cette baisse désactive le baroréflexe et permet ainsi l'activation du système nerveux sympathique et l'inhibition du système nerveux parasympathique. Il en résulte une augmentation de la fréquence cardiaque et de la contractilité du myocarde par activation des récepteurs β_1 . Ceci conduit à une hausse du travail cardiaque et de la consommation en oxygène du cœur. De plus, il y a une vasoconstriction périphérique par activation des récepteurs α des vaisseaux et donc élévation de la pression artérielle et de la postcharge.

Enfin, l'activation du système nerveux sympathique est un facteur favorisant les arythmies ventriculaires qui peuvent provoquer la mort subite chez les patients insuffisants cardiaques.

7.2. Endothéline (5,15,16)

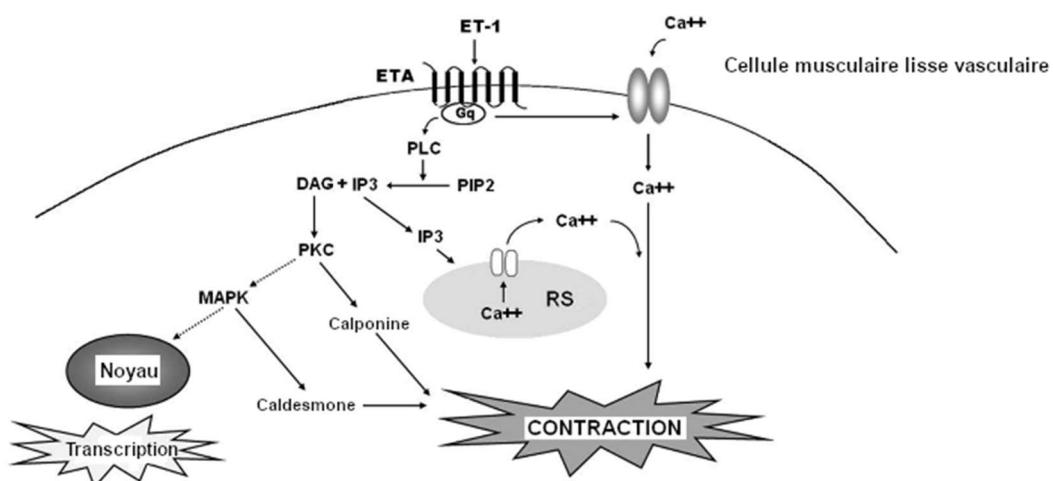


Figure 6 - Voie de signalisation des récepteurs ET_A des cellules musculaires lisses vasculaires avec ET-1, Endothéline 1 ; ET_A , récepteur ET_A ; PLC, phospholipase C ; PIP2, phospho-inositol diphosphate ; DAG, diacylglycérol ; IP3, inositol triphosphate ; PKC, Protéine kinase C ; MAPK, Mitogen-activated protein kinase ; RS, réticulum sarcoplasmique (15)

L'endothéline est un peptide composé de 21 acides aminés (AA) synthétisé dans les cellules endothéliales sous forme de pro-hormone, la big-endothéline (39 AA). Elle est clivée par une enzyme de conversion endothéliale. L'endothéline possède une activité vasoconstrictrice locale puissante. Sa libération est favorisée par l'anoxie prolongée et certains produits d'oxydation contenus dans les lipoprotéines de faible densité (*low-density lipoproteins* ou LDL). L'endothéline agit via ses récepteurs ET_A situés sur la membrane des cellules musculaires lisses. Ces récepteurs sont couplés à une protéine G_q activant la phospholipase C (PLC) qui clive le phospho-inositol diphosphate (PIP₂) en inositol triphosphate (IP₃) et diacylglycérole (DAG). L'IP₃ provoque le relargage d'ions calcium par le réticulum cytoplasmique. Le DAG active la protéine kinase C (PKC) qui elle-même active la voie de signalisation de la *mitogen-activated protein kinase* (MAPK). La calponine et la caldesmone sont deux protéines inhibant l'activité ATPase de la myosine dans les muscles lisses. La phosphorylation de la calponine et de la caldesmone, respectivement par la PKC et la MAPK, lève l'inhibition de la fonction ATPase de la myosine. La protéine G_q possède également une action directe sur les canaux permettant l'entrée de calcium dans la cellule. L'augmentation du calcium intracellulaire et les levées d'inhibition conduisent à la contraction des muscles lisses.

De plus, la MAPK stimule la prolifération cellulaire. Sur la Figure 6, l'endothéline se lie aux récepteurs des cellules musculaires lisses des vaisseaux mais elle active également la prolifération de cellules ou de fibroblastes. L'endothéline possède donc une double action, à la fois **vasoconstrictrice** (qui conduit à augmenter la postcharge) mais également **proliférative** (qui va accélérer le phénomène de remodelage cardiaque). Ces deux facteurs vont le sens de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque.

7.1. Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et implication dans l'IC (5,17)

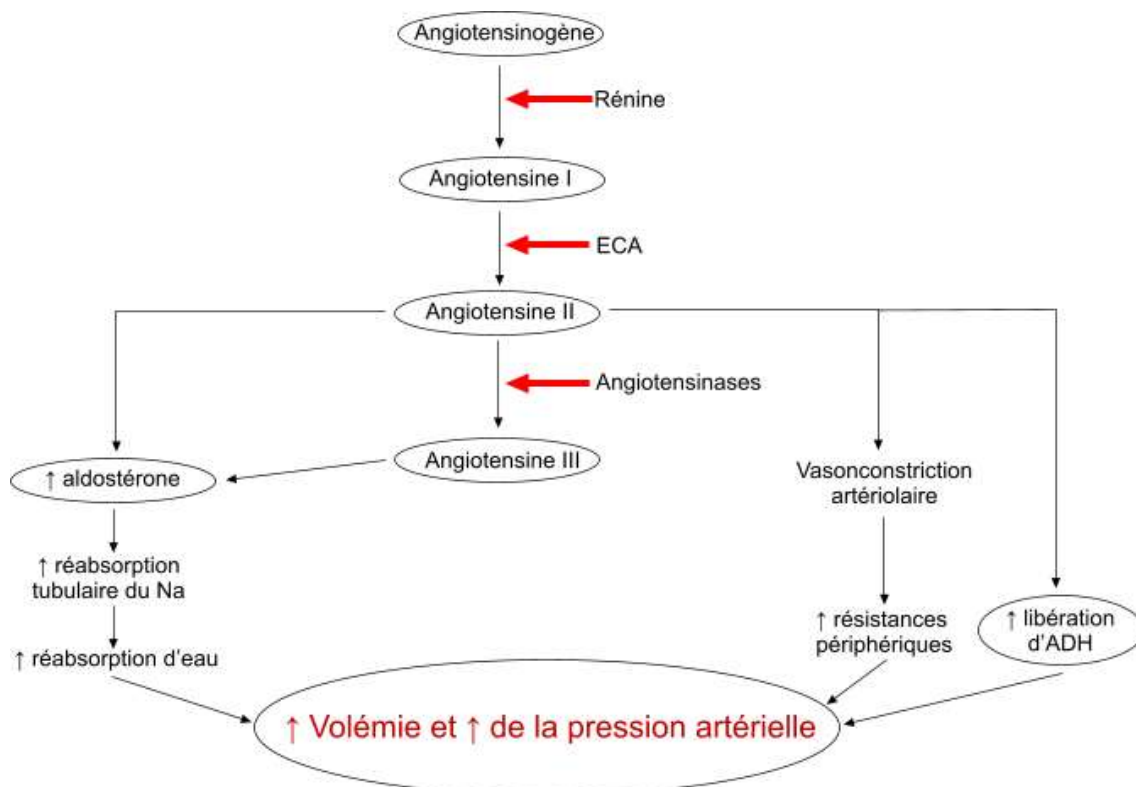


Figure 7 - Système rénine-angiotensine-aldostérone ; ECA, enzyme de conversion ; ADH, hormone antidiurétique (5,14)

Le SRAA (Figure 7) est un système de régulation sensible aux changements de pression artérielle et/ou de volémie. La rénine est fabriquée au niveau des cellules juxtaglomérulaires rénales et agit sur l'angiotensinogène plasmatique qui est sécrété par le foie. Il en résulte l'angiotensine (AT) I (décapeptide). Cette dernière est clivée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (présente dans tous les tissus mais surtout les poumons), aboutissant à l'angiotensine II (octapéptide) qui est elle-même transformée en angiotensine III sous l'effet d'angiotensinases. L'angiotensine II possède trois actions. Tout d'abord, elle a une **action vasoconstrictrice artériolaire directe**. Elle stimule également, avec l'angiotensine III (mais son action est moindre par rapport à l'angiotensine II) la **sécrétion d'aldostérone**. L'aldostérone est une hormone minéralocorticoïde augmentant la réabsorption tubulaire de Na^+ , et conduisant ainsi à une réabsorption d'eau (l'eau suit le sodium). Cette réabsorption d'eau explique l'augmentation de la volémie et de la pression artérielle. La troisième action de l'angiotensine II est l'augmentation la **libération d'hormone antidiurétique (ADH)** qui est

sécritée par la neurohypophyse. L'ADH favorise la réabsorption d'eau au niveau des cellules du tubule collecteur rénal et permet ainsi une hausse de la volémie et de la pression artérielle. Il est à noter que l'enzyme de conversion, en plus de transformer l'angiotensine I en angiotensine II, dégrade également la bradykinine qui a elle-même une action vasodilatatrice.

Chez un patient souffrant d'IC, le corps va compenser la perte de débit cardiaque par vasoconstriction et rétention hydrosodée en suractivant le SRAA qui va alors produire de grandes quantités d'AT II. Il en résulte une élévation de la pression artérielle et donc de la postcharge. De plus l'AT II stimule directement la croissance des cardiomyocytes et des cellules musculaires lisses vasculaires. (18) Les effets de la vasoconstriction, de la rétention hydrosodée et de l'augmentation de la postcharge sont délétères sur le long terme et conduisent à l'aggravation de l'IC et au remodelage ventriculaire.

7.2. Endopeptidase neutre ou néprilysine (NEP) (5,19–23)

La NEP est une endopeptidase dépendante du zinc. Elle est retrouvée au niveau des épithéliums, des fibroblastes, des polynucléaires neutrophiles. Il existe également une forme soluble dans la circulation, les urines et le liquide cébrospinal. Elle a été isolée dans le cerveau, le cœur, le système vasculaire périphérique, les glandes surrénales, les poumons, la bordure en brosse des cellules sécrétrices de l'épithélium gastrointestinales, la thyroïde, le syncytiotrophoblaste (tissu embryonnaire qui compose le placenta), le tractus génital masculin, etc. Les cardiomyocytes et les fibroblastes cardiaques expriment la NEP. Elle intervient dans de nombreuses réactions métaboliques mais au niveau cardiovasculaire, son action principale est de **dégrader la bradykinine**. Il semblerait que son action anti-bradykinine soit plus importante que celle de l'ECA. Elle est également active dans le clivage du **peptide natriurétique atrial** (ANP pour *atrial natriuretic peptide*), du **peptide natriurétique de type B** (BNP pour *B-type natriuretic peptide*), du **peptide natriurétique de type C** (CNP pour *C-type natriuretic peptide*), de l'**AT**, de l'**endothéline**, de l'**adrénomédulline** et de la **substance P** (SP). La conformation du site catalytique de la NEP module son affinité pour les différents substrats qu'elle protéolyse. Ainsi elle a une très forte affinité pour le CNP, l'ANP et l'angiotensine I et II alors que son affinité est moindre pour l'endothéline, la bradykinine et le BNP.

L'**ANP** est essentiellement d'origine atriale et se compose de 28 AA. Le **BNP** est d'origine ventriculaire et se compose de 32 AA. Ils sont synthétisés sous forme de pro-hormones, le pro-ANP et le pro-BNP avant d'être scindées en hormones et stockées dans des granules

intramyocytaires. L'ANP est libéré lors d'une élévation de la tension de la paroi des atriums et donc lors d'une augmentation de la précharge. La libération du BNP a lieu lors de l'étirement des myocytes et donc lors de tout remodelage cardiaque. Le BNP est un **bon marqueur d'IC**.

Le **CNP** est sécrété par le cerveau, les chondrocytes et l'endothélium vasculaire. Il s'agit d'un facteur paracrine ou autocrine à action vasodilatatrice et hyperpolarisante par activation des canaux potassiques. Son action serait également liée à celle du monoxyde d'azote (NO) et de la guanylcyclase (GC) qui interviennent tous deux dans la relaxation du muscle lisse vasculaire. Son activité natriurétique est cependant très limitée comparée à celle de l'ANP et du BNP.

Les peptides natriurétiques agissent en limitant le retour veineux en cas de surcharge sodique. En abaissant les taux d'aldostérone et d'ADH, ils favorisent la diurèse et la natriurèse en augmentant la filtration glomérulaire et en diminuant la réabsorption d'eau et de sodium. Au niveau vasculaire, ils augmentent la perméabilité des vaisseaux et permettent la baisse de la volémie et donc de la postcharge. Ils inhibent la synthèse de minéralocorticoïdes ce qui diminue l'activité du SRAA.

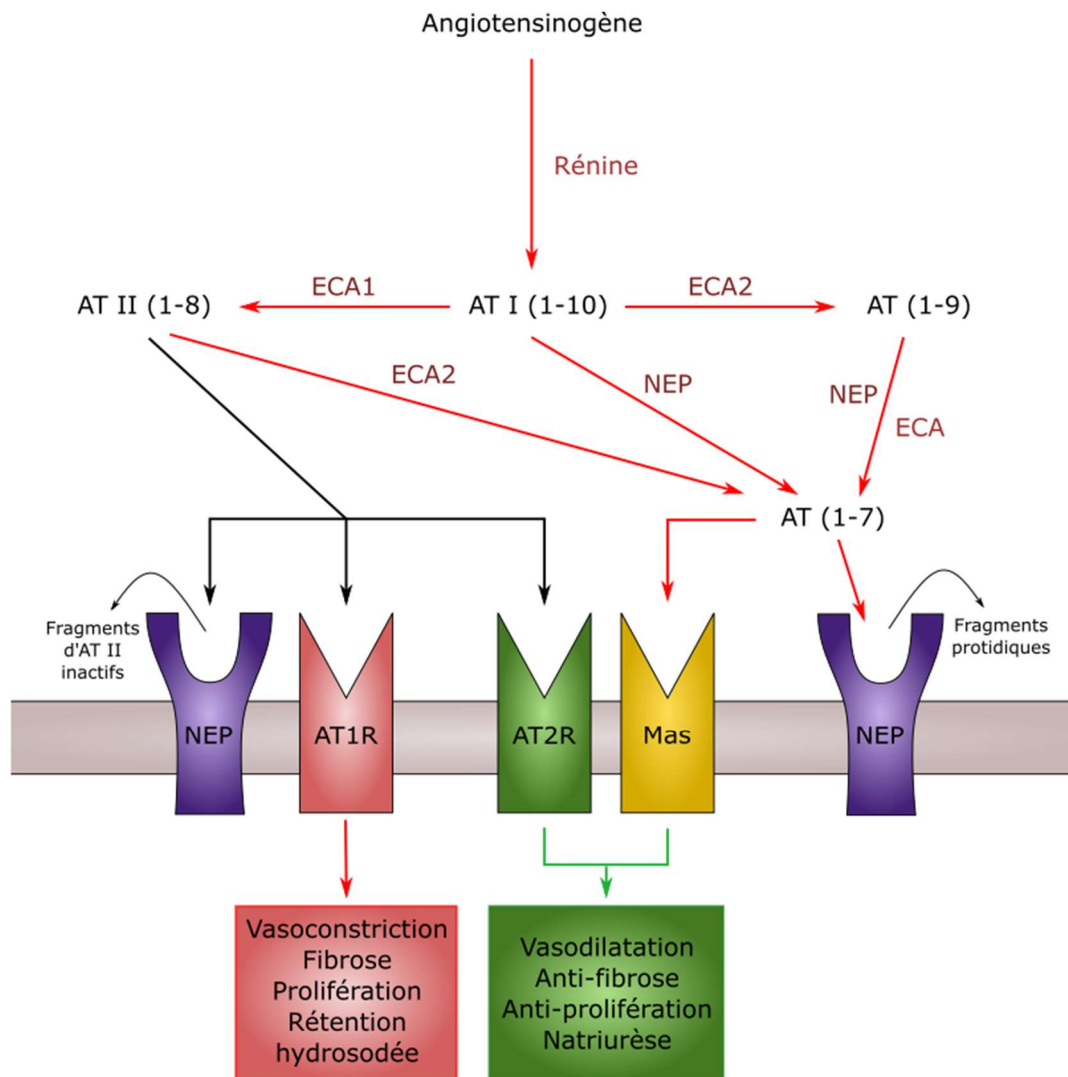


Figure 8 - Implication de la NEP dans le SRAA avec AT I (1-10), angiotensine I (1-10) ; ECA1, enzyme de conversion de l'angiotensine I ; ECA2, enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ; AT II (1-8), angiotensine II (1-8) ; AT (1-9), angiotensine (1-9) ; NEP, néprilysine ; AT (1-7), angiotensine (1-7) ; AT1R, récepteur à l'angiotensine II de type 1 ; AT2R, récepteur à l'angiotensine II de type 2 ; Mas, récepteur Mas

Au niveau du SRAA, la NEP agit à plusieurs niveaux (Figure 8). La nomenclature de l'angiotensine ne se limite pas à angiotensine I, II et III. Elles sont également désignées par le nombre et la nature des peptides qui les composent. L'AT I peut également être appelée angiotensine (1-10) et peut être dégradée par :

- L'enzyme de conversion 1 (ECA1) et donner à l'AT II
- L'enzyme de conversion 2 (ECA2) et donner à l'AT (1-9)
- La NEP et aboutir à l'AT (1-7). Cette dernière peut également être obtenu par action directe de la NEP sur l'AT (1-9) ou par action de l'ECA2 sur l'AT II.

L'AT (1-7) se lie aux récepteurs Mas. Cette liaison possède les mêmes effets de l'AT II sur le récepteur AT₂ c'est-à-dire une vasodilatation, une action anti-fibrotique, une action antiproliférative et une augmentation de la natriurèse. L'AT II se fixe également sur le récepteur AT₁ pour lequel elle a une plus grande affinité. AT₁ possède des effets hypertensifs associant une vasoconstriction, une action pro-fibrotique, une action proliférative et une rétention hydrosodée.

La NEP est également active sur l'AT II et l'AT (1-9) qu'elle clive en fragments inactifs. L'inhibition de la NEP conduit donc à une **augmentation de la concentration d'AT II** de façon directe (par inhibition du clivage de l'AT II) et indirecte (en augmentant la concentration en substrat pouvant aboutir à l'AT II).

Une faible dégradation de l'**endothéline** (très puissant vasoconstricteur) par la NEP a été démontrée sur des modèles animaux. Elle est également impliquée dans la dégradation de l'**adrénomédulline**, peptide composé de 52 AA. Découvert initialement dans la médullosurrénale, le gène codant pour ce peptide a par la suite été mis en évidence en plus grande proportion dans les cellules endothéliales. L'adrénomédulline est donc généralement considérée comme étant sécrétée par les cellules endothéliales vasculaires. Elle est cependant présente dans tous les tissus (exception faite du thymus et de la thyroïde) et possède un grand nombre d'effets biologiques. Au niveau cardiovasculaire, elle est vasodilatatrice, possède une action natriurétique et hypotensive.

La **substance P** est un peptide qui est à la fois neurotransmetteur et neuromodulateur. Il appartient donc à la famille des neuropeptides. La SP est sécrétée dans les terminaisons nerveuses sensibles dans le système nerveux central et le système nerveux périphérique. Sa concentration est faible dans le myocarde. La SP possède de nombreuses fonctions physiologiques, notamment dans l'inflammation, le stress, la douleur, etc. Au niveau cardiovasculaire, elle a été isolée au niveau de fibres nerveuses situées dans les ganglions myocardiques, près des vaisseaux coronariens et au niveau de cellules endothéliales coronariennes. La SP possède une **action vasodilatatrice**, et pourrait sur le long terme, être un facteur favorisant le **remodelage cardiaque** en accélérant les processus d'apoptose et d'altération de la MEC et ainsi conduire à l'IC. Cependant, peu d'études ont été menées sur des cœurs malades et cette théorie doit être explorée au cours d'études ultérieures.

La NEP lyse la **bradykinine** qui est également métabolisée par trois kinases, l'aminopeptidase P (APP), la carboxypeptidase N et l'ECA. La bradykinine est un nonapeptide qui agit via son

récepteur endothélial ubiquitaire B2. Son action provoque une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Elle permettrait également de réduire la fibrose et exercerait un effet anti-remodelage cardiaque, indépendamment de son action vasodilatatrice. La potentialisation des effets dépendants de la bradykinine est un des principaux objectifs de l'inhibition de la néprilysine.

8. Classifications de l'insuffisance cardiaque chronique

8.1. Stade ACCF/AHA et classe NYHA (Tableau 3) (10,11)

Il existe deux classifications fondées sur des critères différents mais néanmoins complémentaires. La classification de l'*American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* (ACCF/AHA) (Fondation du collège américain de cardiologie/Association américaine du cœur) repose sur la mise en évidence d'anomalies structurelles, de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque chronique tandis que celle de la *New York Heart Association* (NYHA) (Association du cœur de New-York) propose une approche fonctionnelle de la maladie.

Tableau 3 - Classification de l'insuffisance cardiaque selon les stades ACCF/AHA et les classes NYHA (10,11)

Stade ACCF/AHA		Classe NYHA	
A	Patient à haut risque d'insuffisance cardiaque mais sans anomalie structurelle et sans symptômes	Aucun symptôme	
B	Anomalie structurelle mais sans signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque	I	Aucune limitation de l'activité physique. Les gestes de la vie quotidienne ne sont pas limités.
C	Anomalie structurelle avec signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque anciens ou actuels	I	Aucune limitation de l'activité physique. Les gestes de la vie quotidienne ne sont pas limités.

Tableau 3 - Classification de l'insuffisance cardiaque selon les stades ACCF/AHA et les classes NYHA (10,11) (suite)

Stade ACCF/AHA		Classe NYHA	
		II	Confortable au repos. Les gestes importants s'accompagnent d'une dyspnée ou les gestes de la vie quotidienne s'accompagnent d'un essoufflement minime
		III	Confortable au repos. Les gestes du quotidien s'accompagnent d'un essoufflement important.
		IV	Incapable d'effectuer une activité physique en raison de l'essoufflement. La dyspnée peut être présente au repos.
D	Insuffisance cardiaque réfractaire nécessitant une intervention spécialisée	IV	Incapable d'effectuer une activité physique en raison de l'essoufflement. La dyspnée peut être présente au repos.

8.2. Classification canadienne (Tableau 4) (14)

Cette classification a été élaborée par la Société cardiovasculaire canadienne. Elle a été utilisée dans plusieurs études multicentriques en raison de sa plus grande reproductibilité par rapport à la classification NYHA (24). Cela s'explique par la plus grande précision avec laquelle les stades de l'insuffisance cardiaque sont décrits.

Tableau 4 - Classification fonctionnelle de l'insuffisance cardiaque selon la Société cardiovasculaire canadienne (14)

Classe	Degré de gêne fonctionnelle
1	L'activité physique habituelle n'entraîne pas de gêne, y compris la marche rapide et la montée d'escaliers. La gêne survient à l'effort intense, prolongé ou brutal, au cours du travail ou des loisirs.
2	Limitation légère de l'activité habituelle : à la marche ou à la montée rapide des escaliers ou d'une côte, au réveil, en période postprandiale, au froid, contre le vent. Marcher plus que la distance entre deux rues en terrain plat, monter plus d'un étage à vitesse normal sans porter de poids ne provoquent pas d'essoufflement.
3	Limitation nette de l'activité physique habituelle. La marche entre deux rues en terrain plat et la montée d'un étage à une vitesse normale sont encore possibles.
4	Incapacité d'avoir une activité physique sans gêne ; celle-ci peut survenir au repos.

Aujourd'hui, les classifications NYHA et ACCF/AHA restent les plus utilisées pour catégoriser les patients. Les recommandations américaines de 2013 et européennes de 2016 utilisent ces critères pour établir les algorithmes de prise en charge des patients souffrant d'IC chronique à FEVG diminuée.

9. Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque (25,26)

En France, 2,3 % de la population totale serait atteinte d'insuffisance cardiaque et plus de 10 % chez les personnes de 70 ans et plus. En 2012, 161 131 hospitalisations sont la conséquence d'une insuffisance cardiaque pour un âge moyen des patients de 78 ans.

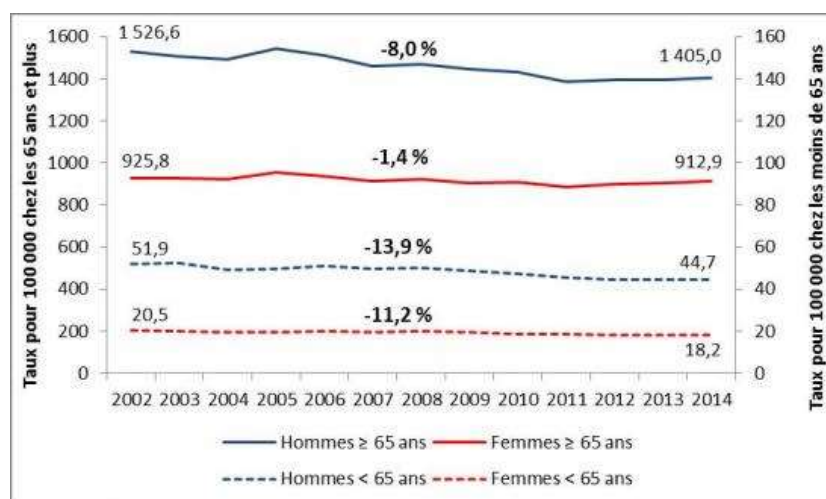


Figure 9 - Évolution des taux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque selon le sexe de 2002 à 2014. Taux pour 100 000 habitants standardisés sur l'âge de la population européenne 2010 de référence (Eurostat 2013) Champ : France entière Sources : Base nationale PMSI (ATIH), statistiques démographiques : Insee (25).

Les taux d'hospitalisation des patients souffrant d'insuffisance cardiaque sont en augmentation depuis plusieurs années. Cependant, les taux standardisés à la population européenne 2010 de référence (Figure 9) montrent une diminution de ces taux d'hospitalisation entre 2002 et 2014.

En 2010, 72 809 décès étaient liés à une insuffisance cardiaque dont 23 882 où elle en est la cause profonde, soit 32,8 %.

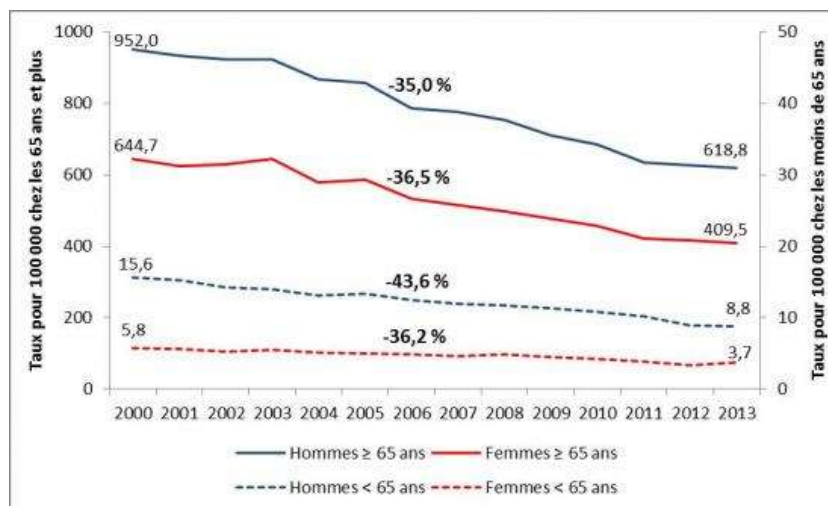


Figure 10 - Évolution des taux de décès par IC selon le sexe de 2000 à 2013. Taux pour 100 000 habitants, standardisés sur l'âge selon la population européenne 2010 (Eurostat 2013). Champ : France entière. Sources : données de mortalité : Inserm-CépiDc, statistiques démographiques : Insee (25)

Le taux de mortalité par insuffisance cardiaque a chuté entre 2000 et 2013 en France (Figure 10) chez toutes les tranches d'âges de la population. De manière générale, depuis les années 1990, la mortalité due à l'insuffisance cardiaque est en constante diminution.

La différence entre les taux standardisés et les taux bruts d'hospitalisation ainsi que la diminution de la mortalité due à l'insuffisance cardiaque peuvent s'expliquer par les progrès thérapeutiques qui ont à la fois permis d'augmenter l'espérance de vie, augmentant ainsi les effectifs des populations plus âgées à risque de développer des pathologies chroniques, mais aussi de garantir une meilleure prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque.

10. Diagnostic (14,27,28)

Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque est complexe car les symptômes sont peu spécifiques. Il convient d'effectuer un diagnostic complet comportant l'évaluation des symptômes ainsi qu'une exploration fonctionnelle et biologique complète.

Le bilan d'un patient chez qui est suspectée une insuffisance cardiaque doit comporter une **échocardiographie-Doppler** (qui est l'examen de référence), un électrocardiogramme (ECG), une radiographie thoracique et un bilan biologique complet. Le praticien doit également rechercher l'étiologie de l'insuffisance cardiaque, les deux plus fréquentes étant la cardiopathie ischémique et l'HTA.

10.1. Signes fonctionnels

Les signes fonctionnels sont les symptômes ressentis par le patient. Les quatre principaux sont la **dyspnée**, la **douleur thoracique**, les **palpitations** et les **pertes de connaissance**, la dyspnée étant le symptôme le plus caractéristique. Associés à l'asthénie généralement rencontrée chez l'insuffisant cardiaque, ce sont eux qui vont avoir le plus de retentissement sur le quotidien des patients.

Encore largement utilisé aujourd'hui malgré son ancienneté, le **score clinique de Framingham** permet d'orienter un premier diagnostic vers l'insuffisance cardiaque. Il doit mener à des investigations cliniques approfondies. Les symptômes sont divisés en critères majeurs et critères mineurs. Une insuffisance cardiaque est suspectée dès lors qu'un patient présente **deux critères majeurs** ou **un critère majeur associé à deux critères mineurs** (Tableau 5).

Tableau 5 - Score clinique de Framingham pour l'insuffisance cardiaque (29)

Critères majeurs	Critères mineurs
Dyspnée paroxystique nocturne ou orthopnée	Œdème des chevilles
Distension veineuse	Toux nocturne
Râles pulmonaires	Dyspnée d'effort
Cardiomégalie	Hépatomégalie
Œdème pulmonaire aigu	Epanchement pleural
Galop (B3) ²	Capacité vitale inférieure d'un tiers de la norme
Pression veineuse > 16 cmH ₂ O	Tachycardie ≥ 120 battements/min
Temps de circulation ≥ 25 sec	Perte de poids ≥ 4,5 kg en 5 jours et non liée au traitement
Reflux hépato-jugulaire	
Perte de poids ≥ 4,5 kg en 5 jours et liée au traitement	

² Le terme B3 se rapporte aux bruits du cœur à l'auscultation. B1 désigne le premier bruit du cœur, B2, le deuxième, B3, le troisième et B4 le quatrième. La perception du B3 est normale chez l'enfant et le jeune adulte. Lors de dysfonction ventriculaire, le B3 est perceptible et associé au B1 et au B2 donne un rythme à trois temps imitant le galop du cheval.

10.2. Électrocardiogramme

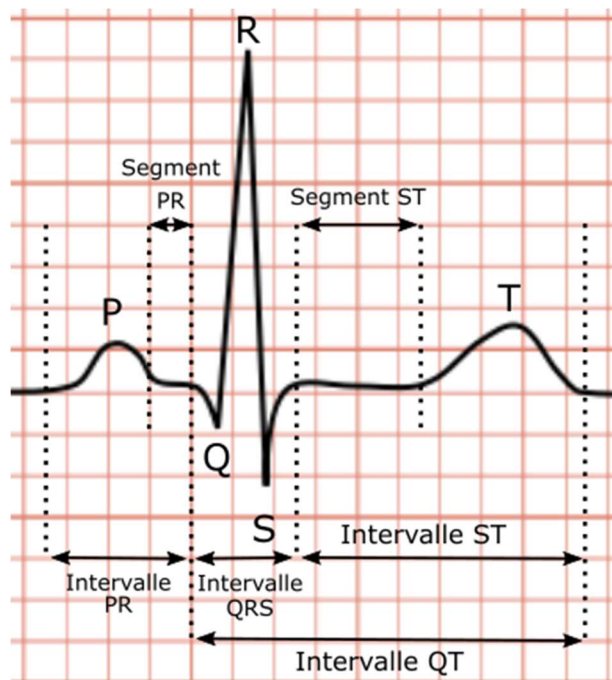


Figure 11 - Tracé d'un ECG normal ; l'onde P correspond à la dépolarisation des oreillettes ; l'onde QRS à la dépolarisation des ventricules ; l'onde T à la repolarisation des ventricules

L'ECG (Figure 11) a un intérêt limité pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque. Il peut cependant être utile pour déterminer l'étiologie de la maladie en orientant vers des séquelles de nécroses, une hypertrophie auriculaire ou ventriculaire, des troubles du rythme ou de la conduction. Il est très rare d'obtenir un ECG normal chez un patient insuffisant cardiaque et un ECG sain permet d'éliminer de façon quasiment certaine une cardiopathie sous-jacente et une insuffisance cardiaque par dysfonction systolique.

10.3. Radiographie du thorax

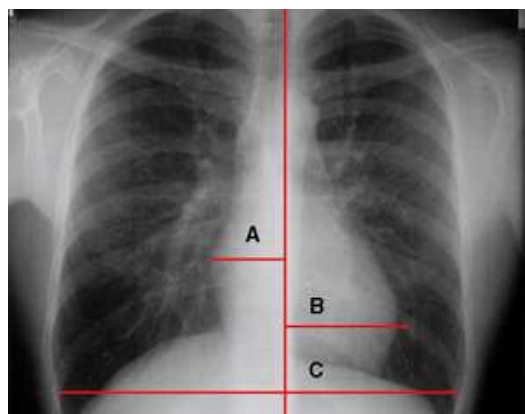


Figure 12 - Calcul de l'index cardiothoracique (ICT) sur une radiographie thoracique (30)

La radiographie thoracique est un examen essentiel de l'insuffisance cardiaque. Elle permet de calculer l'**index cardiothoracique** (ICT) (Figure 12). Cet ICT est « le rapport entre le diamètre transverse maximum du cœur (mesuré entre deux lignes tangentes aux arcs inférieurs gauche et droit du cœur soit A + B sur la Figure 12) et le diamètre transverse maximum du thorax mesuré entre deux corticales internes de côtes (C sur la Figure 12). » (31) Chez le sujet sain, l'ICT est inférieur à 0,40. Un ICT supérieur à 0,50 indique une cardiomégalie et donc une atteinte cardiaque. Cette dernière peut également être mise en évidence par des signes de congestion veineuse, d'un épanchement pleural bilatéral ou un œdème alvéolaire et/ou interstitiel visibles eux-aussi à la radiographie. Il est cependant impossible de baser le diagnostic uniquement sur cet examen. Toutefois, une radiographie normale n'exclue pas une IC car un patient insuffisant cardiaque sur deux présente un ICT normal. La radiographie permet également d'établir s'il existe d'autres facteurs qui pourraient être à l'origine de la dyspnée (exemple : infection pulmonaire, emphysème, cancer du poumon, etc.).

10.4. Examens biologiques

L'insuffisant cardiaque présente un certain nombre d'anomalies biologiques. L'**hyponatrémie** et l'**hypokaliémie** sont fréquemment rencontrées chez ces patients, souvent dues aux traitements diurétiques (diurétiques de l'anse et thiazidiques). L'hypernatrémie est rare et se rencontre en cas de déshydratation. L'hyperkaliémie peut survenir chez des patients traités par supplémentation potassique, par diurétique épargneur de potassium, par IEC ou par sartans entre autres.

Il est également fréquent que le patient souffre d'**insuffisance rénale**, et il s'agit alors d'un syndrome cardiorénal. Au niveau de la numération formule sanguine (NFS), il est habituel de retrouver des patients anémiés. Ces anémies sont des facteurs d'aggravation conduisant à une hausse des hospitalisations et de la mortalité. Les bilans hépatiques et thyroïdien sont souvent perturbés eux-aussi. Des taux élevés de glucose (l'insuffisance cardiaque est régulièrement associée à un diabète), d'acide urique ou de troponine sont des facteurs pronostiques importants dans l'insuffisance cardiaque.

Une des valeurs essentielles dans l'insuffisance cardiaque est celle du **BNP**. Il s'agit d'un marqueur d'étirement des myocytes et donc de surcharge de pression et/ou de volume des ventricules. Il permet de préciser le diagnostic de l'insuffisance cardiaque devant une dyspnée mais aussi de suivre un patient déjà diagnostiqué (Figure 13).

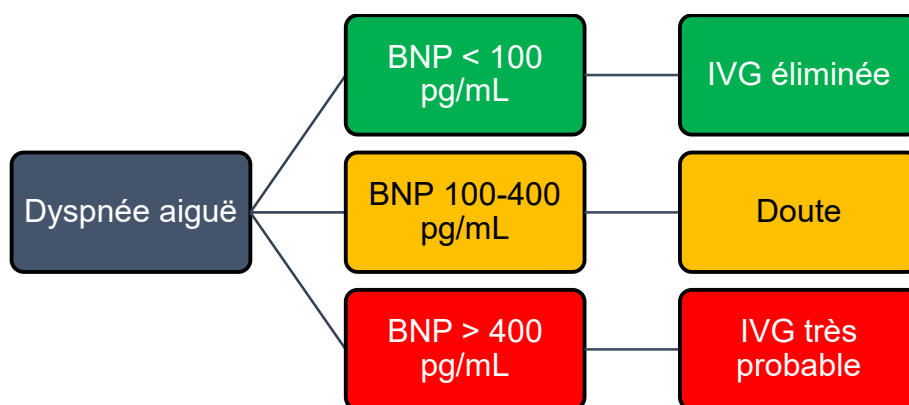


Figure 13 - Algorithme d'utilisation du BNP dans l'insuffisance ventriculaire gauche (IVG) (27)

10.5. Échocardiographie Doppler

L'échocardiographie Doppler permet de visualiser à la fois l'anatomie du cœur mais aussi sa fonction. De plus, cet examen est non invasif et son coût raisonnable, ce qui en a fait l'examen de référence dans l'insuffisance cardiaque. Sa technologie repose sur l'utilisation des ultrasons. Chaque tissu possède une résistance différente au passage du son, il s'agit de **l'impédance**. Il est possible de visualiser les structures cardiaques ainsi que les vaisseaux proches. L'effet Doppler caractérise le décalage existant entre la fréquence d'émission et la fréquence de réception. Pour pouvoir mesurer ce décalage, il est nécessaire que l'émetteur soit fixe et la cible mobile ou inversement. Dans le cas de l'échocardiographie Doppler, l'émetteur est fixe tandis que les cibles, les hématies (ou les parois ventriculaires dans le cas de l'échocardiographie tissulaire) sont mobiles. De plus chaque technologie possède différents modes d'utilisation. La fonction échographique peut être utilisée en Temps-Mouvements (TM) qui consiste à visualiser les mouvements des structures rencontrées par les ultrasons émis selon une trajectoire rectiligne fixe. Cette fonction peut également être utilisée pour visualiser l'anatomie en 2D par balayage et même, avec les avancées technologiques actuelles, en 3D transthoracique ou transoesophagien en temps réel. La fonction Doppler possède également différents modes : le mode **continu**, où les ultrasons sont émis et reçus en permanence, le mode **pulsé** où il y a alternance d'émission et de réception et enfin le mode **couleur** où les flux s'éloignant et se rapprochant de l'émetteur sont retranscrits en couleur. Les modes pulsés et couleurs permettent une bonne visualisation des flux. Ils sont cependant non utilisables pour des flux supérieurs à 1,5 m/s, c'est le phénomène d'aliasing. L'échocardiographie Doppler permet donc d'évaluer rapidement le diamètre et l'épaisseur du ventricule gauche ainsi que les flux qui circulent au

sein du myocarde. De là, des modèles géométriques permettent d'approximer les volumes ventriculaires et de déterminer la FEVG (Figure 14).

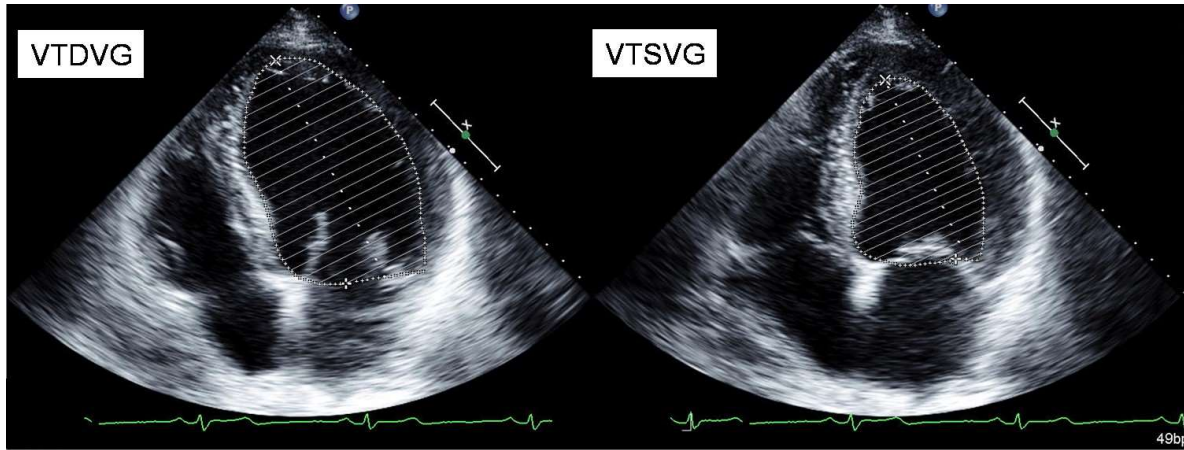


Figure 14 - Évaluation de la FEVG en échocardiographie Doppler bidimensionnelle par contourage de l'endocarde du ventricule gauche en télédiastole et en télésystole ; VTDVG, Volume télédiastolique du ventricule gauche ; VTSVG, Volume télésystolique du ventricule gauche

Partie II. Thérapeutiques actuelles dans l'IC chronique à FEVG diminuée

1. Stratégies thérapeutiques dans l'insuffisance cardiaque chronique

La prise en charge de l'IC chronique à fraction d'éjection diminuée a évolué dernièrement avec les dernières recommandations européennes sorties en 2016 (Figure 15). Après diagnostic et évaluation du stade de la maladie, un traitement est mis en place. En première intention, le patient insuffisant cardiaque sera traité par une bithérapie associant les IEC (ou les ARA II si les IEC ne sont pas tolérés) et les bêta-bloquants. L'efficacité du traitement est alors évaluée.

Si l'IC est stabilisée, le traitement est inchangé. Dans le cas contraire et si la FEVG est inférieure à 35%, il est alors préconisé d'ajouter un antagoniste des récepteurs minéralo-corticoïde (diurétique). Suite à une modification, le traitement doit être à nouveau évalué. Si les symptômes persistent et que la FEVG reste inférieure à 35 %, plusieurs options peuvent se présenter.

La première est de substituer l'IEC ou l'ARA II par un inhibiteur de la néprilysine et du récepteur à l'angiotensine II (ARNi pour *angiotensin II receptor and neprilysin inhibitor*). Cette substitution n'est possible que si le patient présente une bonne tolérance aux IEC ou aux ARA II.

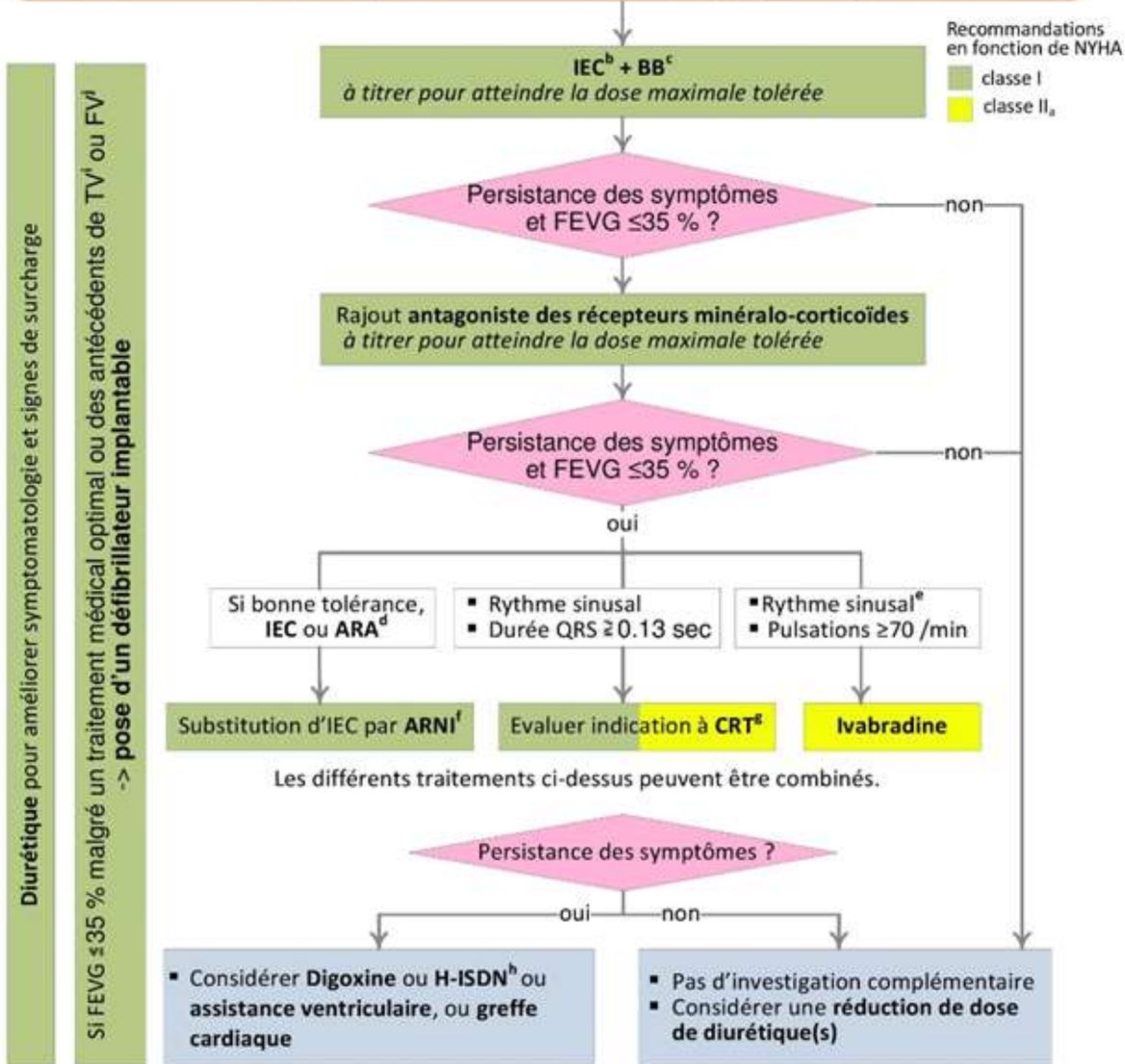
D'autre part, s'il y a présence d'un rythme sinusal avec un intervalle QRS supérieur à 0,13 seconde, le patient est éligible à la thérapie de resynchronisation cardiaque.

Enfin, si le patient présente un rythme sinusal avec des pulsations supérieures à 70 battements par minutes et qu'il a été hospitalisé pour IC dans l'année précédente, l'ivabradine est indiquée. Ainsi, le patient pourra bénéficier des trois traitements selon le profil de son IC.

Il est possible que l'état pathologique ne s'améliore pas. Dans ce cas, un traitement par digoxine ou hydralazine et isosorbide dinitrate est envisagé. Le patient pourra être mis sous assistance ventriculaire ou subir une greffe cardiaque.

Tout au long du traitement, des diurétiques peuvent être coadministrés si le patient souffre de rétention hydrosodée. Il faut aussi également considérer le traitement par pose de défibrillateur implantable s'il n'y a aucune amélioration des symptômes et que le patient a des antécédents de tachycardie ou de fibrillation ventriculaire.

Patient avec Insuffisance Cardiaque à FEVG^a diminuée (<40 %) et symptomatique (NYHA classe II-IV)



^a: fraction d'éjection du ventricule gauche ; ^b: inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ^c: bêta-bloquant ; ^d: antagoniste de récepteurs de l'angiotensine ; ^e: avec hospitalisation pour IC dans l'année précédente ; ^f: antagoniste des récepteurs de l'angiotensine et inhibiteur de la néprilysine ; ^g: thérapie de resynchronisation cardiaque ; ^h: hydralazine et isosorbide dinitrate ; ⁱ: tachycardie ventriculaire ; ^j: fibrillation ventriculaire.

Figure 15 - Stratégie thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque (d'après les recommandations européennes 2016 – traduction de l'anglais par le Dr. A.Keta – Hôpitaux Universitaires de Genève) (12,32)

2. Traitements non-pharmacologiques (33)

2.1. Habitudes de vie et comportements

Le traitement non-pharmacologique est un point à ne pas négliger dans la prise en charge globale de l'IC chronique. Les professionnels de santé doivent accompagner le patient afin que celui-ci puisse prendre conscience de sa maladie, la comprendre et adapter ses habitudes de vie dans le but d'améliorer son état de santé.

Le patient doit **éviter l'automédication**, en particulier la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui augmentent le surrisque d'IC. La prise de médicaments autres que ceux prescrits dans le cadre de l'IC peut conduire soit à l'aggravation directe de la maladie, soit à la survenue d'effets indésirables par interaction médicamenteuse.

Le patient devra également suivre différentes **règles hygiéno-diététiques**. Les habitudes de vie ont une incidence directe sur l'état de santé et un grand nombre de maladies cardiovasculaires et métaboliques découlent de comportements néfastes à court ou long terme.

De ce fait, une **restriction sodée modérée**, limitée à 6 g de sodium par 24 heures, est demandée au patient. Les aliments riches en sel doivent être évités, tels que les charcuteries, fromages, aliments en conserve, etc. Le patient doit également faire attention à la prise de certaines formes de médicaments (comprimés effervescents par exemple, qui contiennent du sodium) auxquelles il n'est pas toujours prêté grande attention. La restriction sodée trop stricte est cependant à éviter.

Il est recommandé d'adopter le **régime méditerranéen** (Figure 16) tout en surveillant ses apports caloriques. Il est préférable aussi de supprimer ou limiter la consommation d'alcool. Certaines études tendent à dire qu'une consommation faible d'alcool (entre 1 et 10 verres de vin par semaine) pourrait être bénéfique tandis que d'autres sources soutiennent la non-consommation. Dans tous les cas il est important d'éviter les abus afin de ne pas aggraver sa maladie (34,35).

De plus, il faut identifier et éliminer les **facteurs de risque cardio-vasculaires** dans la mesure du possible. Si le patient est multi-pathologique, les autres maladies doivent être traitées notamment en cas de diabète ou d'autres atteintes cardiovasculaires. De même, les patients fumeurs doivent réaliser un **sevrage tabagique** car le tabac est un facteur de risque très important.

Le **poids du patient** doit être mesuré et noté 1 à 2 fois par semaine. Cette fréquence doit être augmentée à 3 à 4 fois par semaine pour les patients de stade NYHA III ou IV. Toute prise ou perte de poids de 2 à 3 kg en quelques jours doit être signalée et nécessite une consultation médicale. En cas d'IC, le corps réagit par rétention d'eau et de sel, qui augmente le poids du patient et le risque de survenue d'œdèmes qui peuvent se traduire par un gonflement au niveau des jambes et des chevilles.

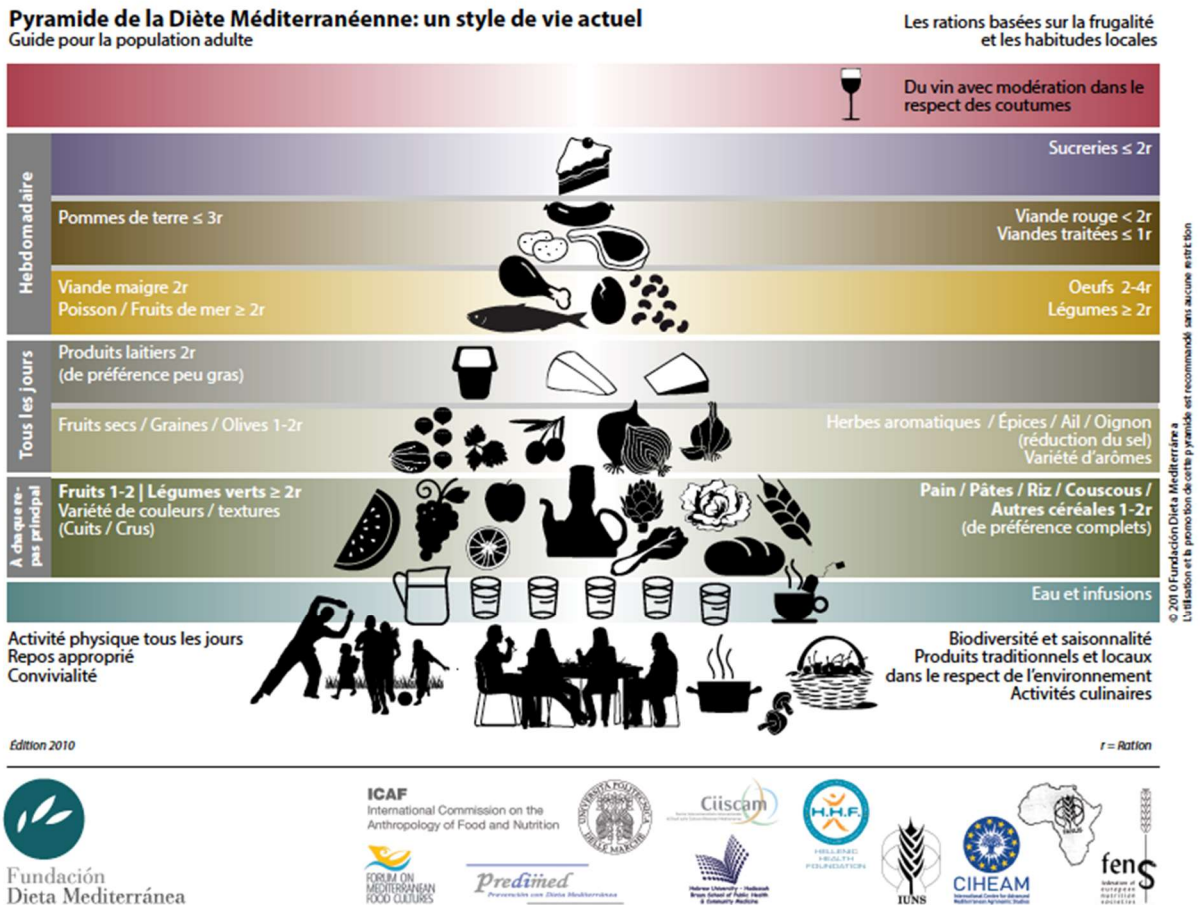


Figure 16 - Présentation du régime méditerranéen (36)

Enfin, il est nécessaire que le patient maintienne une **activité physique régulière**, en adéquation avec ses capacités, afin de lutter contre la sédentarité. La marche, le vélo, la natation et le jardinage sont par exemple recommandés.

2.2. Réadaptation cardiaque

La réadaptation cardiaque se réalise en service de soins de suite et de réadaptation (SSR) spécialisé cardiovasculaire et si possible en ambulatoire. Elle s'inscrit dans trois axes principaux :

- L'exercice physique
- L'éducation thérapeutique
- La réinsertion socioprofessionnelle

La réadaptation cardiaque s'adresse à des patients présentant :

- Un déconditionnement à l'effort
- Des problèmes de réinsertion professionnelle et/ou sociale
- Des problèmes d'adaptation des modes de vie
- Plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire
- Des poly-déficiences
- Une situation post-opératoire de chirurgie cardio-vasculaire

Les protocoles s'articulent autour d'exercices d'endurance et de résistance ou d'amélioration de la capacité respiratoire. Le sujet âgé peut effectuer des exercices d'équilibre s'il présente un risque de chute. Des exercices de relaxation sont également proposés. Toutes ces activités sont modulées en fonction des capacités des patients, de leurs goûts et de leurs aptitudes afin de permettre une meilleure progression.

3. Traitements pharmacologiques

3.1. Les médicaments de première et deuxième intention

3.1.1. Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (Figure 17) (37–39)

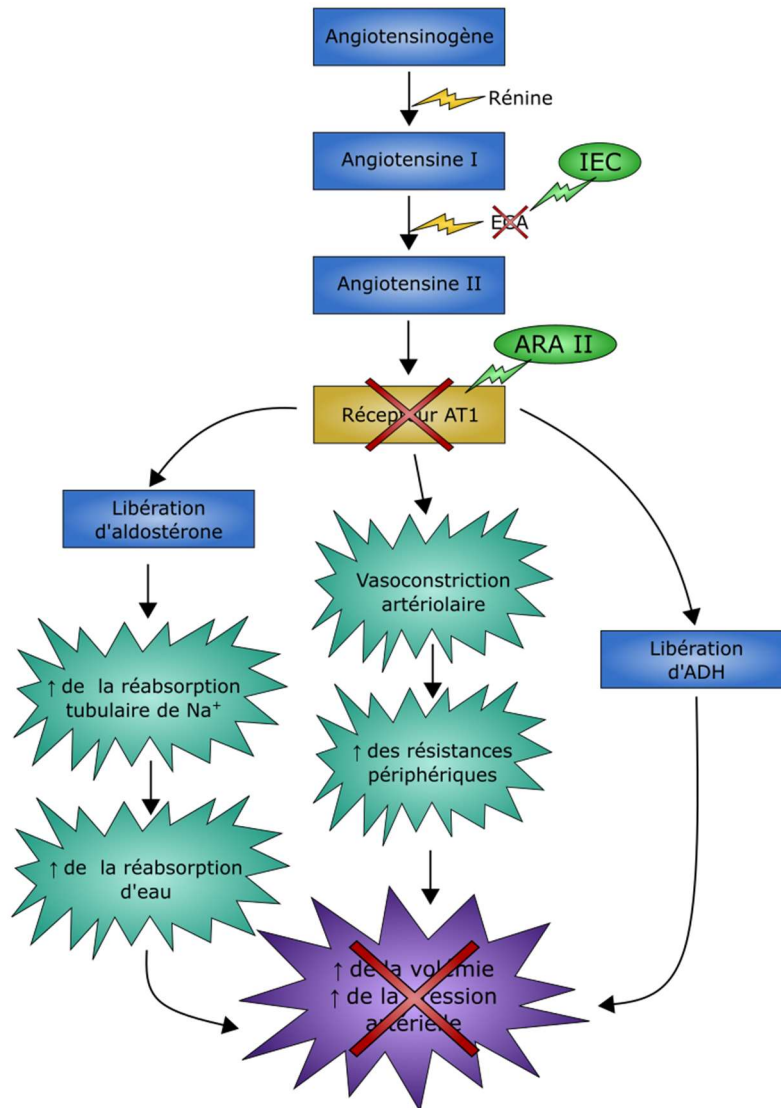


Figure 17 - Cibles d'action des médicaments du SRAA

3.1.1.1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les IEC (Tableau 6) agissent en inhibant la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II par l'ECA. La cascade d'effets provoqués par la sécrétion d'angiotensine II est donc stoppée. Leur deuxième mécanisme d'action est l'augmentation des concentrations de bradykinine qui

possède une action vasodilatatrice. La bradykinine conduit également à la synthèse de prostaglandines vasodilatrices dites bradykinine-dépendantes.

Tableau 6 - Tableau résumant les caractéristiques des IEC (38)

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	
Mécanisme d'action	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibition de la conversion de l'AT I en AT II : <ul style="list-style-type: none"> → Diminution des effets néfastes de l'AT II sur le récepteur AT₁ → Diminution des effets bénéfiques de la fixation de l'AT II sur le récepteur AT₂. ▪ Inhibition de la dégradation de la bradykinine <ul style="list-style-type: none"> → Augmentation de la synthèse des prostaglandines vasodilatrices.
Molécules sur le marché	<p>IEC à groupe thiol : Captopril (LOPRIL[®])</p> <p>IEC pro-drogue :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Énalapril (RENITEC[®]) ▪ Ramipril (TRIA TEC[®]) ▪ Périndopril (COVERSYL[®]) ▪ Bénazépril (BRIEM[®]) ▪ Fosinopril (FOZITEC[®]) ▪ Trandolapril (ODRIK[®], TARKA[®]) ▪ Zofénopril (ZOFENIL[®]) <p>IEC à action directe : Lisinopril (ZESTRIL[®])</p> <p>Il existe également des associations entre IEC et Hydrochlorothiazide (HCTZ), exemple : CO-RENITEC[®] (Énalapril + HCTZ), CO-TRIA TEC[®] (Ramipril + HCTZ) ou CAPTEA[®] (Captopril + HCTZ).</p>

Tableau 6 - Tableau résumant les caractéristiques des IEC (38) (suite)

<p>Pharmacocinétique</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Résorption digestive non modifiée par l'alimentation sauf pour Captopril et Périndopril ▪ Métabolisme hépatique ▪ Élimination urinaire ▪ Temps de demi-vie ($t_{1/2}$) court sauf pour le Lisinopril (24h) ▪ Passage de la barrière fœto-placentaire
<p>Effets indésirables</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Échappement thérapeutique par restimulation du SRAA ▪ Hypotension et/ou insuffisance rénale aiguë sévère en début de traitement. Il faut donc augmenter progressivement les posologies et surveiller la fonction rénale et la tension artérielle surtout si le patient est âgé. ▪ Hyperkaliémie et hyponatrémie ▪ Hypoglycémie ▪ Dysgueusie transitoire ▪ Hypersensibilité ▪ Fœto-toxicité ▪ Toux sèche persistante réversible à l'arrêt du traitement ▪ Neutropénie d'origine allergique, surtout si patient insuffisant rénal
<p>Contre-indications et interactions médicamenteuses</p>	<p>Contre-indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypersensibilité ▪ Femme au 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de grossesse, femme allaitante ▪ Hyperkaliémie ▪ Sténose artérielle rénale uni- ou bilatérale <p>Précautions d'emplois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Médicaments hyperkaliémisants qui sont contre-indiqués en cas d'hyperkaliémie ▪ Association avec un diurétique : risque d'hypotension et plus ou moins d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ▪ Association avec du lithium : augmentation de la lithiémie

Tableau 6 - Tableau résumant les caractéristiques des IEC (38) (suite et fin)

Contre-indications et interactions médicamenteuses	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Association avec un AINS : perte d'effet des IEC par diminution de synthèse de prostaglandines vasodilatatrices ▪ Patient asthmatique (toux médicamenteuse)
---	--

3.1.1.2. Les antagonistes des récepteurs AT₁ à l'angiotensine II (ou sartans)

Les ARA II (Tableau 7) se fixent sur les récepteurs AT₁ et AT₂ à l'angiotensine II mais avec une affinité 10 000 fois supérieure pour le récepteur AT₁. Ils agissent par compétition sur ces récepteurs mais leur fixation est souvent irréversible en présence d'angiotensine II.

Tableau 7 - Tableau résumant les caractéristiques des ARA II (38)

Antagonistes des récepteurs AT₁ à l'angiotensine II	
Mécanisme d'action	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antagonisme préférentiel des récepteurs AT₁ à l'AT II → Maintien de l'action bénéfique de l'AT II sur les récepteurs AT₂
Molécules sur le marché	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Candesartan (KENZEN[®]) ▪ Éprosartan (TEVETEN[®]) ▪ Irbesartan (APROVEL[®]) ▪ Losartan (COZAAR[®]) ▪ Olmésartan (ALTEIS[®]) ▪ Telmisartan (MICARDIS[®]) ▪ Valsartan (NISIS[®])
Pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bonne résorption digestive ▪ Forte liaison aux protéines plasmatiques ▪ Métabolisme hépatique ▪ Élimination mixte ▪ t_{1/2} = 6-20h

Tableau 7 - Tableau résumant les caractéristiques des ARA II (38) (suite)

<p>Effets indésirables</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Échappement thérapeutique par restimulation du SRAA ▪ Hypotension et/ou insuffisance rénale aiguë sévère en début de traitement. Il faut donc augmenter progressivement les posologies et surveiller la tension artérielle surtout si le patient est âgé. ▪ Hyperkaliémie par diminution de production d'aldostérone (l'aldostérone active des récepteurs responsables de la synthèse de la pompe Na⁺-K⁺-ATPase) ▪ Hyponatrémie (même mécanisme que pour l'hyperkaliémie) ▪ Hypoglycémie par amélioration de la tolérance au glucose (40) ▪ Dysgueusie transitoire ▪ Hypersensibilité ▪ Fœto-toxicité
<p>Contre-indications et interactions médicamenteuses</p>	<p>Contre-indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypersensibilité ▪ Femme au 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de grossesse, femme allaitante ▪ Hyperkaliémie <p>Précaution d'emplois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Médicaments hyperkaliémiants qui sont contre-indiqués en cas d'hyperkaliémie ▪ Association avec un diurétique : risque d'hypotension et plus ou moins d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ▪ Association avec du lithium : augmentation de la lithiémie

Les ARA II sont indiqués en remplacement des IEC dans l'IC chronique à FEVG diminuée si ces derniers sont mal tolérés par le patient. En effet, les IEC sont susceptibles de provoquer des toux réfractaires à tous les antitussifs, ce qui peut avoir un retentissement sur le quotidien du patient.

3.1.1.3. Les inhibiteurs de la rénine

Les inhibiteurs de la rénine agissent directement en inhibant la rénine qui catalyse la formation d'angiotensine I à partir d'angiotensinogène. Leurs effets sont un abaissement de la pression artérielle, une diminution de l'angiotensine I, de l'angiotensine II et de l'aldostérone par blocage de la cascade enzymatique. Le taux de rénine est lui augmenté. Cette classe n'est représentée que par une seule molécule, l'aliskirène dont l'arrêt de commercialisation a été prononcé le 07 octobre 2017 suite un avis de la Haute Autorité de Santé (HAS) faisant passer le service médical rendu (SMR) de cette molécule de modéré à faible et en allant dans le sens du déremboursement de ce médicament. De plus, cette classe n'avait d'indication que dans l'HTA et elle ne sera donc pas développée au cours de cette thèse.

3.1.1.4. Indications des médicaments du système rénine-angiotensine-aldostérone

Les médicaments du système rénine-angiotensine-aldostérone sont indiqués (Tableau 8) dans :

- L'HTA
- L'insuffisance cardiaque systolique avec instauration progressive à partir d'une posologie modérée. Il est préférable d'éviter l'instauration de diurétiques épargneurs potassiques dans un même temps afin d'éviter le risque d'hyperkaliémie. Ces molécules conduisent à la réduction de la postcharge, de la contrainte pariétale et du débit cardiaque. Ils diminuent également la géométrie cardiaque et la dilatation ventriculaire
- En post-infarctus récent, où ils réduisent la mortalité quand le traitement est débuté immédiatement dans la période post-infarctus
- Les néphropathies diabétiques protéiniques

Tableau 8 - Listes des indications des médicaments du système rénine-angiotensine-aldostérone (41)

	HTA	IC	Post-infarctus récent	Néphropathie diabétique
IEC				
Bénazépril	X			
<i>Captopril</i>	X	X	X	X
<i>Énalapril</i>	X	X		
<i>Fosinopril</i>	X	X		
<i>Lisinopril</i>	X	X	X	X
<i>Perindopril</i>	X	X	X	
<i>Quinapril</i>	X	X		
<i>Ramipril</i>	X	X		
Trandolapril	X		X	
Zofénopril	X		X	
ARA II				
<i>Candésartan</i>	X	X		
Éprosartan	X			
Irbésartan	X			
<i>Losartan</i>	X	X		
Olmésartan	X			
Telmisartan	X			
<i>Valsartan</i>	X	X	X	

3.1.2. Bêta-bloquants (38,39)

Les bêta-bloquants font partie avec les alpha-bloquants des médicaments inhibiteurs du système nerveux sympathique. Ils sont indiqués dans le traitement de l'HTA, de l'angor, de l'IC, des troubles du rythme et en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde. Les bêtas-bloquants peuvent être cardiosélectifs, c'est-à-dire sélectifs des récepteurs β_1 -adrénergiques (situés principalement au niveau cardiaque). Ils peuvent également présenter une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) qui préserve une partie de la stimulation des récepteurs β . Ils ont alors un profil d'agonistes partiels de ces récepteurs. Les bêta-bloquants indiqués dans l'IC ne possèdent pas d'ASI.

Seuls quatre bêta-bloquants présentent une indication dans l'IC chronique :

- Bisoprolol (DÉTENSIEL[®], CARDENSIEL[®]) – Cardiosélectif sans ASI
- Métoprolol (SELOKEN[®], LOPRESSOR[®]) – Cardiosélectif sans ASI
- Nébivolol (TEMERIT[®]) – Cardiosélectif sans ASI
- Carvédilol (KREDEX[®]) – Non-cardiosélectif sans ASI

Les effets du blocage β -adrénergique (Tableau 9) dépendent du type de récepteur qui est ciblé. Les effets recherchés dans l'IC ne concernent que le récepteurs β_1 . En effet, le récepteur β_2 sera responsable d'effets indésirables, notamment pour le carvedilol. Il est à noter que le carvedilol possède en plus une action α_1 -bloquante qui lui confère une action vasodilatatrice très importante. Il est également anti-inflammatoire et anti-oxydant. Le nébivolol quant à lui potentialise également la libération endothéliale de monoxyde d'azote (NO) en agissant comme agoniste des récepteurs β_3 -adrénergique.

Tableau 9 - Conséquences du blocage du récepteur β_1 -adrénergique (38)

Localisation	Cœur	Appareil juxta-glomérulaire
Effets	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chronotrope négatif (diminution de la fréquence) ▪ Inotrope négatif (diminution de la contractilité) ▪ Dromotrope négatif (diminution de la conduction) ▪ Bathmotrope négatif (diminution de l'excitabilité) 	Diminution de la libération de rénine
Conséquences cliniques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution du débit cardiaque et des résistances périphériques totales → Diminution de la pression artérielle ▪ Diminution de l'excitabilité et de la conduction cardiaque → Effet antiarythmique de classe II 	Diminution de l'AT II et de l'aldostérone <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypotension par diminution de la volémie

Les bêta-bloquants sont bien absorbés par voie orale et le pic de concentration plasmatique est atteint en 1 à 3 heures après l'ingestion. Il existe une grande variabilité interindividuelle en matière de biodisponibilité des bêta-bloquants (sauf le bétaxolol, le pentubotolol, le pindolol et le sotalol, mais ces médicaments ne sont pas indiqués dans l'IC). Les bêta-bloquants sont rapidement distribués, présentent d'importants volumes de distribution et leur demi-vie est généralement de l'ordre de 3 à 10 heures. Le Tableau 10 présente les principaux effets indésirables des bêta-bloquants par système.

Tableau 10 - Effets indésirables des bêta-bloquants (38)

Cardiaques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bradycardie sévère ▪ Hypotension artérielle ▪ Arythmies, trouble de la conduction auriculo-ventriculaire ▪ Décompensation d'une IC à dose forte
Vasculaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Syndrome de Raynaud ▪ Aggravation d'une artérite ▪ Froid aux extrémités ▪ Impuissance
Digestifs	Nausées et vomissements
Respiratoires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Crise d'asthme ▪ Bronchospasme
Métaboliques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypoglycémie ▪ Dyslipidémies
Neurologiques³	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Insomnies, cauchemars, hallucinations ▪ Dépression

Par conséquent, les bêta-bloquants sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- Bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) et asthme
- IC non contrôlée par le traitement
- Bradycardie avec moins de 50 battements par minute
- Blocs auriculoventriculaires de deuxième ou troisième degré non appareillé

³ Les troubles neurologiques concernent surtout les bêta-bloquants lipophiles qui passent la barrière hémato-encéphalique (ex : propranolol). Ces effets indésirables concernent peu les molécules indiquées dans l'IC.

- Angor de Prinzmetal (angor secondaire à un spasme d'une artère coronaire épigardique) (42)
- Phénomène de Raynaud et troubles circulatoires périphériques si formes sévères
- Phéochromocytome non traité (tumeur surrénalienne provoquant une HTA) (43)
- Hypotension

3.2. Les molécules de troisième intention

3.2.1. Ivabradine (38,39)

L'ivabradine (PROCOLARAN[®]) est un inhibiteur du courant I_f et il est le seul représentant de cette classe sur le marché. L'inhibition du courant pacemaker I_f conduit à la diminution de la pente de dépolarisation des cellules du nœud sinusal et à la diminution de la fréquence cardiaque et des besoins en O_2 . L'inhibition du courant I_f est très spécifique et ainsi aucune autre fonction cardiaque n'est affectée. Elle est indiquée dans l'insuffisance cardiaque lorsque la fréquence cardiaque est supérieure à 70 battements par minutes et que la FEVG est inférieure à 35 % (Figure 15).

L'ivabradine peut provoquer des hypotensions possiblement en rapport avec la diminution de la fréquence cardiaque qu'elle induit. Des bradycardies importantes ont pu être observées en fonction de la dose administrée (chez certains patients, diminution de 40 battements par minutes). D'autres rares effets indésirables cardiaques ont été constatés tels que des extrasystoles supraventriculaires, des blocs atrio-ventriculaires des 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} degré, des extrasystoles ventriculaires, des fibrillations atriales et la maladie du sinus.

En dehors des effets cardiaques, l'ivabradine peut provoquer des phosphènes. Il s'agit d'une sensation de luminosité non provoquée par la lumière mais par l'inhibition du courant I_h des cellules rétinienne. Les patients peuvent aussi souffrir de céphalées, d'asthénie ou de troubles digestifs.

L'ivabradine est métabolisée par le cytochrome CYP3A4. Ainsi, son activité peut être perturbée par la co-administration d'un inhibiteur ou d'un inducteur du CYP3A4 (Tableau 11).

Tableau 11 - Listes des inhibiteurs et des inducteurs du cytochrome CYP3A4

Inhibiteur du CYP3A4	Inducteurs du CYP3A4
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Macrolides ▪ Azolés (itraconazole, miconazole, fluconazole) ▪ Inhibiteurs des canaux calciques lents (vérapamil, diltiazem) ▪ Anti-H₂ (cimétidine) ▪ Inhibiteurs de protéases (ritonavir, indinavir, etc.) ▪ Amiodarone 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Barbituriques ▪ Phénytoïne ▪ Millepertuis

La diminution de la fréquence cardiaque due à l'ivabradine potentialise la survenue de torsade de pointe avec l'administration concomitante de molécules torsadogènes (antiarythmiques de classe IA et III, érythromycine, méfloquine, etc.).

3.3. Les molécules de dernière intention

3.3.1. Digoxine (39,44)

La digoxine était autrefois utilisée en première intention dans l'IC. L'usage de digoxine a démontré une amélioration des symptômes. Cependant son efficacité en termes de mortalité est considérée comme neutre et même délétère. En effet, il existe un chevauchement entre les concentrations plasmatiques thérapeutiques et toxiques. Son utilisation se limite donc aux **patients réfractaires** aux traitements présentant un effet bénéfique sur la mortalité et à ceux qui souffrent de fibrillation atriale associée. La digoxine est un médicament appartenant à la classe des digitaliques. Ces médicaments possèdent trois voies d'action.

Les digitaliques sont des inhibiteurs puissants et sélectifs de la pompe transmembranaire Na⁺/K⁺-ATPase (Figure 18). La digoxine va se lier, en compétition avec le K⁺ et de façon réversible, sur la pompe transmembranaire. Le rôle de la Na⁺/K⁺-ATPase est de faire entrer deux ions potassium en parallèle de la sortie de trois ions sodium en consommant de l'ATP afin de maintenir un équilibre électrochimique dans la cellule. Il existe un co-transporteur Na⁺/Ca²⁺ qui agit selon les gradients de calcium et de sodium. Lors de l'utilisation de digoxine, le

potassium n'entre pas dans la cellule. Le sodium qui est resté en intracellulaire va sortir par le biais de ce co-transporteur et des ions calcium passent dans l'autre sens (entrée dans la cellule). La concentration de calcium intracellulaire augmente et ce calcium est capté par le réticulum sarcoplasmique. Il sera relargué lors de la dépolarisation cellulaire suivante augmentant ainsi la force de contraction des cardiomyocytes. La digoxine a donc une **action inotrope positive**.

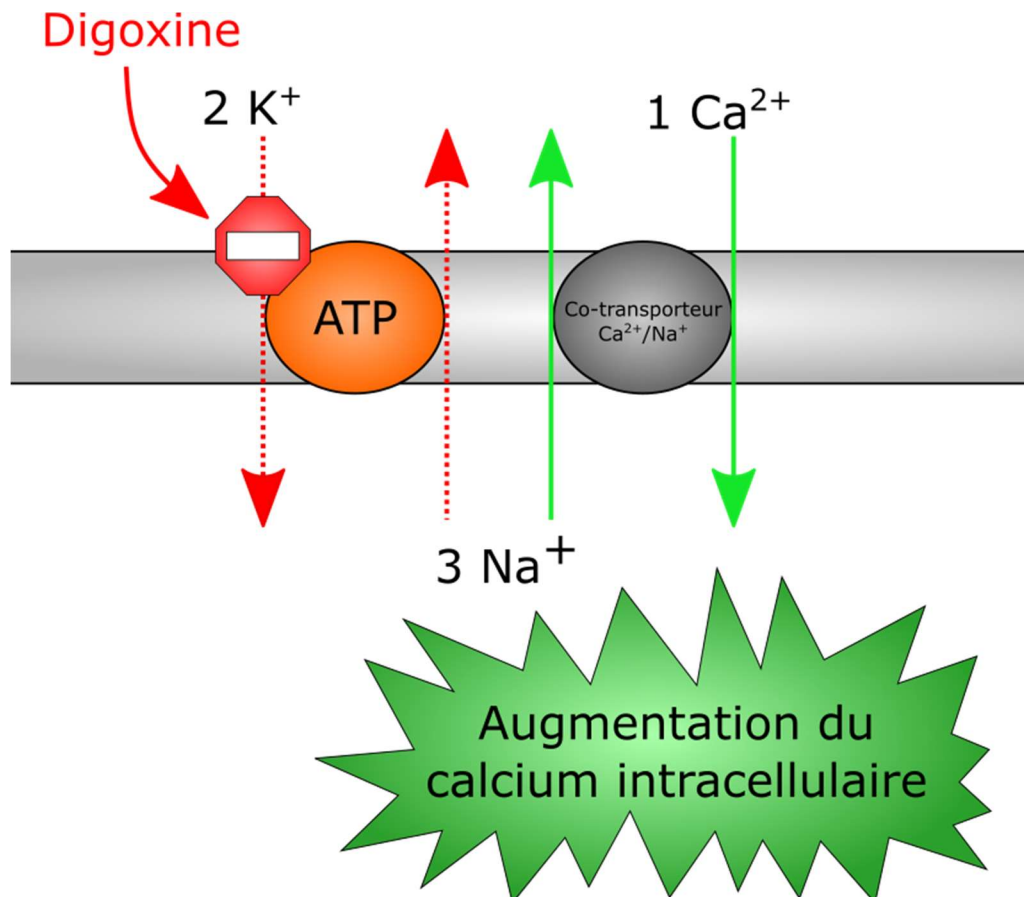


Figure 18 - Mode d'action de la digoxine

L'inhibition de la pompe Na⁺/K⁺-ATPase par la digoxine pourrait expliquer l'effet direct qu'elle possède sur les baroréflexes carotidiens. Leur sensibilité est diminuée chez les patients atteints d'IC chronique et ce phénomène favorise l'activation du système nerveux sympathique, qui est une des composantes de la pathologie. L'administration de digoxine restaure cette sensibilité des baroréflexes.

À dose thérapeutique, elle va diminuer les effets du système sympathique et augmenter le tonus vagal parasympathique. Il en résulte une baisse de l'automaticité (effet chronotrope négatif) et un ralentissement de la conduction atrioventriculaire (effet dromotrope négatif). À plus forte dose, la digoxine augmente l'excitabilité ventriculaire (effet bathmotrope positif).

Les contre-indications absolues de la digoxine sont :

- Bloc auriculoventriculaire de 2^{ème} ou 3^{ème} degré non appareillé
- Hyperexcitabilité ventriculaire
- Hypokaliémie⁴
- Fibrillation atriale associée à un syndrome de Wolff-Parkinson-White⁵
- Cardiomyopathie hypertrophique obstructive et rétrécissement aortique serré
- Cardiothyroïse⁶
- Calcithérapie en intraveineuse

La digoxine est un médicament à marge thérapeutique très étroite. Les concentrations plasmatiques thérapeutiques se situent entre 0,9 et 2 ng/mL. L'action neuro-hormonale est atteinte pour des concentrations de 0,5 à 1 ng/mL et l'effet maximal sur la contractilité cardiaque pour des concentrations de 1,4 à 1,8 ng/mL. À partir de 2 ng/mL, la toxicité de la digoxine se manifeste généralement. Les effets indésirables restent rares si les concentrations sont adaptées et ils sont souvent marqueurs d'un surdosage. Cependant il existe une corrélation entre l'administration de doses importantes de digoxine, même thérapeutiques, et le risque de décès.

Les effets indésirables de la digoxine sont :

- Nausées et vomissement (premiers signes de surdosage)
- Troubles de l'excitabilité ventriculaire avec survenue d'extrasystoles ventriculaires (signes d'alerte)
- Modifications électrocardiographiques aux doses thérapeutiques
 - Bradycardie sinusale ou ralentissement d'une fibrillation auriculaire par ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire
 - Raccourcissement de l'intervalle QT
 - Sous décalage en cupule du segment ST (signe d'imprégnation)
 - Aplatissement ou négativation des ondes T

⁴ L'hypokaliémie augmente la toxicité myocardique de la digoxine et favorise les troubles du rythme ventriculaire.

⁵ Le syndrome de Wolff-Parkinson-White est la plus fréquente des tachycardies supraventriculaires par réentrée par une voie accessoire. Généralement idiopathique, elle est plus fréquente en cas de cardiomyopathie hypertrophique. (45)

⁶ La cardiothyroïse désigne l'atteinte cardiovasculaire au cours de l'hyperthyroïdie. (46)

3.3.2. Isosorbide dinitrate et hydralazine (12,39)

L'isosorbide dinitrate est un médicament vasodilatateur de la famille des dérivés nitrés. L'hydralazine est un dérivé de l'hydrazinophtalazine, antihypertenseur agissant sur le muscle lisse artériolaire.

Les dérivés nitrés ne sont plus des traitements de référence dans l'insuffisance cardiaque chronique. Ils sont donc réservés à des **patients réfractaires ou intolérants aux traitements de premières lignes**. Les dérivés nitrés sont sous forme de prodrogues. Il s'agit de donneurs de NO. Le mécanisme exact de la libération de NO n'est pas formellement identifié. Le NO va activer la guanylate cyclase soluble à l'intérieur de la cellule musculaire lisse. Cette guanylate cyclase transforme le guanosine triphosphate (GTP) en guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Le GMPc induit la déphosphorylation des chaînes légères de myosine et la baisse de la concentration du calcium intracellulaire. Il en résulte une relaxation musculaire lisse et une diminution de la précharge et de la postcharge (vasodilatation artérielle et veineuse). Bien que les dérivés nitrés soient donneurs de NO, ils n'activent pas les NO-synthases qui sont les enzymes catalysant la synthèse endogène du NO.

Les principaux effets indésirables des dérivés nitrés sont les céphalées, l'hypotension orthostatique et la vasodilatation cutanée avec érythème facial et bouffées de chaleur.

Un des problèmes rencontrés avec l'administration continue des dérivés nitrés est le phénomène de tolérance ou d'échappement thérapeutique. Le plan de prise du patient devra donc comporter un intervalle libre de prise d'au moins 12 h par jour.

Les recommandations européennes estiment qu'il faut considérer l'association entre isosorbide dinitrate et hydralazine car cette dernière préviendrait partiellement le phénomène d'échappement des dérivés nitrés (27). Bien que l'isosorbide soit commercialisée en France (ISOCARD[®], LANGORAN[®], RISORDAN[®]), ce n'est pas le cas de l'hydrazaline. Elle ne possède aucune autorisation de mise sur le marché (AMM) dans notre pays. Le seul médicament appartenant à la même classe est la dihydrazaline (NEPRESSOL[®]). De plus, les études menées sur cette association sont anciennes et datent d'avant les thérapies par IEC, sartans ou bêta-bloquants (47) ou alors se concentrent sur les patients d'origines afro-américaines (48,49).

3.4. Les diurétiques

Les diurétiques constituent une classe de médicaments essentiels dans l'IC chronique. Ils peuvent être **co-administrés avec n'importe quelle ligne de traitement** pour améliorer la symptomatologie. Ils agissent au niveau du néphron qui constitue l'unité fonctionnelle du rein, **en réduisant la rétention hydrosodée** (Figure 19). Il existe quatre principales classes de diurétiques :

- Les diurétiques de l'anse
- Les diurétiques thiazidiques et apparentés
- Les antagonistes compétitifs des récepteurs à l'aldostérone du tube contourné distal (TCD) et du canal collecteur
- Les inhibiteurs des canaux Na^+/K^+ -ATPase du TCD

Seules les trois premières classes sont indiquées dans l'IC.

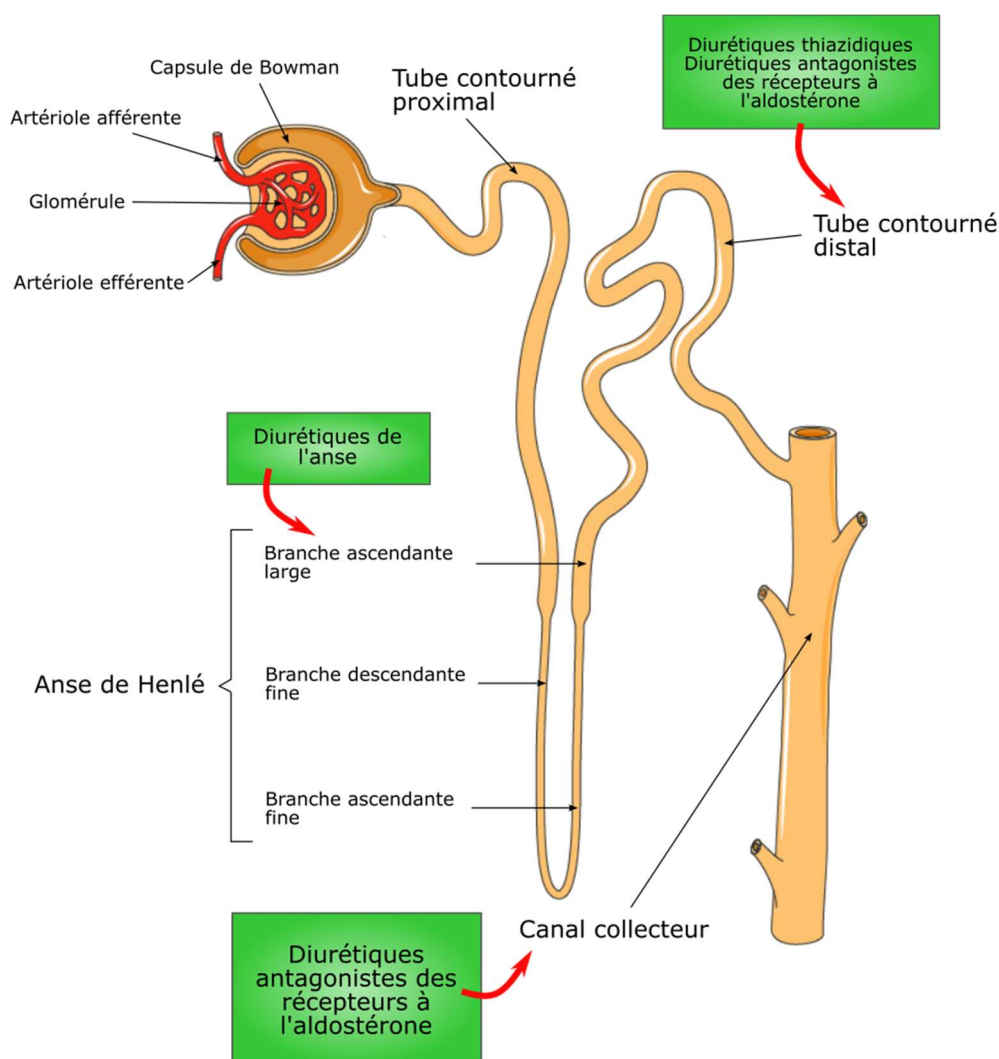


Figure 19 - Schéma simplifié du néphron et cibles des diurétiques indiqués dans l'IC

3.4.1. Les diurétiques de l'anse

Les diurétiques de l'anse (Tableau 12) inhibent le système de co-transport $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$. Ce co-transporteur se situe au pôle luminal des cellules tubulaires de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Le sodium est donc moins réabsorbé à ce niveau des tubules rénaux, ce qui conduit à une inhibition de la réabsorption d'eau. La quantité de potassium réabsorbée diminue également (cette baisse de réabsorption ne serait pas uniquement expliquée par l'inhibition du co-transporteur). Cette modification du gradient électro-chimique de part et d'autre de la membrane conduit aussi à une diminution de la réabsorption passive de calcium et de magnésium qui seront alors éliminés en plus grande quantité dans les urines.

Tableau 12 - Caractéristiques des diurétiques de l'anse

Produits commercialisés	Furosémide (LASILIX®) Bumétanide (BURINEX®) Pirétanide (EURELIX®)
Cinétique	Élimination urinaire Action rapide, puissante mais brève
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none">▪ Hypokaliémie▪ Hyponatrémie▪ Hypomagnésémie (supérieure à celle provoquée par les thiazidiques)▪ Déshydratation▪ Alcalose métabolique▪ Allergies▪ Troubles métaboliques<ul style="list-style-type: none">→ Hyperglycémie→ Hyperlipémie→ Hyperuricémie▪ Hypocalcémie▪ Ototoxicité (Furosémide) à forte dose

Tableau 12 - Caractéristiques des diurétiques de l'anse (suite)

Contre-indications et interactions médicamenteuses	<p><u>Contre-indications :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allergies aux sulfamides ▪ Encéphalopathie hépatique (cirrhose) ▪ Obstacle sur voie urinaire ▪ Déshydratation ▪ Hypokaliémie ou hyponatrémie sévère ▪ Grossesse (sauf le furosémide) et allaitement <p><u>À déconseiller :</u> Lithium car ils provoquent une augmentation de la lithiémie</p>
---	--

3.4.2. Les diurétiques thiazidiques et apparentés

Les diurétiques thiazidiques (Tableau 13) agissent par inhibition de la réabsorption des ions chlorure et sodium de la partie initiale du TCD. Ils inhibent le co-transporteur Na^+/Cl^- de la face luminale des cellules tubulaires du segment cortical de dilution. Si moins de sodium pénètre dans les cellules tubulaires, il ne pourra pas être réabsorbé vers l'interstitium rénal par la Na^+/K^+ -ATPase des membranes basolatérales. Les thiazidiques possèdent également une action inhibitrice modérée sur l'anhydrase carbonique⁷ et augmentent la réabsorption de calcium.

Tableau 13 - Caractéristiques des diurétiques thiazidiques

Produits commercialisés	<p>Thiazidique vrai : Hydrochlorothiazide (ESIDREX[®])</p> <p>Salidiurétiques monosulfamidés :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cyclétanide (TENSTATEN[®]) ▪ Indapamide (FLUDEX[®])
Cinétique	<p>Élimination urinaire sous forme inchangée</p> <p>Passage de la barrière fœto-placentaire et dans le lait</p>

⁷ L'anhydrase carbonique est une enzyme ubiquitaire. Elle catalyse la réaction de transformation d'une molécule de gaz carbonique en un ion bicarbonate par ajout d'une molécule d'eau et relargage d'un proton.

Tableau 13 - Caractéristiques des diurétiques thiazidiques (suite)

<p>Effets indésirables</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypokaliémie (supérieure à celle provoquée par les diurétiques de l'anse) ▪ Hyponatrémie ▪ Hypomagnésémie ▪ Déshydratation ▪ Alcalose métabolique ▪ Allergies ▪ Troubles métaboliques (supérieurs à ceux provoqués par les diurétiques de l'anse) <ul style="list-style-type: none"> → Hyperglycémie → Hyperlipémie → Hyperuricémie ▪ Hypercalcémie
<p>Contre-indications et interactions médicamenteuses</p>	<p>Mêmes contre-indications et interactions que les diurétiques de l'anse (voir Tableau 12)</p>

3.4.3. Les antagonistes compétitifs des récepteurs à l'aldostérone du tube contourné distal et du canal collecteur

Les antagonistes compétitifs des récepteurs à l'aldostérone du tube contourné distal et du canal collecteur (Tableau 14) agissent par diminution de l'expression des échangeurs Na^+/H^+ et Na^+/K^+ -ATPase. Ils rentrent en compétition avec l'aldostérone sur ses récepteurs intracellulaires qui se situent au niveau des cellules épithéliales du tube contourné distal et du canal collecteur. L'aldostérone favorise l'expression de ces échangeurs. La baisse de leur expression provoque donc la diminution de l'absorption de sodium et la rétention de protons et de d'ions potassiums. Les diurétiques antagonistes des récepteurs à l'aldostérone présentent les propriétés suivantes (Tableau 14).

Tableau 14 - Caractéristiques des diurétiques antagonistes des récepteurs à l'aldostérone

Produits commercialisés	Spirolactone (ALDACTONE®) Éplérénone (INSPRA®)
Cinétique	Élimination urinaire Métabolisme hépatique en composés inactifs Passage de la barrière fœto-placentaire et dans le lait
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hyperkaliémie (principalement avec l'éplérénone) ▪ Hyponatrémie ▪ Acidose métabolique ▪ Déshydratation <p>Avec la spironolactone : troubles endocriniens par effet anti-androgénique (trouble des règles, impuissance, gynécomastie, etc.)</p>
Contre-indications et interactions médicamenteuses	<p><u>Contre-indications</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hyperkaliémie ▪ Insuffisances rénale et hépatique sévères ▪ Acidose ▪ Association avec un autre diurétique épargneur de potassium ou traitement par chlorure de potassium <p><u>À déconseiller</u> : addition des effets hyperkaliémiant avec le lithium, IEC, ARA II, ciclosporine et tacrolimus</p> <p><u>Précaution d'emploi</u> : diurétiques hypokaliémiant (car n'excluent pas le risque d'hyper- ou d'hypokaliémie)</p>

4. Dispositifs implantables et resynchronisation cardiaque (14,33,50–53)

4.1. Défibrillateur automatique implantable (DAI)

Si la maladie n'est pas stabilisée et que la FEVG reste en-dessous de 35 % ou que le patient possède des antécédents de tachycardie ventriculaire ou de fibrillation ventriculaire, l'implantation d'un DAI est envisagée. La décision doit être prise en concertation entre cardiologues spécialisés dans l'IC et rythmologues.

La pose d'un DAI est effectuée au bloc opératoire sous anesthésie locale ou générale légère.

Le DAI se présente sous la forme d'un boîtier étanche en titane, placé sous la peau. Le boîtier mesure entre 9 et 15 mm d'épaisseur pour un poids de 50 à 80 g. Il contient une pile, des circuits électriques et des condensateurs (Figure 20). Il existe des modèles de DAI à une, deux ou trois sondes. Le modèle indiqué dans l'IC est le **DAI à trois sondes** afin de resynchroniser le rythme ventriculaire. Les extrémités des sondes sont positionnées dans les cavités cardiaques. Le DAI surveille en permanence le rythme cardiaque de manière autonome. Si un trouble du rythme survient, le DAI stimule le cœur quelques secondes pour interrompre l'arythmie ou alors délivre un choc électrique pour restaurer une activité cardiaque normale. La stimulation est indolore pour le patient tandis que le choc électrique est ressenti comme un coup de poing dans la poitrine. Le DAI n'est pas un dispositif de prévention des troubles du rythme, il s'agit d'un **traitement**.

La durée de vie d'un boîtier dépend des modèles et de son activité et se situe entre 5 et 10 ans. Plus le DAI sera sollicité, moins sa durée de vie sera importante.

Un test peut être effectué en salle de rythmologie. Le patient est sédaté et le praticien déclenche un trouble du rythme ventriculaire afin de vérifier le bon fonctionnement de l'appareil.

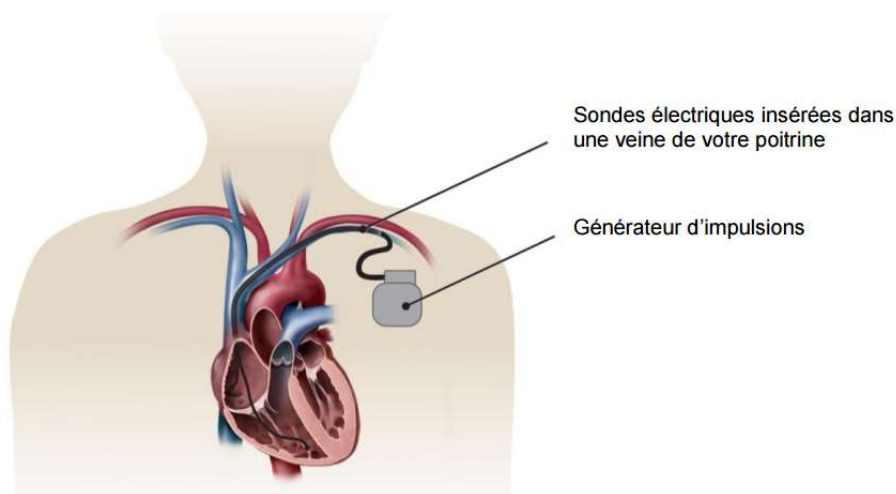


Figure 20 - Représentation schématique d'un DAI (51)

4.2. Resynchronisation cardiaque

La resynchronisation cardiaque ou stimulation bi-ventriculaire nécessite l'utilisation d'un DAI à trois sondes. Le dispositif est dit triple chambre. Une sonde est située au niveau atrial, une autre au niveau du ventricule gauche et la dernière au niveau du sinus coronaire. Le positionnement de cette dernière est délicat car l'anatomie du sinus coronaire diffère entre chaque individu. Il est donc nécessaire d'effectuer au préalable une veinographie.

La resynchronisation cardiaque repose sur le concept que les patients en IC sévère présentent des troubles de la conduction inter- et intraventriculaires et principalement des blocs de branche gauche⁸ dans 25 à 50 % des cas. L'asynchronisme qu'engendrent ces troubles conduit à l'altération des fonctions ventriculaires gauches systoliques et diastoliques.

Les bénéfices de la resynchronisation⁹ ont été démontrés lors des premières études pilotes et ont ensuite été plus précisément étudiés lors d'études cliniques ultérieures.

4.3. Dispositif d'assistance ventriculaire (DAV)

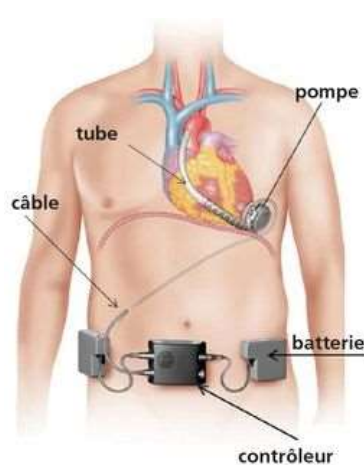


Figure 21 - Exemple de système de DAV (53)

Les DAV ou dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) sont envisagés lorsque la vie du patient est menacée alors que le traitement mis en place est optimal et en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle. La décision de l'implantation d'un tel dispositif

⁸ Le bloc de branche désigne une interruption de la conduction au niveau d'une des deux branches du faisceau d'His. Le bloc de branche gauche désigne donc la branche gauche du faisceau de His. (54)

⁹ Les deux intérêts majeurs ont été une baisse de 27 % des hospitalisations et une diminution de la mortalité de 22 %.

est prise lors d'une consultation pluridisciplinaire. Le DAV se présente sous la forme d'une pompe qui va effectuer le travail à la place du cœur. Les DAV se composent (Figure 21) :

- D'un tube acheminant le sang du/des ventricule(s) jusqu'à/aux pompe(s) du DAC,
- D'une pompe par ventricule nécessitant une assistance,
- D'un tube qui achemine le sang vers l'aorte,
- D'une source d'alimentation pour le fonctionnement de la pompe.

Généralement, les patients restent sous DAV quand ils ne sont pas éligibles à la greffe cardiaque ou tant qu'il n'y a pas de greffon disponible.

5. Transplantation cardiaque (14)

La transplantation cardiaque est un des derniers recours pour un patient souffrant d'IC sévère. Un bon candidat à la greffe est un patient dont l'espérance de vie n'excède pas les 12 mois sans transplantation et qui ne présente pas de caractéristiques limitant sérieusement la survie après greffe. Le plus souvent la FEVG des patient candidats est inférieure à 20 %. Un patient sous assistance circulatoire est éligible, de même qu'un patient ayant vu sa fonction cardiaque se détériorer de façon très importante et présentant des épisodes de décompensation alors que son traitement est maximal.

Il existe un certain nombre de contre-indications à la transplantation d'après la société européenne de cardiologie :

- Toxicomanie en cours (alcool ou drogues)
- Absence de coopération adaptée
- Maladie mentale non traitée ou instabilité émotionnelle
- Artériopathie sévère ou maladie cérébrovasculaire sévère
- Cancer en rémission depuis moins de 5 ans
- Maladie de système avec atteinte de plusieurs organes
- Infection non contrôlée
- Clairance de la créatinine < 50 mL/min

- Résistances pulmonaires élevées (> 4-5 unités Wood¹⁰) et gradient transpulmonaire¹¹ > 15 mmHg
- Complication thromboembolique
- Ulcère gastroduodéal actif
- Maladie hépatique significative
- Autre maladie avec mauvais pronostic

La greffe présente un nombre important de risques de complication : rejet du greffon, aigu ou chronique (concerne la moitié des greffes dans les 6 mois), infections ou défaillance du greffon. Le patient est minutieusement suivi afin de prévenir les complications et de pouvoir les prendre en charge le plus tôt possible. La transplantation nécessite obligatoirement un traitement immunosuppresseur à base d'anticalcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) associé à un corticoïde et au mycophénolate mofétil en phase initial. Cette trithérapie est maintenue dans la première année avec décroissance des doses. Si possible, l'arrêt progressif des corticoïdes est envisagé. Ces traitements sont lourds et présentent un grand nombre d'effets indésirables.

¹⁰ L'unité Wood est une unité de mesure de la résistance vasculaire ou la pression est exprimé en mmHg et le débit en L/min. La résistance artérielle pulmonaire normale est inférieure à 2 unités Wood.

¹¹ Le gradient transpulmonaire correspond à la pression artérielle pulmonaire moyenne à laquelle est soustraite la pression capillaire pulmonaire moyenne.

Partie III. Les inhibiteurs de la néprilysine dans l'IC

1. L'omapatrilat : combinaison d'un IEC et d'un inhibiteur de la NEP (55)

En 2002, les résultats de l'étude OVERTURE¹² sont publiés. L'essai avait pour but d'étudier la différence de réponse entre un IEC, l'énalapril et l'omapatrilat qui possède la double action d'IEC et d'inhibiteur de la néprilysine. L'étude concernait 5770 patients souffrant d'IC de classe NYHA II à IV et consistait en un essai randomisé en double-aveugle avec un groupe contrôle énalapril (10 mg deux fois par jour) et un groupe traitement omapatrilat (40 mg une fois par jour) sur une période de 14,5 mois. L'étude a montré que la double inhibition de la NEP et de l'ECA permettait d'améliorer la mortalité des patients souffrant d'IC modérée à sévère. Cependant, l'effet de l'omapatrilat n'a pas démontré de supériorité par rapport à un traitement par IEC seul dans la survenue de manifestations cliniques nécessitant un traitement intraveineux. L'omapatrilat s'est montré plus efficace dans certains sous-groupes de patients, notamment ceux atteints d'IC et d'HTA.

Une autre étude, OCTAVE, avait d'ailleurs pour but de comparer l'action de l'omapatrilat à celle de l'énalapril chez des patients souffrant d'HTA. (56)

Dans OVERTURE, l'action hypotensive et l'effet vasodilatateur de l'omapatrilat ont été supérieurs au pic de concentration mais se sont révélés inférieurs à ceux de l'énalapril au cours de la journée, ceci étant peut-être dû au fait que l'omapatrilat n'était administré qu'une seule fois par jour.

Globalement, l'omapatrilat a été bien toléré par les patients tout comme l'énalapril. Cependant, les effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe omapatrilat, notamment le risque majoré d'hypotension et d'angioedème. Ce risque d'angioedème provient de la double inhibition de l'enzyme de conversion et de la NEP qui dégradent toutes deux la bradykinine. La bradykinine est vasodilatatrice mais en grande concentration, elle augmente le risque d'angioedème. Le risque reste cependant plus faible que dans les résultats rapportés ultérieurement sur des patients hypertendus traités par omapatrilat (étude OCTAVE). Ceci peut s'expliquer par le fait que les patients IC sont résistants à la propriété de la bradykinine à produire une exsudation cutanée.

¹² OVERTURE : « *Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events* »

Enfin, l'omapatrilat a montré un risque d'altération de la fonction rénale inférieure par rapport au groupe énalapril. Cette observation va dans le sens de ce qui avait été rapporté dans des études précédentes montrant que les inhibiteurs de la NEP présentent des effets favorables sur la fonction rénale et contrent l'action délétère de l'utilisation des IEC sur celle-ci.

L'étude préconisait de nouveaux essais proposant des schémas posologiques différents. A la suite des études OCTAVE et OVERTURE, l'omapatrilat reçut un accueil médical mitigé et le risque d'angioœdème fut jugé trop important par rapport aux bénéfices par le laboratoire BRISTOL-MYERS, qui ne suivra pas ces recommandations. La molécule ne sera jamais commercialisée.

2. La combinaison sacubitril/valsartan

2.1. Présentation

Les inhibiteurs de la néprilysine sont utilisés en association avec un ARA II. Cette combinaison correspond à la classe des *angiotensin receptor and neprilysin inhibitors* ou inhibiteurs de la néprilysine et des récepteurs à l'angiotensine. Un seul médicament est actuellement commercialisé dans cette classe, il s'agit de l'association sacubitril/valsartan (ENTRESTO®). La valsartan (Figure 22) est un ARA II et le sacubitril (Figure 23) est un inhibiteur de la néprilysine. Le sacubitril/valsartan existe en trois dosages (en premier le dosage du sacubitril, en second celui du valsartan) :

- 24,3 mg/25,7 mg
- 48,6 mg/51,4 mg
- 97,2 mg/102,8 mg

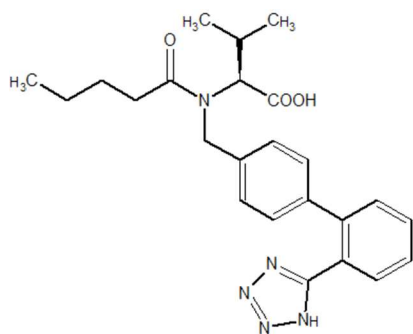


Figure 22 - Formule semi-développée du valsartan

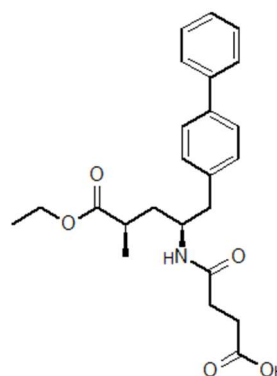


Figure 23 - Formule semi-développée du sacubitril

Comme tous les ARA II, le valsartan agit en entrant en compétition avec l'angiotensine II sur ses récepteurs AT₁. Il inhibe donc tous les effets négatifs (vasoconstriction artériolaire, augmentation de sécrétion d'aldostérone et de libération d'ADH) dus à l'activation de ce récepteur. Le valsartan permet cependant de conserver les effets bénéfiques de la liaison de l'angiotensine à son récepteur AT₂ (vasodilatation, action anti-remodelage et amélioration de la natriurèse) car il possède une affinité supérieure pour le récepteur AT₁. Le valsartan est indiqué en association des bêta-bloquants et en remplacement des IEC s'ils sont inefficaces ou mal tolérés dans l'IC à FEVG réduite. En ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de son association avec le sacubitril, ils ont été étudiés lors d'essais sur animaux et sujets sains. L'association portait alors la dénomination LCZ696.

2.2. Pharmacodynamie et pharmacocinétique de l'association sacubitril/valsartan (57)

La pharmacodynamie et la pharmacocinétique de l'association sacubitril/valsartan ont été évaluées dans l'étude « *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LCZ696, a Novel Dual-Acting Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor* » menée par Gu et al. (57) Le LCZ696 est composé en proportion égale (1:1) de valsartan (ARA II) et de sacubitril appelé AHU377. L'AHU377 est métabolisé en inhibiteur actif de la néprilysine, le LBQ657.

2.2.1. Études animales

Les études animales ont été menées sur des chiens beagles mâles pour la pharmacocinétique et sur des rats pour la pharmacodynamie.

2.2.1.1. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du LCZ696 a été étudiée sur 3 beagles mâles pesant de 8,8 à 13,2 kg. Les chiens ont reçu soit des doses uniques de LCZ696 de 300 mg en comprimés, soit une dose unique de valsartan 160 mg et d'AHU377 100 g en comprimés. Des échantillons de plasma ont été prélevés à l'administration puis à t = 15 min, t = 30 min, t = 1 h, t = 2 h, t = 4 h, t = 6h, t = 8 h, t = 24 h, t = 30 h et enfin t = 48 h après administration. Ces échantillons ont ensuite été analysés par une méthode validée de chromatographie liquide haute-performance (HPLC)

couplée à de la spectrométrie de masse (MS) pour rechercher le LCZ696, le valsartan et l'AHU377.

L'administration de LCZ696 a provoqué une hausse rapide des concentrations plasmatiques de valsartan chez les beagles avec un $t_{\max}^{13} = 1,3$ h, alors que le t_{\max} du valsartan lors de l'administration séparée de valsartan et d'AHU377 était de 4 heures. De même, l'exposition systémique (correspondant à la surface sous la courbe (SSC) et à la concentration maximale C_{\max}) est trois fois supérieure suite à l'administration de LCZ696 par rapport à l'administration séparée de valsartan et d'AHU377. Enfin, l'exposition à l'AHU377 était équivalente lors de l'administration de LCZ696 et de l'administration séparée.

2.2.1.2. Pharmacodynamie

La pharmacodynamie du LCZ696 a été étudiée sur des rats transgéniques exprimant à la fois la rénine et l'angiotensinogène humains. Ils présentaient une hypertension dépendante de l'angiotensine II. Un cathéter aortique et un radio transmetteur leur ont été chirurgicalement implantés afin de mesurer la pression artérielle. L'action inhibitrice de la NEP a été déterminée par administration d'ANP exogène (humain). Le marqueur de l'activité du LCZ696 in vivo est la potentialisation de l'immuno-réactivité de l'ANP plasmatique. L'anticorps qui a été choisi a montré une réactivité croisée de 100 % pour l'ANP des rats mais de 0 % pour leur BNP, CNP et leur endothéline. Le médicament a été administré oralement pour le LCZ696 (à 2, 6, 20 ou 60 mg/kg) et les rats contrôles ont reçus des capsules vides.

L'administration orale de LCZ696 a produit une diminution dose-dépendante et de longue durée de la pression artérielle moyenne. Elle a également provoqué une rapide augmentation de l'immuno-réactivité de l'ANP plasmatique, elle aussi dose-dépendante. Cette augmentation d'immuno-réactivité traduit une non-dégradation de l'ANP plasmatique, dû à l'effet inhibiteur de la NEP.

¹³ La t_{\max} correspond au temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale C_{\max}

2.2.2. Études cliniques sur des volontaires sains

La sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique ont été étudiés dans deux essais sur des sujets sains volontaires :

- Une étude en escalade de doses pour déterminer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du LCZ696
- Une étude de biodisponibilité comparant l'exposition au valsartan suivant l'administration de LCZ696 ou de valsartan

2.2.2.1. Participants

L'étude était ouverte aux volontaires hommes ou femmes âgés de 18 à 55 ans. Les femmes devaient être en période postménopause et ne pas avoir subi de traitement hormonal substitutif dans les 6 mois précédant l'étude ou être ovariectomisées (avec ou sans hystérectomie). Le poids minimal requis était d'au moins 50 kg et l'indice de masse corporelle (IMC) devait être compris entre 18 et 30 kg/m². Les critères d'exclusion majeurs étaient :

- Antécédent d'angioedème
- Utilisation de médicaments en vente libre (vitamines, compléments alimentaires, etc.)
- Prescription médicamenteuse inférieure à deux semaines avant l'étude en escalade de doses ou quatre semaines avant l'étude de biodisponibilité
- Tout acte chirurgical ou état médical pouvant altérer de façon significative, l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion des médicaments
- Consommation de tabac dans les trois mois précédant l'étude de biodisponibilité. Les fumeurs légers (moins de cinq cigarettes par jour) étaient éligibles pour l'étude en escalade de doses mais devait s'abstenir de fumer deux jours avant la première administration puis pendant toute la durée de l'étude.

2.2.2.2. Étude en escalade de doses

Il s'agit d'une étude randomisée en double-aveugle (ni le patient ni l'investigateur ne savent si c'est le LCZ696 ou un placebo qui est ingéré). Les volontaires sont divisés en huit cohortes d'environ dix personnes (l'étude comptait 83 participants en phase de randomisation) (Tableau 15). Quatre cohortes reçoivent une dose unique de LCZ696 à un dosage différent pour chaque

cohorte : 200, 600, 900 et 1200 mg. La prise se fait entre 7 et 9 heures du matin avec 240 mL d'eau et après un jeûne d'au moins 10 heures qui est poursuivi 4 heures après la prise. Les patients arrivent au centre d'étude un jour avant la première prise et restent sur place 72 heures après la prise.

Les quatre autres cohortes ont reçu des doses multiples (une fois par jour pendant 14 jours) de LCZ696, également à des dosages différents : 50, 200, 600 et 900 mg. Le passage à une dose plus élevée est uniquement possible si toutes les conditions de sécurité et de tolérance sont respectées. La prise s'effectue dans les mêmes conditions que le groupe dose-unique lors des jours 1 et 14. Les autres jours, la prise s'effectue 30 minutes avant le petit-déjeuner (sauf le jour 13 où la prise a lieu une heure avant). Les volontaires arrivent quatre jours avant la première administration et restent jusqu'à 72h après la dernière administration. Les volontaires à doses-répétées ont suivi un régime afin de maintenir leur poids avec surveillance de la quantité de sodium (maximum 3 g/jour) et de potassium (maximum 5 g/jour).

Dans chaque cohorte, huit ou neuf volontaires recevaient réellement le LCZ696 tandis que les autres recevaient un placebo.

Pour l'étude de pharmacocinétique, des échantillons de sang ont été prélevés avant l'administration, puis à 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 48 et 72 heures après administration dans le groupe dose-unique.

Pour le groupe à doses-répétées, les échantillons ont été prélevés avant l'administration puis à 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 et 24 heures après la première administration et lors de la dernière prise. Des échantillons ont également été prélevés avant administration les jours 9, 11 et 13. Les analyses sont effectuées par HPLC couplée à de la MS.

Pour les études de pharmacodynamie, des échantillons sanguins ont été prélevés avant administration puis à 6, 12 et 24 heures après administration aux jours 6 et 12 pour le groupe à doses-répétées. Ces échantillons serviront à analyser les effets du LCZ696 sur les biomarqueurs liés à l'inhibition de la NEP et sur le SRAA.

Tableau 15 - Profil des participants à l'étude en escalade de doses (volontaires à doses-répétées)

Dose de LCZ696 (mg)		50	200	600	900	Placebo
Effectif		n = 8	n = 8	n = 9	n = 8	n = 9
Âge (années)		37 ± 14	34 ± 7	36 ± 10	31 ± 8	42 ± 7
Genre, homme/femme, n/n		7/1	8/0	9/0	8/0	9/0
Groupe ethnique, n (%)	Blanc	4 (50)	2 (25)	2 (22)	0	1 (11)
	Noir	3 (38)	6 (75)	6 (67)	8 (100)	8 (89)
	Asiatique	0	0	1 (11)	0	0
	Autre	1 (13)	0	0	0	0
Taille (cm)		173 ± 9	175 ± 9	174 ± 6	173 ± 4	177 ± 6
Poids (kg)		72 ± 8	82 ± 12	77 ± 6	74 ± 8	85 ± 8
IMC (kg/m²) (Normale : 18,5–24)		24,3 ± 2,7	26,5 ± 2,2	25,3 ± 1,8	24,9 ± 3,3	27,0 ± 2,2
Tension artérielle systolique moyenne en décubitus dorsal (mmHg) (Normale : 100 – 140)		112 ± 8	114 ± 10	114 ± 8	119 ± 20	114 ± 12
Tension artérielle diastolique moyenne en décubitus dorsal (mmHg) (Normale : 60 – 90)		66 ± 8	64 ± 8	67 ± 6	70 ± 11	68 ± 5
Potassium sérique (mmol/L) (Normale : 3,5–5 mmol/L)		4,4 ± 0,3	4,3 ± 0,2	4,2 ± 0,3	4,5 ± 0,2	4,3 ± 0,4
Créatinine sérique (mg/dL) (Normale : 0,7-1,3 mg/dL)		0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,2

2.2.2.3. Étude de biodisponibilité

L'étude de biodisponibilité s'est déroulée sous forme d'essai randomisé, ouvert (volontaires et investigateurs savent ce qui est administré) et sous forme de cross-over. Après la phase de *screening* (recrutement des volontaires selon les critères d'inclusion et d'exclusion), les participants éligibles sont divisés en deux groupes. Le premier recevra un comprimé de LCZ696 à 400 mg et l'autre, un comprimé de valsartan à 320 mg. Dans les deux groupes, le comprimé sera pris entre 7 et 9 heures du matin avec 240 mL d'eau. La prise est précédée d'un jeûne de 10 heures qui sera poursuivi 4 heures après.

Après une période d'au moins cinq jours, afin de permettre l'élimination de la molécule prise précédemment, les groupes sont inversés et reçoivent l'autre traitement. Les patients arrivent au centre d'étude le soir de l'administration et restent au moins 48 heures après, puis reviennent après une nuit de jeûne pour des évaluations à 72 heures post-administrations.

Les échantillons de sang ont été prélevés avant administration puis à 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48 et 72 heures après administration. Les analyses sont également effectuées par HPCL couplée à de la MS.

2.2.2.4. Effets indésirables

La recherche d'effets indésirables (EI) ainsi que l'évaluation de la sécurité et de la tolérance ont été menées tout au long des deux études. Globalement, le LCZ696 a été bien toléré par les volontaires. La gravité des EI était faible à modérée et aucun n'a justifié l'arrêt de l'essai (Tableau 16). Mis à part l'hypotension, il n'a pas été constaté de changement au niveau des signes vitaux.

Dans l'étude en escalade de doses, quatre participants du groupe à dose-unique ont présenté des effets indésirables :

- Étourdissements (n = 2)
- Mal de dos (n = 1)
- Syncope vasovagale lors de prélèvement de sang (n = 1)

Le seul EI considéré comme étant lié au traitement étudié est l'étourdissement. Aucun patient au plus haut dosage de LCZ696 n'a ressenti d'EI.

Dans l'étude à dosages-multiples, 19 patients sur 42 ont rapporté 48 EI. L'hypotension orthostatique avec ou sans symptômes est l'EI le plus fréquent, mais tous les épisodes hypotensifs étaient transitoires et se sont résolus spontanément. Quatre participants ont ressenti des étourdissements et un seul associé à une hypotension. Ces deux EI, hypotension et étourdissements sont considérés comme étant liés au traitement.

Trois participants ont vu leur taux de créatinine kinase augmenter et un autre a vu ses valeurs de γ -glutamyl transpeptidase, d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT) s'élever puis rapidement revenir à la normal. Treize participants ont subi une augmentation de leur potassium sérique durant la phase à dosage-multiples mais il s'agissait de cas isolés et cet effet n'a pas été considéré comme étant dû au traitement.

Tableau 16 - Effets indésirables les plus fréquents lors de la phase à dosages multiples de l'étude en escalade de dose

Dosage du LCZ696 (mg) et effectif de la cohorte		50 (n = 8)	200 (n = 8)	600 (n = 9)	900 (n = 8)	Placebo (n = 9)
Participant rapportant un EI		3	2	4	7	3
Arrêt dû à un EI		0	0	0	0	0
EI les plus fréquemment rapportés (plus de 2 participants recevant n'importe lequel des dosages)	Hypotension orthostatique posturale (symptomatique avec tachycardie)	1	0	1	5	1
	Hypotension orthostatique (asymptomatique)	1	1	2	1	0
	Céphalées	0	1	1	2	1
	Étourdissements	0	1	3	0	0

Dans l'étude de bioéquivalence, dix volontaires ont rapportés des EI après administration du LCZ696 et huit après le valsartan. Les céphalées étaient l'EI le plus fréquent et ont touché six personnes prenant le LCZ696 contre deux prenant le valsartan. Des étourdissements (deux volontaires) et des nausées (deux volontaires) ont été les seuls autres EI rapportés par plus d'un seul patient. Quatre participants (deux prenant le LCZ696 et deux prenant le valsartan) n'ont pas participé à la deuxième partie de l'étude car leurs analyses ont présenté des valeurs anormales. Pour ceux qui prenaient le valsartan, un patient présentait des taux d'ALAT et d'ASAT trop élevés et l'autre des taux d'ALAT, de bilirubine et de triglycérides trop élevés

également. Pour les deux participants qui recevaient le LCZ696, un présentait des taux d'ASAT et de créatinine kinase élevés et l'autre une baisse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. Le seul EI considéré comme étant significatif a été la hausse du taux de créatinine kinase par l'investigateur. Il est à noter que le volontaire était asymptomatique, sans EI signalé et son ECG était normal. Cependant, il n'avait pas respecté une des conditions de l'étude qui était la restriction de l'exercice physique.

2.2.2.5. Résultats pharmacocinétiques

Dans l'étude en escalade de doses, pour les cohortes ayant reçu une dose unique, le valsartan et l'AHU377 sont absorbés rapidement après l'administration (voir Tableau 17).

Tableau 17 - C_{max} et $t_{1/2}$ du valsartan, de l'AHU377 et du LBQ657 chez les volontaires dose-unique

	Valsartan	AHU377	LBQ657 (métabolite actif du AHU377)
C_{max} (h)	1,7 à 2,2	0,5 à 1,1	1,9 à 3,5
$t_{1/2}$ ¹⁴ (h)	8,9 à 16,6	1,1 à 3,6	9,9 à 11,1

L'augmentation des valeurs de la SSC et de la C_{max} était approximativement proportionnelle à la dose de LCZ696.

Pour l'AHU377, l'augmentation des valeurs de la SSC était approximativement proportionnelle pour tous les dosages de LCZ696 mais les valeurs de C_{max} n'étaient proportionnelles que pour les valeurs de 200 à 900 mg de LCZ696. Les SSC et les C_{max} du valsartan étaient aussi proportionnelles par rapport à la dose de LCZ696.

Lors de l'étude à doses-répétées, les C_{max} sont atteintes rapidement après administration de LCZ696 :

- Valsartan : 1,6 à 4,9 heures
- AHU377 : 0,6 à 0,9 heure
- LBQ657 : 1,8 à 2,7 heures

¹⁴ Le $t_{1/2}$ (ou demi-vie) d'un médicament est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique d'un médicament diminue de moitié après son administration.

Les Cmax et les SSC des jours 1 et 14 ont été comparées et n'ont pas montré d'accumulation significative de valsartan et d'AHU377. L'accumulation de LBQ657 est minimale.

Dans l'étude de biodisponibilité, les concentrations plasmatiques moyennes de valsartan étaient similaires qu'il s'agisse d'une administration d'une dose de LCZ696 à 400 mg ou de valsartan 320 mg. Le pic plasmatique des concentrations de valsartan est atteint rapidement avec le LCZ696 (en moyenne 2 heures) ou le valsartan (en moyenne 4 heures). La $t_{1/2}$ moyenne des deux traitements est d'approximativement 18 heures. Les valeurs de l'exposition systémique au valsartan se sont montrées 40 % supérieures suivant l'administration de LCZ696 comparées à celles suivant l'administration de valsartan seul.

2.2.2.6. Résultats pharmacodynamiques

Dans l'étude en escalade de doses, les marqueurs de l'action de LCZ696 sont :

- La GMPc pour l'inhibition de la NEP : la GMPc est un messager hormonal intracellulaire qui est sécrété suite à l'action des peptides natriurétiques sur des récepteurs membranaires à activité guanylate-cyclase. Une augmentation de cette GMPc traduit une augmentation de l'activité de ces peptides potentialisée par l'inhibition de la NEP (58).
- La concentration de rénine, l'activité basale de la rénine plasmatique et la concentration d'angiotensine II pour le blocage des récepteurs à l'angiotensine (AT_1).

Toutes les valeurs de ces marqueurs ont été significativement augmentées après administration de LCZ696. Toutes les doses de LCZ696 ont augmenté les taux moyen de GMPc sur 24 heures avec un maximum de 40 % d'augmentation observé pour le LCZ696 à la dose de 200 mg au 12^{ème} jour ce qui démontre l'action du LCZ696 sur les taux de peptides natriurétiques, dû à l'effet inhibiteur de la néprilysine. Le LCZ696 a également induit une augmentation significative des taux de rénine, de l'activité basale de la rénine plasmatique et de l'angiotensine II au 12^{ème} jour. Tous les biomarqueurs du SRAA ont montré une augmentation significative de leur taux 24 heures après administration par rapport au placebo. L'augmentation de l'angiotensine II, de la concentration de rénine et de l'activité basale de la rénine plasmatique met en évidence le blocage des récepteurs AT_1 à l'angiotensine II. En effet, l'activation de ces récepteurs conduit à une boucle de rétrocontrôle négatif qui diminue la quantité de rénine

produite par le rein et donc des taux d'angiotensine. L'hypotension provoquée par le valsartan casse la boucle de rétrocontrôle, c'est pourquoi il y a augmentation des marqueurs cibles.

2.3. L'essai PARADIGM-HF

L'essai PARADIGM-HF¹⁵ est une vaste étude menée sur 8442 patients dont les résultats ont été publiés en 2014. Elle consistait à comparer l'efficacité du LCZ696 avec l'énalapril qui est un des médicaments de première intention dans l'IC à FEVG diminuée. L'étude prend la forme d'un essai :

- Contrôlé
- Randomisé
- En double aveugle
- À deux bras
- En groupes parallèles

Le fait que l'essai soit contrôlé à deux bras signifie qu'il existe deux groupes, un groupe contrôle (énalapril) et un groupe traitement avec le LCZ696.

Les patients sélectionnés appartenaient aux classes NYHA II, III et IV et leur fraction d'éjection était égale ou inférieure à 40 %. Cette étude a été réalisée en collaboration avec le laboratoire NOVARTIS qui commercialisera le médicament par la suite sous le nom de marque ENTRESTO®.

2.3.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont :

- Être âgés d'au moins 18 ans
- Présenter des symptômes de classe NYHA II, III ou IV
- Présenter une FE inférieure ou égale à 40 % (ce chiffre est par la suite ramené à 35 % par un amendement au protocole de recherche datant du 25 décembre 2010)
- Présenter un taux de BNP d'au moins 150 pg/mL
 - Ou un taux de N-terminal pro-BNP (NT pro-BNP) d'au moins 600 pg/mL

¹⁵ PARADIGM-HF : « *Prospective comparison of ARNi with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure* »

→ Ou s'ils avaient été hospitalisés pour insuffisance cardiaque dans les 12 derniers mois, ils devaient présenter un taux de BNP d'au moins 100 pg/mL ou de NT pro-BNP d'au moins 400 pg/mL

Les patients traités par IEC ou ARA II sont éligibles mais ils doivent être traités par un bêta-bloquant et un IEC (ou un ARA II) à des doses stables et équivalentes à l'administration quotidienne d'au moins 10 mg d'énalapril et ce, au moins quatre semaines avant de débiter l'essai.

2.3.2. Critères d'exclusion

Les principaux critères d'exclusion étaient les suivants :

- Antécédent **d'hypersensibilité** ou **d'allergie** aux substances étudiées ou à des substances de classe chimique équivalente, IEC, ARA II ou inhibiteurs de la néprilysine
- Contre-indication suspectée de l'une des substances étudiées
- Antécédent d'intolérance aux doses cibles des IEC ou des ARA II
- **Antécédent connu d'angioedème**¹⁶
- **Insuffisance cardiaque aiguë en cours** (exacerbation d'une IC chronique avec des signes et symptômes qui nécessitent un traitement par voie IV)
- Hypotension symptomatique
- Pression systolique sanguine de moins de **100 mmHg** en phase de *screening* ou de **95 mmHg** en phase de randomisation
- Débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé inférieur à 30 mL par minute par 1,73 m² de surface corporelle en phase de *screening* ou un DFG diminué de plus de 25 % entre la phase de *screening* et la phase de randomisation (taux amendé par la suite à 35 %)
- Syndrome coronarien aigu, accident vasculaire cérébral (AVC), crise ischémique transitoire, chirurgie cardiovasculaire majeure, angioplastie coronarienne ou carotidienne dans les trois mois précédant la première visite.
- Antécédent de maladie pulmonaire sévère
- Présence de toute autre maladie ramenant l'espérance de vie à moins de 5 ans

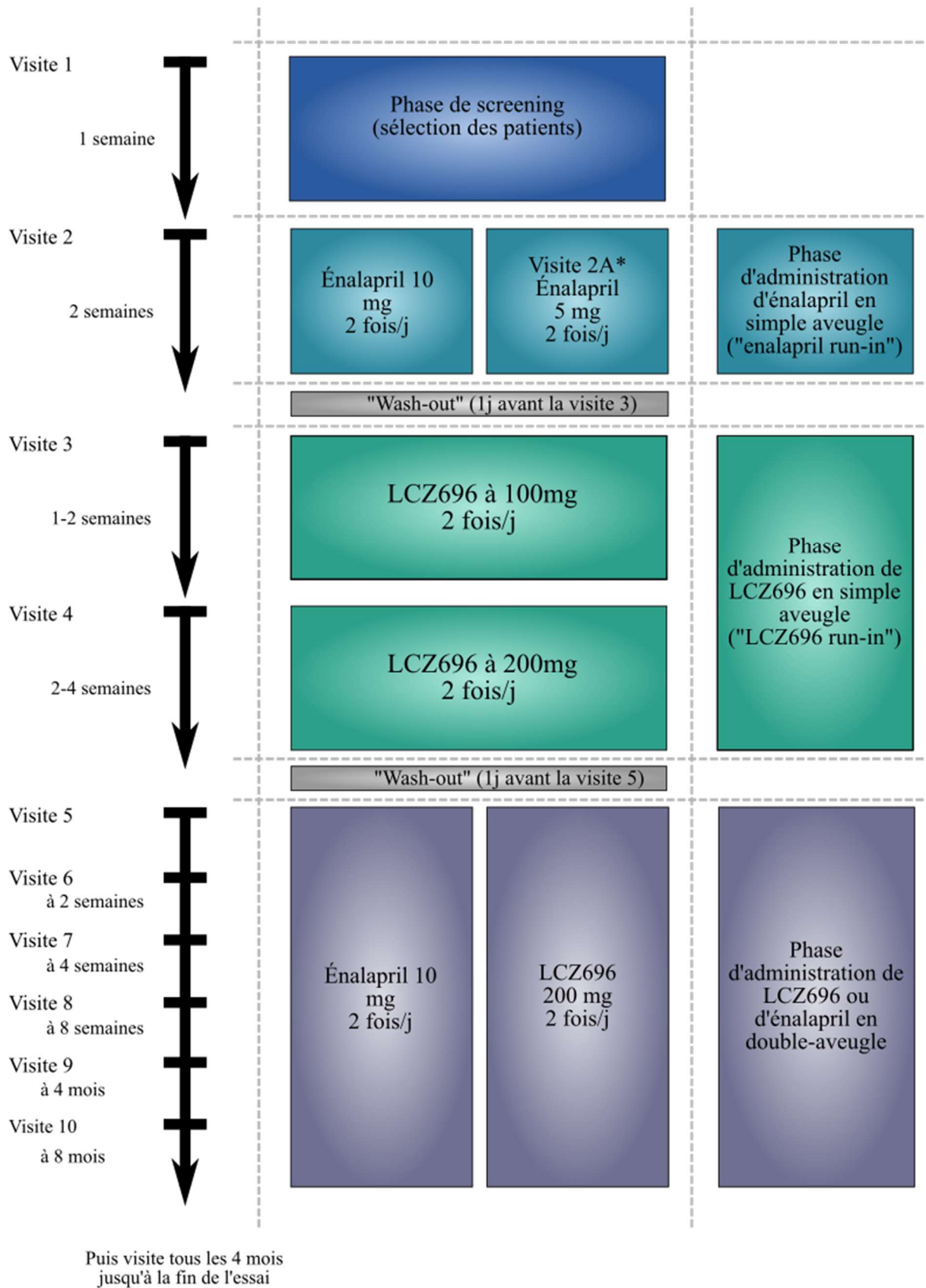
¹⁶ L'antécédent d'angioedème est d'ailleurs une contre-indication à l'utilisation de l'ENTRESTO®.

2.3.3. Déroulement de l'essai clinique

L'essai a été mené en 4 phases (Figure 24 et Figure 25) (59) :

- La phase de **screening** (visite n°1) : les patients sont sélectionnés en tenant compte de critères d'inclusion et d'exclusion (voir paragraphes 2.3.1 et 2.3.2)
- Une phase **d'administration d'énalapril** à tous les patients en simple aveugle (l'investigateur sait quel médicament est pris mais pas le patient) (visite n°2)
 - L'énalapril est administré à 10 mg deux fois par jour sauf pour les patients déjà traités par IEC ou ARA II et dont le switch direct pourrait être mal toléré (administration de 5 mg deux fois par jour)
 - Cette phase a duré 2 semaines
- Une phase **d'administration de LCZ696** à tous les patients en simple aveugle (visites n°3 et 4)
 - Le LCZ696 est administré à la dose de 100 mg deux fois par jour pendant 1 à 2 semaines
 - Il est ensuite administré à la dose de 200 mg deux fois par jour pendant 2 à 4 semaines
 - Les traitements pour l'IC autres que les IEC et ARA II sont maintenus
- Une phase **d'administration de LCZ696 ou d'énalapril en double aveugle** (ni le patient, ni l'investigateur ne sait à quel bras appartient le patient) (visite n°5)
 - Les patients tolérants à la fois l'énalapril à 10 mg deux fois par jour et le LCZ696 à 200 mg deux fois par jour sont inclus dans cette phase
 - Les groupes énalapril et LCZ696 sont de même effectif
 - Le patient est suivi toutes les 2 à 8 semaines durant les 4 premiers mois puis tous les 4 mois

Il est à noter que deux périodes de « *wash-out* » sont prévues afin que les médicaments pris précédemment soient éliminés avant de débiter une nouvelle phase. Ainsi l'énalapril est arrêté un jour avant la visite n°3 et le début de la phase d'administration de LCZ696, puis celui-ci est arrêté un jour avant la vite n°5 qui marque le début de la phase en double aveugle.



* pour les patients ne pouvant pas être directement traités par 10mg d'énalapril 2 fois/j

Figure 24 - Déroulement de l'étude PARADIGM-HF

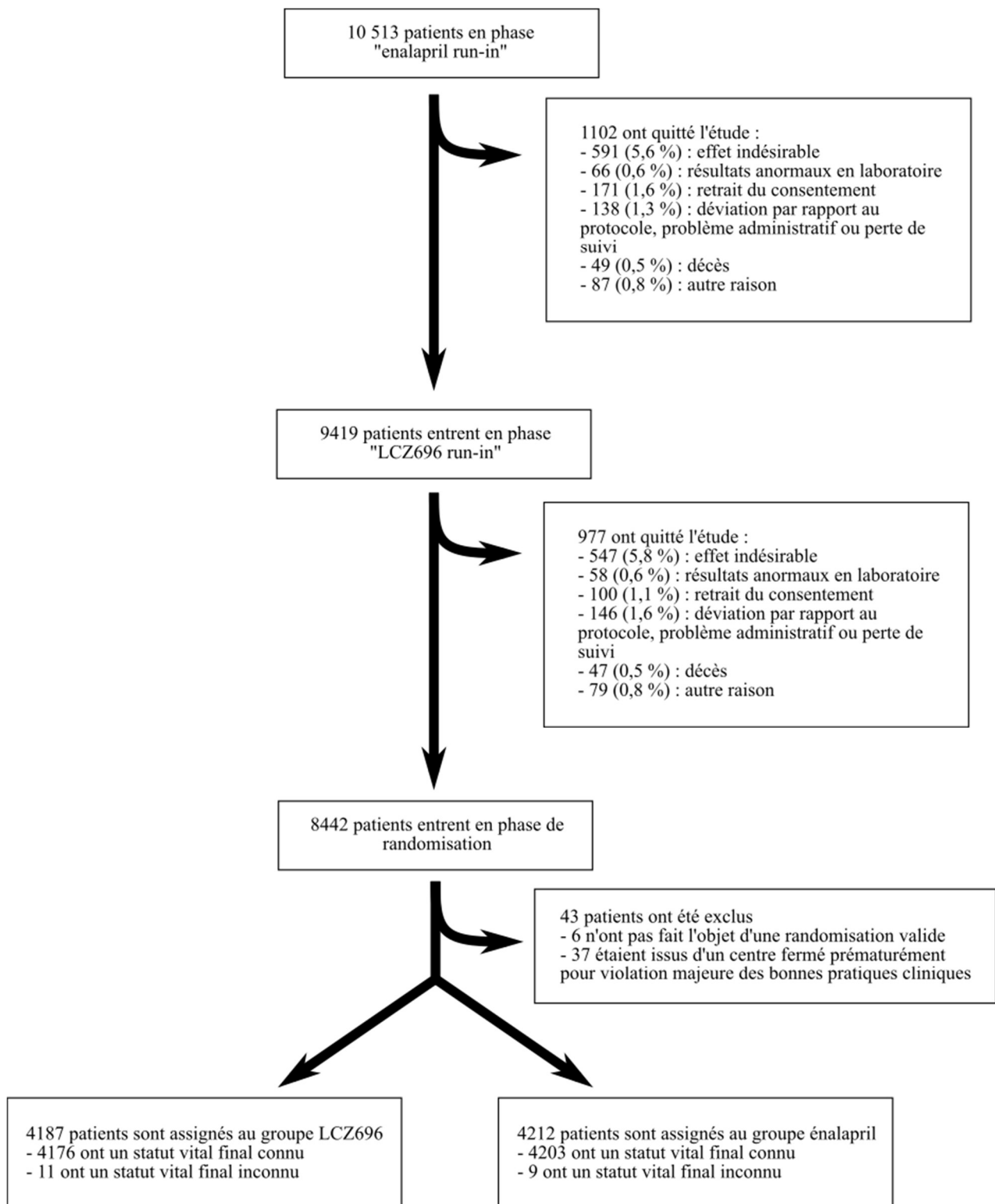


Figure 25 - Évolution des effectifs de patients entre chaque étape de l'étude PARADIGM-HF

2.3.4. Caractéristiques des patients sélectionnés en phase de randomisation (Tableau 18)

Tableau 18 - Caractéristiques des patients sélectionnés en phase de randomisation

Caractéristiques		Groupe LCZ696 (n = 4187)	Groupe énalapril (n = 4212)
Âge, années		63,8 ± 11,5	63,8 ± 11,3
Patient de sexe féminin, n (%)		879 (21)	953 (22,6)
Groupe ethnique, n (%)	Blanc	2763 (66)	2781 (66)
	Noir	213 (5,1)	215 (5,1)
	Asiatique	759 (18,1)	750 (17,8)
	Autre	452 (10,8)	466 (11,1)
Région, n (%)	Amérique du Nord	310 (7,4)	292 (6,9)
	Amérique latine	713 (17)	720 (17,1)
	Europe occidentale et autres	1026 (24,5)	1025 (24,3)
	Europe centrale	1393 (33,3)	1433 (34)
	Asie - Pacifique	745 (17,8)	742 (17,6)
Pression sanguine systolique, mmHg		122 ± 15	121 ± 15
Fréquence cardiaque, battements/minutes		72 ± 12	73 ± 12
IMC		28,1 ± 5,5	28,2 ± 5,5
Créatinine sérique, mg/dl		1,13 ± 0,3	1,12 ± 0,3
Caractéristiques cliniques de l'IC	Cardiomyopathie ischémique, n (%)	2506 (59,9)	2530 (60,1)
	FEVG, %	29,6 ± 6,1	29,4 ± 6,3
	Valeur médiane du BNP, pg/mL	255	251
	Valeur médiane du N-terminal pro-BNP, pg/mL	1631	1594
Classe fonctionnelle NYHA, n (%)	I	180 (4,3)	209 (5)
	II	2998 (71,6)	2921 (69,3)
	III	969 (23,1)	1049 (24,9)
	IV	33 (0,8)	27 (0,6)
	Données manquantes	7 (0,2)	6 (0,1)

Tableau 18 - Caractéristiques des patients sélectionnés en phase de randomisation (suite)

Caractéristiques		Groupe LCZ696 (n = 4187)	Groupe énalapril (n = 4212)
Antécédents médicaux, n (%)	Hypertension	2969 (70,9)	2971 (70,5)
	Diabètes	1451 (34,7)	1456 (34,)
	Fibrillation atriale	1517 (36,2)	1574 (37,4)
	Hospitalisation pour IC	2607 (62,3)	2667 (63,3)
	Infarctus du myocarde	1818 (43,4)	1816 (43,1)
	AVC	355 (8,5)	370 (8,8)
	Utilisation d'un IEC avant l'étude	3266 (78)	3266 (77,5)
	Utilisation d'un ARA II avant l'étude	929 (22,2)	963 (22,9)
Traitements en phase de randomisation	Diurétiques	3363 (80,3)	3375 (80,1)
	Digitaliques	1223 (29,2)	1316 (31,2)
	Bêta-bloquant	3899 (93,1)	3912 (92,9)
	Antagoniste minéralo-corticoïdes	2271 (54,2)	2400 (57)
	Défibrillateur implantable	623 (14,9)	620 (14,7)
	Thérapie de resynchronisation cardiaque	292 (7)	282 (6,7)

2.3.5. Résultats de l'essai clinique

L'essai a été stoppé au bout de 27 mois. Le LCZ696 a démontré :

- Une diminution du nombre de morts dues à des causes cardiovasculaires
- Une diminution du nombre de morts toutes causes confondues
- Une diminution du nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque

L'étude OVERTURE n'avait pas montré de différence notable entre un inhibiteur de la néprilysine/IEC et un IEC seul. Cependant, dans l'essai PARADIGM-HF, les chercheurs ont décidé d'administrer le LCZ696 deux fois par jour et non pas une fois, comme pour

l'omapatrilat. De plus, l'association entre un inhibiteur de NEP et un IEC provoquait l'inhibition de l'enzyme de conversion, de la néprilysine et l'aminopeptidase A qui dégradent toutes trois la bradykinine. L'omapatrilat provoquait donc une forte hausse des taux de bradykinine, responsable d'angioedème.

Le LCZ696 associe l'inhibition de la néprilysine et celle du récepteur à l'angiotensine II. Ainsi, il n'inhibe pas l'enzyme de conversion et l'aminopeptidase A. Dans cette étude, l'administration de LCZ696 était accompagnée d'une augmentation des risques de survenue d'angioedèmes non-graves. Comme l'avait montré l'essai OVERTURE pour l'omapatrilat, le nombre de patients souffrant d'insuffisance rénale sous LCZ696 est inférieur à celui du groupe énalapril alors même que son pouvoir hypotensif est plus important. En effet, une plus grande proportion de patients traités par LCZ696 souffrait d'hypotension par rapport au groupe énalapril. La protection de la fonction rénale pourrait être attribuée à la composante inhibitrice de la NEP, comme supposée dans l'étude OVERTURE.

2.4. AMM et pharmacovigilance (60,61)

D'abord autorisé en France sous une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte, l'ENTRESTO[®], fabriqué par le laboratoire NOVARTIS, obtient une AMM européenne centralisée le 19 novembre 2015 avant d'être commercialisé le 07 janvier 2016. Il est disponible dans trois dosages :

- Sacubitril/valsartan 24 mg/26 mg
- Sacubitril/valsartan 49 mg/51 mg
- Sacubitril/valsartan 97 mg/103 mg

Il n'était disponible dans un premier temps qu'en rétrocession hospitalière mais depuis le 11 octobre 2018, il est distribué par les pharmacies de ville. Son remboursement est fixé à 65 % par la sécurité sociale pour l'indication « patients avec IC de classe NYHA II ou III avec une FEVG \leq 35 % et qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et nécessitent une modification de traitement ».

En 2017, la première analyse de pharmacovigilance est faite par l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et le compte-rendu est publié.

Les effets indésirables qui ont été rapportés sont majoritairement ceux qui avaient déjà été décrits pour cette association soit :

- Hypotension artérielle
- Hyperkaliémie avec ou sans insuffisance rénale
- Angioœdème

Cependant des cas de gynécomastie, de crises de goutte, de contractures musculaires, de troubles du goût et de paresthésies avec ou sans neuropathies périphériques ont été notifiés mais il est pour l'instant trop tôt pour faire un lien entre le traitement et ces symptômes. D'autres effets indésirables tels que les risques d'hépatites, les liens avec le déclenchement de la maladie d'Alzheimer ou les interactions médicamenteuses (statines, anticoagulants) devront être étudiés.

Discussion

Un problème majeur de ces études cliniques est leur durée. PARADIGM-HF a été arrêtée au bout de 27 mois. Ainsi, seuls les EI qui se manifestent en quelques jours, semaines ou mois sont connus. Mais ces études ne permettent pas de mettre en évidence les effets à très long terme, ceux qui se manifestent au bout de plusieurs années. La phase de pharmacovigilance est donc essentielle dans la vie d'un médicament. Les professionnels de santé doivent être prudents lorsqu'un médicament récent est prescrit, bien que les effets bénéfiques du sacubitril/valsartan aient été démontrés.

L'AMM de l'ENTRESTO[®] date de novembre 2015 et sa commercialisation a débuté en janvier 2016. Il est donc au début de sa phase de pharmacovigilance et bien que l'essai PARADIGM-HF n'ait pas démontré un risque d'EI accru par rapport aux thérapeutiques préexistantes, seule la surveillance à long terme pourra confirmer qu'il n'existe pas d'EI majeur à ce traitement.

Le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse a mené une première analyse de pharmacovigilance qui ne montrait pas d'EI d'importance clinique majeure. Il est fait mention d'EI attendus qui avaient déjà été observés lors de l'essai PARADIGM-HF et des études associées. Le rapport note toutefois que l'interaction médicamenteuse entre IEC et sacubitril/valsartan a été rapportée 11 fois (l'association de ces deux classes médicamenteuses est d'ailleurs contre-indiquée). Cette interaction serait due au non-respect de la période de « *wash-out* » de 36 heures entre l'arrêt de l'IEC et le début du traitement par sacubitril/valsartan. Il en résulte un risque accru d'angioedème.

Les EI à long terme du traitement par ARNi font déjà débat et plusieurs études suggèrent qu'un traitement au long court par ce type de molécule pourrait favoriser le développement de la maladie d'Alzheimer, de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et de l'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) (62,63).

Les marqueurs principaux de la maladie d'Alzheimer sont la présence de plaques séniles formées par des dépôts de peptides β -amyloïde ($A\beta$) et d'enchevêtrements neurofibrillaires. Les deux isoformes majeurs d' $A\beta$ sont l' $A\beta$ 40 (associé à la forme précoce de la maladie) et l' $A\beta$ 42 (associé à la forme tardive). L'accumulation de ces peptides est attribuée à la dérégulation de la balance entre la production et la dégradation. Parmi les protéases impliquées dans la dégradation des $A\beta$, la NEP peut intervenir de manière directe sur ces peptides. Ainsi

l'utilisation à long terme d'un ARNi pourrait conduire à une perte de dégradation des A β et ainsi favoriser la survenue de dépôts amyloïdes et donc de maladie d'Alzheimer et d'ACC. Il est important de noter que cet effet surviendrait principalement chez des patients qui présentent préalablement des risques de développer ces pathologies et que la thérapie par ARNi ne serait qu'un facteur de risque supplémentaire. Il est donc nécessaire de surveiller les signes de démence chez les patients traités par ARNi et d'éviter la prescription de cette classe médicamenteuse aux patients âgés présentant des signes ou des risques de développer ces maladies. Il est également important de ne pas prescrire des ARNi à des patients jeunes ce qui augmenterait le risque de survenue d'EI dus à un traitement au long court.

En 2019, une étude méta-analytique (64) a pour but de compiler toutes les données en matière de mortalité et d'effets indésirables des ARNi en analysant les essais et études déjà effectués. En effet, les recommandations 2016 de la Société européenne de cardiologie sont basées sur l'étude PARADIGM-HF. Les chercheurs veulent comparer l'ensemble des données pour les confronter avec ce qui est actuellement admis.

L'association sacubitril/valsartan pourrait également bénéficier de nouvelles indications. L'étude **PIONEER-HF** (65) a démontré une action supérieure sur la réduction du marqueur NT-proBNP par rapport à l'énalapril pour les patients souffrant **d'IC aiguë à FEVG diminuée**. De plus, la survenue d'effets indésirables n'était pas supérieure dans le groupe sacubitril/valsartan par rapport au groupe énalapril. À contrario, l'étude **PARAGON-HF** (66) n'a pas démontré d'amélioration en traitant les patients atteints **d'IC chronique à FEVG préservée** par sacubitril/valsartan par rapport au valsartan seul. Une méta-analyse a également montré que l'utilisation des ARNi était plus efficace et sans risque d'EI accru par rapport aux sartans dans l'hypertension artérielle. Malgré tout, des études et des suivis de pharmacovigilance doivent encore être effectués sur les ARNi.

L'ENTRESTO[®] est arrivé en pharmacie d'officine au mois d'octobre 2018. Le pharmacien doit désormais assurer la dispensation de ce médicament. Tout médecin peut le prescrire même en initiation. La posologie de départ est d'un comprimé de 41 mg/59 mg deux fois par jour ou un comprimé de 24 mg/26 mg deux fois par jour si le patient est âgé de plus de 75 ans. Si la posologie doit être augmentée, elle sera doublée toutes les deux à quatre semaines pour arriver à la posologie de 97 mg/103 mg deux fois par jour.

Le pharmacien devra être attentif à la bonne observance du traitement en vérifiant si les dates des dispensations précédentes sont cohérentes avec un bon suivi du traitement. Il est nécessaire

de questionner le patient sur la survenue d'éventuels effets indésirables bien connus tels que des hypotensions, des diarrhées, des vomissements, des nausées ou plus préoccupants des angioédèmes.

Les EI, même s'ils ne nécessitent pas l'arrêt du traitement doivent être signalés, soit auprès d'un CRPV, soit directement auprès de l'ANSM. Pour l'hypotension, le pharmacien conseillera au patient de se lever doucement et de surveiller régulièrement sa tension. Pour les diarrhées, il faut proposer aux patients de réduire son apport en fibre (manger du riz, des pâtes, des pommes de terre à la vapeur, des carottes, etc.). Pour les nausées et les vomissements, le patient peut essayer de faire des repas légers et de manger doucement. Si les EI persistent ou en cas d'angioédème, le médecin doit être prévenu.

Le pharmacien doit également rappeler au patient les interactions qui existent avec l'ENTRESTO®. Ainsi, il faudra être attentif à l'association entre ARNi et IEC (ou ARA II) car elle est contre-indiquée. La période de « *wash-out* » devra bien être effectué pour que le patient ne présente pas d'EI lié à une superposition des effets de ces classes (notamment angioédème). Le lithium et le potassium ne doivent pas non plus être prescrits avec un ARNi.

Enfin, le pharmacien devra être vigilant quant au bon suivi biologique du patient, et s'assurer que ses fonctions rénales et hépatiques ainsi que les marqueurs de l'IC chronique sont contrôlés de façon régulière. (67)

Conclusion

L'insuffisance cardiaque chronique est une maladie complexe multifactorielle. Autrefois peu observable, sa prévalence a augmenté avec les progrès de la médecine et le vieillissement de la population. L'insuffisance cardiaque chronique touche principalement le ventricule gauche et se définit alors selon sa FEVG qui peut être diminuée, préservée ou intermédiaire. Les recommandations concernant l'IC chronique à FEVG diminuée de la Société européenne de cardiologie incluent depuis 2016 l'utilisation des ARNi. Ils sont utilisés en troisième intention lorsque le recours aux lignes thérapeutiques précédentes a échoué.

La NEP est une endopeptidase qui se retrouve dans une grande variété de tissus et de cellules et dégrade de nombreuses protéines. Au niveau cardiovasculaire, son action principale est la dégradation de la bradykinine et des peptides natriurétiques. L'inhibition de la NEP induit une hausse de ces peptides qui sont vasodilatateurs. De plus, les peptides natriurétiques diminuent la rétention hydrosodée. La rétention hydrosodée augmente la précharge et la vasoconstriction augmente la postcharge. Il s'agit de facteurs aggravant en cas d'IC chronique. En effet, la précharge induit une hausse des pressions intraventriculaires et conduit au remodelage cardiaque.

Au début des années 2000, l'omapatrilat fut une première tentative de traiter l'IC chronique par les inhibiteurs de la NEP. Étudiée dans l'essai OVERTURE, l'omapatrilat est une molécule combinant un IEC et un inhibiteur de la NEP. Malheureusement les taux de mortalité et d'hospitalisation n'ont pas montré de différence significative par rapport au groupe IEC seul. De plus, l'inhibition de la NEP et de l'enzyme de conversion provoquent une forte augmentation de bradykinine et donc un risque accru d'angioedème.

À la suite de l'étude OVERTURE, l'idée fut alors de remplacer l'IEC par un ARA II. Ainsi, l'action directe sur la bradykinine serait moins importante tout en conservant l'action sur le SRAA. Après des premières études sur animaux et sur volontaires sains, l'essai clinique de phase III PARADIGM-HF inclut plus de 8000 patients atteints d'IC chronique à FEVG diminuée. La diminution de la mortalité et du nombre d'hospitalisations par rapport au groupe IEC seul a conduit à l'approbation du sacubitril/valsartan. De plus, le risque d'EI n'est pas supérieur au groupe IEC.

L'AMM européenne de l'ENTRESTO[®] est donc obtenue en novembre 2015 et en janvier 2016, il est commercialisé. La phase de pharmacovigilance débute alors. Les premiers rapports font état d'EI attendus, conformes à ce qui avait été observé lors des études cliniques. Cependant, les effets à long terme ne sont pas encore connus et des études émettent l'hypothèse que l'inhibition de la néprilysine pourrait favoriser l'apparition de pathologies telles que la maladie d'Alzheimer ou l'AAC chez des patients à risque.

Lorsqu'un nouveau médicament arrive sur le marché, les professionnels de santé doivent être vigilants. Même si les ARNi représentent un progrès certain dans le traitement de l'IC à FEVG diminuée (PARADIGM-HF et PIONEER-HF) et, semble-t-il, dans d'autres pathologies (effets bénéfiques sur l'hypertension pour le moment), il faut considérer que toutes les données sur ce médicament ne sont pas connues. La connaissance du fonctionnement d'un médicament et de ses effets prend des années.

Bibliographie

1. Fédération française de cardiologie. L'insuffisance cardiaque [Internet]. <https://www.fedecardio.org>. 2016 [cité 18 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/linsuffisance-cardiaque>
2. 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.
3. Lavignolle B. UE5, organisation des appareils et systèmes: aspects morphologiques et fonctionnels généraux : squelette, articulations, muscles, le membre pelvien et la marche, appareil circulatoire, appareil digestif, appareil uro-génital. Mérignac: Éd. Bergeret-Copy-media; 2011.
4. Sherwood L, Ectors F. Physiologie humaine. Louvain-la-Neuve: De Boeck; 2015.
5. Lacour B, Belon J-P. Physiologie humaine: avec exercices corrigés. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016.
6. Ross JS, Wilson KJW, Waugh A, Grant A, Chambers G, Cosserat J. Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
7. Différences muscle squelettique - muscle cardiaque [Internet]. Planet-Vie. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/article/1901/differences-muscle-squelettique-muscle-cardiaque>
8. Netgen. Insuffisance ventriculaire droite :chez le sujet âgé mais aussi chez le jeune - Un défi de l'aigu au chronique [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-582/Insuffisance-ventriculaire-droite-chez-le-sujet-age-mais-aussi-chez-le-jeuneUn-defi-de-l-aigu-au-chronique>
9. Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires. Item 232 : Insuffisance cardiaque de l'adulte [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_250/site/html/2.html
10. Adnot S, Ait-Oufella H, Alessi M-C, Groupe de réflexion sur la recherche cardiovasculaire (France). Biologie et pathologie du coeur et des vaisseaux. 2019.
11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 15 oct 2013;62(16):e147-239.

12. 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.
13. Keta A. Hôpitaux Universitaires de Genève - Service de médecine de premier recours - Insuffisance cardiaque chronique [Internet]. 2013 [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/insuffisance_cardiaque_chronique_arce.pdf
14. Gibelin P, Bounhoure J-P, Juillièrè Y. Insuffisance cardiaque chronique ; Cardiomyopathies: du diagnostic à la prise en charge. Paris: Lavoisier; 2015.
15. Kowalczyk A, Kleniewska P, Kolodziejczyk M, Skibska B, Goraca A. The Role of Endothelin-1 and Endothelin Receptor Antagonists in Inflammatory Response and Sepsis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. févr 2015;63(1):41-52.
16. Clozel M, Roux S. La pharmacologie de l'endothéline et de son antagoniste bosentan. 2019;61:5.
17. Alché E-P d'. Comprendre la physiologie cardiovasculaire. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2008.
18. Chassagne C, Servant MJ, Meloche S. Récepteurs de l'angiotensine II : rôles dans le contrôle de la croissance cellulaire et mécanismes de transmission du signal. 12:10.
19. Bayes-Genis A, Barallat J, Richards AM. A Test in Context: Nephilysin. *J Am Coll Cardiol*. août 2016;68(6):639-53.
20. Caniffi C, Cerniello FM, Gobetto MN, Sueiro ML, Costa MA, Arranz C. Vascular Tone Regulation Induced by C-Type Natriuretic Peptide: Differences in Endothelium-Dependent and -Independent Mechanisms Involved in Normotensive and Spontaneously Hypertensive Rats. *Torrens C, éditeur. PLOS ONE*. 9 déc 2016;11(12):e0167817.
21. Dussaule J-C. Peptide auriculaire natriurétique et peptides apparentés. *EMC - Endocrinol - Nutr*. janv 2011;8(3):1-8.
22. D'Elia E, Iacovoni A, Vaduganathan M, Lorini FL, Perlini S, Senni M. Nephilysin inhibition in heart failure: mechanisms and substrates beyond modulating natriuretic peptides: On- and off-targets of angiotensin receptor nephilysin inhibitors. *Eur J Heart Fail*. juin 2017;19(6):710-7.
23. Bascands J-L, Schanstra JP, Couture R, Girolami J-P. Les récepteurs de la bradykinine : de nouveaux rôles physiopathologiques. *médecine/sciences*. nov 2003;19(11):1093-100.
24. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation*. déc 1981;64(6):1227-34.

25. Santé publique France. Insuffisance cardiaque [Internet]. [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/insuffisance-cardiaque](#)
26. Amélie, Juillière Y, Lamarche-Vadel A, Vernay M, Olié V. National trends in rate of patients hospitalized for heart failure and heart failure mortality in France, 2000–2012. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(6):583-90.
27. Cohen-Solal A, Logeart D. Guide pratique de l'insuffisance cardiaque. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2006.
28. Haute Autorité de Santé, Carbonneil C, David DJ, Lee Robin SH, Canet P, Mohkbi J, et al. Rapport d'évaluation technologique - Échocardiographie Doppler Transthoracique : principales indications et conditions de réalisation [Internet]. [cité 26 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-11/rapport_eval_ett_octobre_2012_vd.pdf
29. Netgen. Score clinique de Framingham pour l'insuffisance cardiaque [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 25 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/Scores/SCORES-DIAGNOSTIQUES/CARDIOVASCULAIRE/COEUR/Insuffisance-cardiaque/Score-clinique-de-Framingham-pour-l-insuffisance-cardiaque>
30. Themes UFO. 3: Techniques d'imagerie cardiaque | *Medicine Key* [Internet]. [cité 11 sept 2019]. Disponible sur: <https://clemedicine.com/3-techniques-dimagerie-cardiaque/>
31. Coulomb M, Ferretti G, Thony F, Bricault Y. *Lecture physiologique de la radiographie thoracique. Applications pathologiques.* 2019;15.
32. Keta A. Hôpitaux Universitaires de Genève - Service de médecine de premier recours - Insuffisance cardiaque chronique [Internet]. 2017 [cité 1 août 2019]. Disponible sur: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_insuffisance_cardiaque.pdf
33. Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins - Insuffisance cardiaque [Internet]. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_ic_web.pdf
34. Whitman IR, Agarwal V, Nah G, Dukes JW, Vittinghoff E, Dewland TA, et al. Alcohol Abuse and Cardiac Disease. *J Am Coll Cardiol.* janv 2017;69(1):13-24.
35. Sadhu JS, Novak E, Mukamal KJ, Kizer JR, Psaty BM, Stein PK, et al. Association of Alcohol Consumption After Development of Heart Failure With Survival Among Older Adults in the Cardiovascular Health Study. *JAMA Netw Open.* 28 déc 2018;1(8):e186383.
36. Juneau DM, M.D., prévention Frcpc et D de la, clinique I de C de MP titulaire de, Cardiologist F de médecine de l'Université de M/, Prevention D of, et al. Qu'est-ce que le régime méditerranéen ? [Internet]. *Observatoire de la prévention.* 2016 [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: <https://observatoireprevention.org/2016/12/07/quest-ce-que-le-regime-mediterraneen/>

37. Jean P, Cracowski L. Médicaments du système rénine-angiotensine. :5.
38. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. Bruxelles; [Paris: De Boeck; 2012.
39. Bellien J, Cracowski J-L, Collège national de Pharmacologie Médicale, Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire [Internet]. 2016 [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/book/9782294751592>
40. Netgen. Effets métaboliques des médicaments antihypertenseurs [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2002/RMS-2397/22292>
41. Jean et Cracowski - Médicaments du système rénine-angiotensine.pdf [Internet]. [cité 1 août 2019]. Disponible sur: http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/cms/sites/medatice/dcem1/dcem1/docs/20100909105017/Abr_g_de_Pharmacologie_2010_SRA_v2.31.pdf
42. Angor de Prinzmetal - Troubles cardiovasculaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/coronaropathie/angor-de-prinzmetal>
43. Phéochromocytome - Troubles endocriniens et métaboliques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/pathologies-surr%C3%A9naliennes/ph%C3%A9ochromocytome?query=ph%C3%A9ochromocytome>
44. Digitaliques [Internet]. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/digitaliques>
45. Tachycardies supraventriculaires par réentrée - Troubles cardiovasculaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 4 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/troubles-du-rythme-et-de-la-conduction/tachycardies-supraventriculaires-par-r%C3%A9entr%C3%A9e?query=Syndrome%20de%20Wolff-Parkinson-White>
46. La cardiomyopathie [Internet]. Cardiologie Pratique. 2010 [cité 4 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/la-cardiomyopathie>
47. Cohn JN, The Veterans Administration Cooperative Study Group. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2 janv 1988;9(suppl A):171-3.
48. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, et al. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. *N Engl J Med*. 11 nov 2004;351(20):2049-57.

49. Ziaeeian B, Fonarow GC, Heidenreich PA. Clinical Effectiveness of Hydralazine–Isosorbide Dinitrate in African-American Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail.* sept 2017;5(9):632-9.
50. Fédération française de cardiologie. Brochure DAI [Internet]. 2019 [cité 7 oct 2019]. Disponible sur: https://www.fedecardio.org/sites/default/files/image_article/2019-BROCHURE-DAI-Web.pdf
51. À propos de votre intervention [Internet]. Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa. [cité 7 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ottawaheart.ca/fr/d%C3%A9fibrillateur-automatique-implantable-guide-%C3%A0-l'intention-des-patients/%C3%A0-propos-de-votre>
52. Dispositif d'assistance ventriculaire (DAV) [Internet]. Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa. [cité 7 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ottawaheart.ca/fr/examen-intervention/dispositif-d%E2%80%99assistance-ventriculaire-dav>
53. Berne 14 FS de C 3000. Dispositifs d'assistance ventriculaire (DAV) - Fondation Suisse de Cardiologie [Internet]. [cité 7 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.swissheart.ch/fr/maladies-cardiaques-avc/traitements/traitements/dispositifs-d'assistance-ventriculaire-dav.html>
54. Bloc de branche et bloc fasciculaire - Troubles cardiovasculaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 7 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/troubles-du-rythme-et-de-la-conduction/bloc-de-branche-et-bloc-fasciculaire>
55. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau J-L, et al. Comparison of Omapatrilat and Enalapril in Patients With Chronic Heart Failure: The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation.* 20 août 2002;106(8):920-6.
56. Coats AJS. Omapatrilat- the story of Overture and Octave. *Int J Cardiol.* nov 2002;86(1):1-4.
57. Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LCZ696, a Novel Dual-Acting Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol.* avr 2010;50(4):401-14.
58. Inhibiteurs de la néprilysine/antagonistes de l'angiotensine II [Internet]. [cité 24 oct 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/traitements-de-l-anemie-les-points-essentiels-2>
59. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact. *Eur J Heart Fail.* sept 2013;15(9):1062-73.
60. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012017093 [Internet]. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur:

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/792e83e3d86717ad9569a27807dceac7.pdf

61. ENTRESTO 24 mg/26 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/entresto_24_mg_26_mg_cp_pellic-164457-prescription_delivrance_prise_en_charge.html
62. Patel N, Gluck J. Is Entresto good for the brain? *World J Cardiol.* 2017;9(7):594-.
63. Krittanawong C, Kitai T. Pharmacogenomics of angiotensin receptor/neprilysin inhibitor and its long-term side effects. *Cardiovasc Ther.* août 2017;35(4):e12272.
64. Nielsen EE, Feinberg J, Raymond I, Olsen MH, Steensgaard-Hansen FV, Jakobsen JC. The effects of adding angiotensin receptor neprilysin inhibitors to usual care in patients with heart failure: a protocol for a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Syst Rev* [Internet]. déc 2019 [cité 5 nov 2019];8(1). Disponible sur: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-019-1173-7>
65. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 7 févr 2019;380(6):539-48.
66. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 24 oct 2019;381(17):1609-20.
67. OMEDIT Centre-Val de Loire©. Bonnes pratiques de dispensation Valsartan/Sacubitril (Entresto®) 24/26mg, 49/51mg, 97/103mg comprimé [Internet]. 2019 [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/9538.pdf

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Titre

Insuffisance cardiaque chronique : Apport des inhibiteurs de la néprilysine

Résumé

L'insuffisance cardiaque chronique est une maladie complexe dont la prévalence est en constante augmentation ces dernières années en raison du vieillissement de la population et de l'amélioration des techniques de diagnostic. Si certaines formes d'insuffisance cardiaque chronique n'ont pas de schéma thérapeutique précis, celle à fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée possède un algorithme bien défini. De plus, la Société européenne de cardiologie a mis à jour cet algorithme dans les dernières recommandations de 2016 qui incluent l'utilisation des inhibiteurs de la néprilysine.

La néprilysine est une endopeptidase impliquée dans plusieurs réactions biologiques et son inhibition constitue une voie thérapeutique intéressante dans les pathologies cardiaques. Elle dégrade notamment les peptides natriurétiques, la bradykinine et la substance P. Cette classe est aujourd'hui représentée par le sacubitril qui est utilisé en association avec le valsartan, un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II. La combinaison sacubitril/valsartan est récente puisque son autorisation de mise sur le marché a été obtenue en 2015.

L'étude PARADIGM-HF a comparé les effets de cette association sur la mortalité par rapport à l'énalapril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion utilisé en première intention dans l'insuffisance cardiaque chronique. PARADIGM-HF a ainsi démontré la supériorité de la combinaison sacubitril/valsartan sur l'énalapril en termes de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Le sacubitril/valsartan est aujourd'hui au début de la phase de pharmacovigilance afin de mieux connaître ses effets à long termes. D'autres études ont déjà démontré un bénéfice dans différentes pathologies telles que l'insuffisance cardiaque aiguë à fraction d'éjection ventriculaire diminuée ou l'hypotension.

Discipline

Pharmacie

Mots-clés

Insuffisance cardiaque chronique – Fraction d'éjection diminuée – ARNi – Sacubitril – Néprilysine – LCZ696 – PARADIGM-HF

Intitulé et adresse de l'U.F.R.

Université de Bordeaux – U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques

146 rue Léo Saignat

33076 Bordeaux CEDEX