

**UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE**

**UFR SANTE – Département PHARMACIE**

Année : 2021

**THESE**

Pour le **DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue le 28 juin 2021 par

CANUEL Paul

Né le 7 juillet 1991 à Montivilliers

Inertie thérapeutique dans l'insuffisance  
cardiaque à FEVG altérée : analyse au travers du  
score QUALIFY au sein d'une cohorte  
Rouennaise

Président du jury : Remi Varin PUPH en pharmacie

Membre du jury : Charles Fauvel Docteur en cardiologie

Membre du jury : Elise Palfray Docteur en pharmacie

Membre du jury : Olivier Raitière Docteur en cardiologie

Directeur de thèse : Fabrice Bauer PUPH en cardiologie

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de**

**Rouen n'entendent**

**donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises**

**dans cette thèse. Ces**

**opinions sont propres à leurs auteurs.**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

**DOYEN :** **Professeur Benoit WEBER**

**ASSESSEURS :** **Professeur Loïc FAVENNEC**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

<b>I – MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT</b> <b>AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie

Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique

M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
<b>MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique

Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
MR David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURGH</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	HCN	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERT

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Jeremy <b>Bellien</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEM</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé



Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCE</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA (MCU-PH)</b>	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie

M. Jérémie <b>MARTINET (MCU-PH)</b>	Immunologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie

#### **PAU-PH**

Mr Mickael **DAOUPHARS**

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie
M Henri <b>GONDE</b>	Pharmacie

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Soukaina <b>GUAOUA-ELJADDI</b>	Informatique
Mme Clémence <b>MEAUSOONE</b>	Toxicologie
<b><u>ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT</u></b>	
Mme Ramla <b>SALHI</b>	Pharmacognosie

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique



## IV- ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament  
Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med) Biochimie et biologie moléculaire  
(Unité Inserm 905)  
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med) Biochimie et biologie moléculaire  
(UMR 1079)  
Mme Carine **CLEREN** (med) Neurosciences (Néovasc)  
M. Sylvain **FRAINEAU** (med) Physiologie (Inserm U 1096)  
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med) Génétique moléculaire humaine  
(UMR 1079)  
Mr Nicolas **GUEROUT** (med) Chirurgie Expérimentale  
Mme Rachel **LETELLIER** (med) Physiologie  
Mme Christine **RONDANINO** (med) Physiologie de la reproduction  
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med) Physiologie (Unité Inserm 1076)  
Mr Frédéric **PASQUET** Sciences du langage, orthophonie  
Mr Youssan Var **TAN** Immunologie  
Mme Isabelle **TOURNIER** (med) Biochimie (UMR 1079)

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS** : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle      HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel      CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation      SJ – Saint Julien  
Rouen*

# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>2</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>19</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>20</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>21</b>
1. Définition .....	21
2. Épidémiologie .....	24
3. Diagnostic .....	25
4. Causes .....	27
5. Physiopathologie .....	28
6. Traitements .....	35
I. Les bêta-bloquants .....	35
II. Les médicaments agissant sur le système rénine angiotensine aldostérone ...	39
a. Les IEC .....	39
b. Les ARAII .....	41
c. Le Valsartan/Sacubitril .....	42
d. . Les anti-aldostérones .....	44
III. L'Ivabradine .....	46
IV. Les digitaliques .....	47
V. Les diurétiques .....	48
VI. Les règles hygiéno-diététiques .....	49
7. L'optimisation thérapeutique .....	50
8. Le score Qualify .....	53
I. Le score QUALIFY .....	53
<b>Matériel et méthodes</b> .....	<b>55</b>
1. Population étudiée .....	55
2. Critères d'inclusion .....	55

3. Critères d'exclusion .....	55
4. Données recueillies .....	56
5. Schéma de l'étude.....	57
6. Scores d'analyse .....	58
I. Un score prescrit/non prescrit .....	58
II. Un score prescrit à 100% de la dose recommandée .....	58
III. Un score prescrit à 50% ou plus de la dose recommandée .....	59
<b>Résultats .....</b>	<b>60</b>
1. Caractéristiques des patients et comparaison des groupes .....	60
I. Effectifs des patients et groupes .....	60
2. Analyse globale .....	61
I. Caractéristiques chimiques des patients .....	61
II. Comparaison des deux groupes avant intervention médicale .....	63
3. Analyse en sous groupes .....	67
I. Sous groupe consultation .....	67
II. Sous groupe hospitalisation .....	72
III. Comparaison de la titration effectuée selon le type de séjour .....	76
<b>Discussion .....</b>	<b>84</b>
1. Réponse aux objectifs .....	87
2. Limites de l'étude .....	87
3. Perspectives .....	88
<b>Conclusion .....</b>	<b>89</b>
<b>Références .....</b>	<b>90</b>

# Liste des abréviations

AMC : Antagoniste minéralocorticoïde  
ARAI : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II  
ARNI : angiotensin receptor neprilysin inhibitor  
AT : Angiotensine I  
ATII : Angiotensine II  
AV : Auriculo ventriculaire  
BNP : Peptide natriurétiques de type B  
CHU : Centre hospitalier universitaire  
Cl : Chlore  
ECG : Electrocardiogramme  
ESC : European society of cardiology  
FA : Fibrillation auriculaire  
FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche  
GMPc : Guanosine-monophosphate cyclique  
H2O : Eau  
HF : Heart failure  
HFmrEF : Heart failure with midrange ejection fraction  
HFrEF: Heart failure with reduce ejection fraction  
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire  
IC : Insuffisance cardiaque  
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion  
IMC : Indice de masse corporelle  
INSEE : Institut national de la statistique et des sciences économiques  
IPA: infirmier de pratique avancée  
K : Potassium  
Na : Sodium  
NE : Neutral endopeptidase  
NYHA : New York heart association functional classification  
RR : Risque relatif  
TSH : Thyroid-stimulating hormone

# Introduction

## 1/ Définition

Dans les ESC guidelines de 2012, l'insuffisance cardiaque est définie comme une anomalie de la structure ou de la fonction cardiaque entraînant une incapacité du cœur à délivrer de l'oxygène à un rythme proportionné aux besoins des tissus métaboliques, malgré des pressions de remplissage normales (ou uniquement d'une augmentation des pressions de remplissage).<sup>i</sup>

Dans les ESC guidelines de 2016,<sup>ii</sup> l'insuffisance cardiaque est définie comme un syndrome clinique caractérisé par :

Des symptômes typiques

- Essoufflement
- Gonflement de la cheville
- Fatigue/dyspnée

Qui peuvent être accompagnés de signes ou d'anomalies biologiques :

- Pression jugulaire élevée
- Tachycardie
- Polypnée
- Crépitements pulmonaires
- Épanchement pleural
- Élévation des peptides natriurétiques



Causée par une anomalie cardiaque structurelle et/ou fonctionnelle entraînant un débit cardiaque réduit et/ou des pressions intracardiaques élevées au repos ou à l'effort.<sup>iii iv</sup>

Tableau 1. Tableau des signes et des symptômes de l'insuffisance cardiaque

<b>Symptoms</b>	<b>Signs</b>
<b>Typical</b>	<b>More specific</b>
Breathlessness Orthopnoea Paroxysmal nocturnal dyspnoea Reduced exercise tolerance Fatigue, tiredness, increased time to recover after exercise Ankle swelling	Elevated jugular venous pressure Hepatojugular reflux Third heart sound (gallop rhythm) Laterally displaced apical impulse
<b>Less typical</b>	<b>Less specific</b>
Nocturnal cough Wheezing Bloated feeling Loss of appetite Confusion (especially in the elderly) Depression Palpitations Dizziness Syncope Bendopnea <sup>53</sup>	Weight gain (>2 kg/week) Weight loss (in advanced HF) Tissue wasting (cachexia) Cardiac murmur Peripheral oedema (ankle, sacral, scrotal) Pulmonary crepitations Reduced air entry and dullness to percussion at lung bases (pleural effusion) Tachycardia Irregular pulse Tachypnoea Cheyne Stokes respiration Hepatomegaly Ascites Cold extremities Oliguria Narrow pulse pressure

Il y est reconnu que cette terminologie se restreint au stade où elle est symptomatique.

Mais il est important de suivre des anomalies structurelles ou fonctionnelles asymptomatiques, diastoliques ou systoliques qui sont précurseurs d'une insuffisance cardiaque symptomatique.

La terminologie principale utilisée pour décrire l'insuffisance cardiaque repose sur la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) selon la méthode Simpson biplan.<sup>vi</sup>

On distingue les patients avec une fraction d'éjection normale dont la FEVG est supérieure à 50%, les insuffisants cardiaques à FEVG préservée dont la FEVG est supérieure à 40% (HFmrEF) et les patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection altérée (HFrEF).<sup>vii</sup>

## 2/ Épidémiologie

La prévalence de l'insuffisance cardiaque dépend de la définition appliquée, mais représente environ 2,3% de la population adulte dans les pays développés, soit environ 1 130 000 personnes en France.

L'incidence est de 10% chez les plus de 70 ans atteignant 50% chez les hommes de plus de 85 ans.

On compte 120 000 nouveaux cas chaque année en France.

L'âge moyen de survenue est de 73,5 ans, deux tiers des patients ont plus de 70 ans. En France il y a environ 3,5 millions de consultations et 150 000 (545/jour) hospitalisations pour insuffisance cardiaque par an.<sup>viii</sup>

Le taux moyen d'hospitalisation annuel dans le registre européen de 2013 est de 43,9% dont 36,5% pour des causes cardiologiques.

70 000 décès sont associés à une insuffisance cardiaque<sup>ix</sup> dont 23 000 décès directs selon l'INSEE ce qui en fait la première cause de mortalité cardio vasculaire devant l'infarctus.

Les données sur les tendances temporelles basées sur les patients hospitalisés suggèrent que l'Insuffisance cardiaque pourrait diminuer davantage pour l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée que pour l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée les deux ayant des profils étiologiques et épidémiologiques différents.

### 3/ Diagnostic

Il est basé sur :

- Des signes fonctionnels avec un tableau de dyspnée évalué par la classification de la New York Heart Association (NYHA) :

Tableau 2. Caractéristiques des différentes catégories de NYHA :

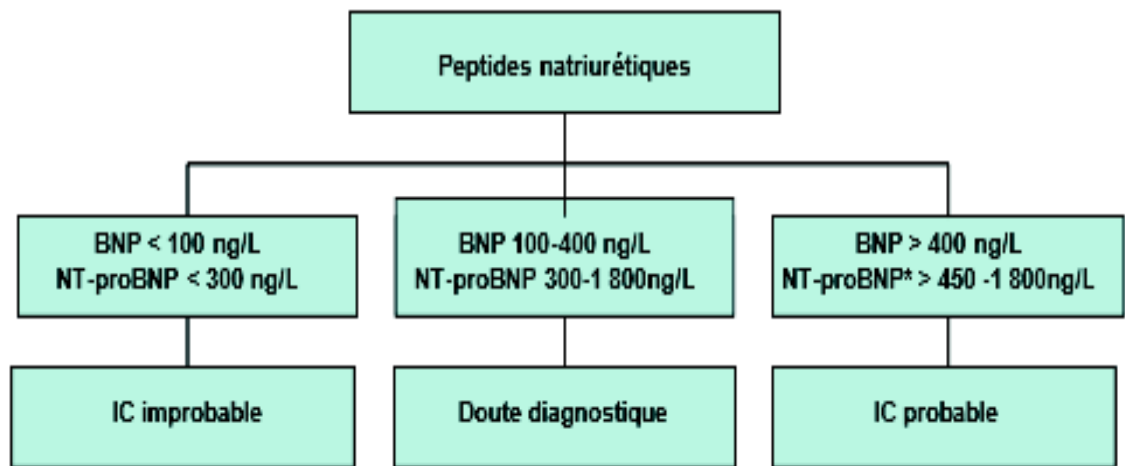
NYHA I	Pas de symptômes
NYHA II	Symptômes pour effort important, réduction modérée de l'activité physique
NYHA III	Symptômes à l'effort, réduction marquée de l'activité physique
NYHA IV	Symptômes au repos, limitation sévère de l'activité physique

x

- Des signes physiques : râles crépitants pulmonaires, turgescence jugulaire, reflux hépato jugulaire, œdème des zones déclives. <sup>xi</sup> <sup>xiii</sup>
- L'imagerie : avec une anomalie structurelle ou fonctionnelle du cœur évaluée par échographie cardiaque avec une FEVG <50%, avec une possible anomalie structurelle : dilatation de l'oreillette gauche (volume >34ml/m<sup>2</sup>), ou une hypertrophie du ventricule gauche (masse ventriculaire gauche supérieure à 95g/m<sup>2</sup> pour les femmes ou 115g/m<sup>2</sup> pour les hommes).

- La biologie : basée sur le dosage des peptides natriurétiques, hormones dont la sécrétion augmente lorsque le cœur est soumis à des conditions de charge augmentées. NT pro-BNP  $\geq 125$  pg/ml ou BNP  $\geq 35$ pg/ml pour l'insuffisance cardiaque chronique, NT pro-BNP  $\geq 300$  pg/ml ou BNP  $\geq 100$  pg/ml pour l'insuffisance cardiaque aiguë<sup>xiii</sup>

Tableau 3. Dosage des peptides natriurétiques dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque :



\* IC probable si NT-proBNP > 450 ng/L (< 50 ans), > 900 ng/L (50-75 ans), > 1 800 ng/L (> 75 ans)

## 4/ Causes

Les principales causes d'insuffisance cardiaque systolique sont les cardiopathies :

- Ischémiques,
- Valvulaires,
- Hypertensives,
- Cardiomyopathie dilatées (idiopathique, génétique, infectieuse, alcoolique, post chimiothérapie),
- Carencielles,
- Systémiques,
- Endocriniennes,
- Péri/post-partum,
- Cardiomyopathies hypertrophiques,
- Rythmiques,
- Congénitales
- A débit élevé (hyperthyroïdie, Beri-Beri, maladie de Paget, fistules artério veineuses, grandes anémies).<sup>xv</sup>

## 5/ Physiopathologie

L'insuffisance cardiaque est définie par l'incapacité du cœur à assurer un débit sanguin suffisant pour satisfaire les besoins de l'organisme dans des conditions de charge normales.

Le débit cardiaque correspond au volume d'éjection systolique multiplié par la fréquence cardiaque. Il est déterminé par trois facteurs :

- La pré-charge : correspond au volume télédiastolique du ventricule gauche (volume de sang contenu dans le ventricule gauche en fin de diastole). D'après la loi de Frank-Starling<sup>xvi</sup> la force de contraction va augmenter lorsque la pré-charge augmente par une mise en tension plus importante des fibres myocardiques. La pré-charge dépend de la volémie et du tonus veineux.
- L'inotropisme : la contractilité du myocarde
- La post-charge : correspond à la résistance à l'éjection du ventricule. Pour le ventricule droit cela concerne la pression pulmonaire, pour le ventricule gauche cela concerne la pression systémique.

Un ventricule gauche fonctionnant de façon normale a pour fonction de pouvoir adapter en permanence son éjection au retour veineux et ce sans augmenter les pressions de remplissage.

Cette adaptation a pour objectif le maintien de la pression de perfusion des organes et donc de la pression artérielle systémique qui est la grande variable de la régulation du système circulatoire. La pression artérielle systémique est elle-même déterminée par deux facteurs :

-le débit cardiaque

-la résistance artérielle systémique

Le principal mécanisme d'adaptation est lié au système sympathique grâce aux catécholamines. En effet, les barorécepteurs aortiques et carotidiens sont sensibles aux variations de la pression artérielle pour assurer le maintien de celle-ci au niveau normal et constant.

Lors de troubles de la fonction systolique :

On va avoir une baisse initiale de la FEVG. Celle-ci correspond à une baisse du volume de sang éjecté, il y aura une augmentation du volume en fin de contraction. Le volume de retour veineux restant constant, cela va imposer une hausse du volume en fin de relaxation.

Cela aboutit à une augmentation de la contrainte télédiastolique des parois du VG. Cette boucle de rétrocontrôle permet d'augmenter la force de contraction et donc le rétablissement d'un volume d'éjection normal en suivant la loi de Franck-Starling sur la relation précharge-inotropisme.

Cependant si le fonctionnement paraît normal, on peut déjà observer que le VTD (volume télédiastolique) est augmenté ce qui correspond à une dilatation.

La dilatation va entraîner une augmentation des besoins en oxygène du myocarde et s'accompagnera d'une baisse des capacités à l'effort. L'augmentation du débit lors de l'effort ne pourra être obtenue sans élévation des pressions de remplissage, cela entraînera une dyspnée à l'effort puis au repos.



Lors de troubles de la fonction de remplissage :

L'élévation des pressions est telle que le remplissage est interrompu avant la fin de la diastole.

Le remplissage devient inférieur au retour veineux mais, à la différence des troubles de la fonction systolique, on ne peut pas avoir recours à la dilation ventriculaire gauche, qui serait accompagnée d'une élévation intolérable des pressions télédiastoliques.

La seule solution est l'accélération du rythme cardiaque.

La fréquence cardiaque de base devenant élevée, le myocarde ne peut plus s'adapter à l'effort ce qui provoque une tachycardie intolérable.

Ces mécanismes d'adaptation (dilatation et hausse du rythme cardiaque) vont atteindre des limites et le débit cardiaque va être abaissé d'abord à l'effort puis dans la vie quotidienne et enfin au repos.

Cette diminution du débit cardiaque a pour conséquence une baisse de la pression artérielle, et donc un échec de la fonction circulatoire que l'organisme va chercher à rétablir.

Plusieurs systèmes de régulations vont alors intervenir :

La stimulation noradrénergique :

Elle va, lors d'une baisse du débit, modifier les circulations régionales afin de privilégier les circulations cérébrales, coronaires et les muscles respiratoires par rapport aux autres circulations (notamment rénale).

Cette adaptation permet de maintenir une alimentation normale à ces organes et va réguler la pression artérielle.

Toutefois, la stimulation noradrénergique va provoquer une désensibilisation progressive du bêtarécepteur myocardique, qui devient de moins en moins sensible à l'effet des catécholamines en cas d'effort physique.

De plus, cela va entraîner une augmentation de la contrainte systolique du ventricule gauche par le maintien d'une pression artérielle à un niveau considéré comme normal.

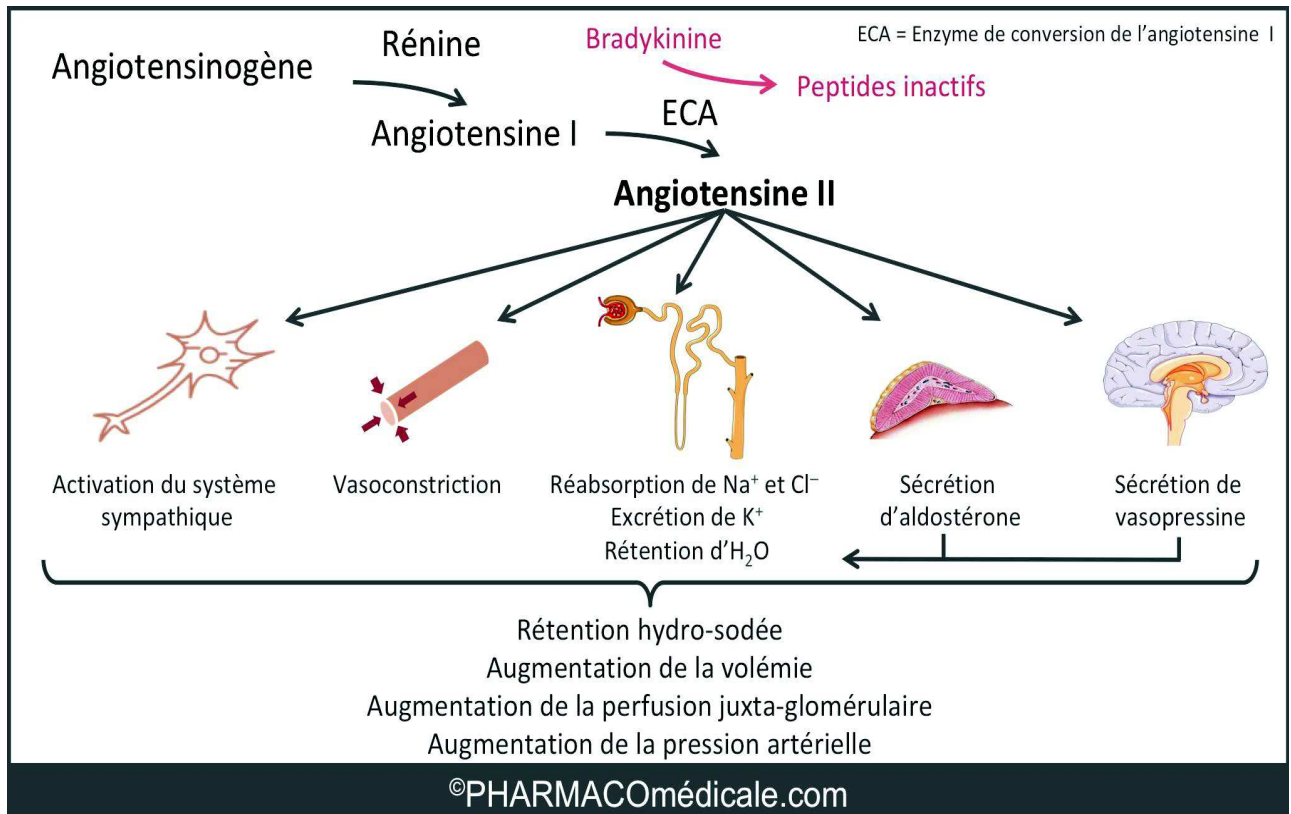
Par ailleurs, cela va jouer un rôle dans l'essoufflement à l'effort lié à la baisse de la perfusion des muscles qui provoque une fatigabilité musculaire.

Enfin, en diminuant la perfusion rénale, cela va entraîner une rétention rénale.

## La stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone

Induite par la stimulation sympathique due à la baisse de la PAS.

Schéma 1. Schéma de l'action de l'aldostérone



xvii

La première étape de cette chaîne réactionnelle est la production de rénine au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire (reins) lorsque sa perfusion diminue.

La rénine catalyse la conversion de l'angiotensinogène (produite au niveau du foie) en angiotensine I.

L'angiotensine I sera ensuite hydrolysée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (trouvée principalement dans l'endothélium vasculaire, les poumons et les reins) en angiotensine II.

Les effets de l'angiotensine II s'exercent sur des récepteurs transmembranaires couplés à des protéines G. Les deux sous-types de récepteurs sont les récepteurs AT1 et AT2 (la plupart des effets physiologiques de l'angiotensine II sont médiés par AT1).

L'angiotensine II agit en libérant de l'aldostérone au niveau du cortex surrénal.

L'aldostérone est une hormone stéroïde qui agit comme vasoconstricteur et en augmentant le volume circulant par rétention de sel et d'eau.<sup>xviii</sup>

Les différents mécanismes responsables de l'augmentation des résistances artérielles périphériques induite par l'angiotensine II sont :

-Une vasoconstriction directe

-Une augmentation de la neurotransmission adrénérgique liée à l'augmentation de la libération de la noradrénaline des terminaisons nerveuses sympathiques, à une inhibition de la recapture de noradrénaline dans les terminaisons nerveuses sympathiques, à une augmentation de l'effet vasculaire de la noradrénaline.

-Une augmentation des décharges sympathiques liée à un effet direct sur le système nerveux central.

-Une libération d'adrénaline par la médullosurrénale.<sup>xix</sup>

-Une augmentation de la rétention sodée provoquée par la baisse de débit sanguin rénal.

-Une favorisation de l'hypertrophie myocardique.

L'aldostérone va modifier les fonctions rénales par : <sup>xx</sup>

- L'augmentation de la réabsorption de  $\text{Na}^+$  par stimulation des échangeurs  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  du tubule proximal et du co-transporteur  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$  situé dans la branche ascendante de l'anse de Henlé maintenant une pression artérielle stable malgré des apports sodés variables.
- Une diminution du débit sanguin rénal par effet vasoconstricteur direct sur le système vasculaire rénal et indirect par l'augmentation du tonus sympathique systémique et intra-rénal. <sup>xxi</sup>

L'activation de ce système va maintenir la pression artérielle à un niveau trop élevé pour un cœur défaillant.

L'activation du système arginine-vasopressine :

Déclenché par l'organisme dans le but de maintenir la pression artérielle.

Cette hormone provoque une rétention d'eau en excès par rapport à la rétention sodée, menant à une hyponatrémie.

L'activation des facteurs natriurétiques auriculaires et ventriculaires :

- Le BNP (Brain Natriuretic Peptide) : sécrété par les ventricules et les oreillettes en cas d'augmentation du volume ou de la pression ventriculaire. Il va s'opposer au système sympathique et au système rénine angiotensine aldostérone.
- Le FAN (Facteur Atrial-Natriurétique) : sécrété en cas de stimulation au niveau des oreillettes lié à une distension.

Leur rôle est vasodilatateur et ils exercent une action sur la natriurèse et la filtration glomérulaire.

## 6/ Traitements

On distingue plusieurs familles de traitements, celles dont l'efficacité sur le pronostic a été démontrée (bêta-bloquant, IEC/ARAII/ARNI, anti-aldostérone et l'ivabradine) et celles agissant sur les symptômes et non la mortalité avec la Digoxine (dont le rôle est controversé) et les diurétiques.

### I/ Les bêta bloquants

Les antagonistes bêta-adrénergiques, ou bêta bloquants, agissent en se liant sélectivement aux bêta-adrénorécepteurs, ce qui entraîne un effet antagoniste compétitif et réversible de l'effet des stimuli bêta-adrénergiques sur divers organes. <sup>xxiii</sup>

- Leur prévention sur les effets cardiotoxiques des catécholamines joue un rôle central dans le traitement des différentes maladies cardiovasculaires.
- Leur action anti-ischémique est le résultat d'une diminution de la demande en oxygène du myocarde due à la réduction de la fréquence cardiaque, de la contractilité cardiaque et de la pression systolique. Ils peuvent également augmenter la perfusion myocardique en prolongeant la diastole causée par la réduction de la fréquence cardiaque.
- Leur action anti-hypertensive est le résultat de l'inhibition de la libération de rénine et de la production d'angiotensine II, du blocage des récepteurs alpha-adrénergiques pré-synaptiques qui augmentent la libération de norépinéphrine par les terminaisons nerveuses sympathiques et de la diminution de l'activité vasomotrice centrale et de

l'activité vasodilatatrice périphérique médiée par blocage des adrénorécepteurs alpha-1 (par exemple avec le carvedilol et le labétalol).

- Les bêta-bloquants ont également des effets antiarythmiques en raison de leur réduction de la fréquence cardiaque, de la diminution du déclenchement spontané des stimulateurs ectopiques, du ralentissement de la conduction et de l'augmentation de la période réfractaire du nœud auriculo-ventriculaire (AV).
- Les bêta-bloquants peuvent être classés en antagonistes bêta-1 cardiosélectifs et bêta - bloquants ayant une activité sympathicomimétique intrinsèque (ASI).

Tableau 3 : Tableau des classes de bêta-bloquants :

Cardiosélectifs avec ASI	Cardiosélectifs sans ASI	Non cardiosélectifs avec ASI	Non cardiosélectifs sans ASI
Pindolol,  Cartéolol	Aténolol,  Betaxolol,  Bisoprolol,  Métoprolol,  Nébivolol	Pindolol,  Cartéolol	Carvédilol,  Nadolol,  Labétalol  Propranolol,  Tertatolol,  Timolol

- Il a été démontré que les bêta-bloquants réduisent la mortalité et les réadmissions d'insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection réduite (HFrEF).<sup>xxivxxxv</sup>
- Les bêta-bloquants sont recommandés, en plus des IEC, pour les patients présentant une HFrEF stable et symptomatique. (certitude classe1 niveau A).

Les bêta-bloquants ayant fait leurs preuves dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée sont :<sup>xxvi</sup>

- Le Carvédilol<sup>xxvii xxviii</sup>
- Le Bisoprolol<sup>xxix xxx</sup>
- Le Métoprolol<sup>xxxixxxxii</sup>
- Le Nébivolol<sup>xxxiii</sup>

Plusieurs essais randomisés avec le Bisoprolol<sup>xxxiv xxxv</sup> et le Métoprolol (MERIT-HF)<sup>xxxvi</sup> chez des patients présentant une insuffisance cardiaque légère à sévère et une FEVG altérée ont montré que le traitement par un bêta-bloquant réduit la mortalité globale (RR<sup>xxxvii</sup> risque relatif) de 34%, la mortalité cardiovasculaire de 38%<sup>xxxviii</sup> et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque avec un RR à 28-36% environ un an après le début du traitement.<sup>xxxix xl xli</sup>

Ces résultats étant corroborés par l'étude SENIORS<sup>xlii</sup> dans laquelle les patients âgés souffrant d'insuffisance cardiaque ( $\geq 70$  ans 36% avec une FEVG  $> 35\%$ ) ont été randomisés au nébivolol contre placebo.

Cet essai a démontré une réduction du RR de 14% du critère principal composite de décès ou d'hospitalisation cardiovasculaire, mais n'a pas réduit la mortalité.



Aucun traitement n'a encore montré de réduction significative de la morbidité et de la mortalité chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et de fraction d'éjection préservée. Chez ces patients, les bêta-bloquants peuvent être utilisés pour contrôler la fréquence ventriculaire et la fibrillation auriculaire ou améliorer l'ischémie myocardique.

Conduite à tenir :

N'augmenter leur dosage qu'après stabilisation clinique, la titration commençant à bas dosage et ne s'effectuant qu'après un minimum de 2 semaines.<sup>xliii</sup>

Les contre-indications absolues des beta bloquants sont : l'asthme et un bloc auriculoventriculaire

Les effets indésirables les plus fréquents sont : l'hypotension, la bradycardie, un bronchospasme, des troubles du sommeil et une hausse de la résistance à l'insuline.

## II/ Les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone

### II/a/ les IEC

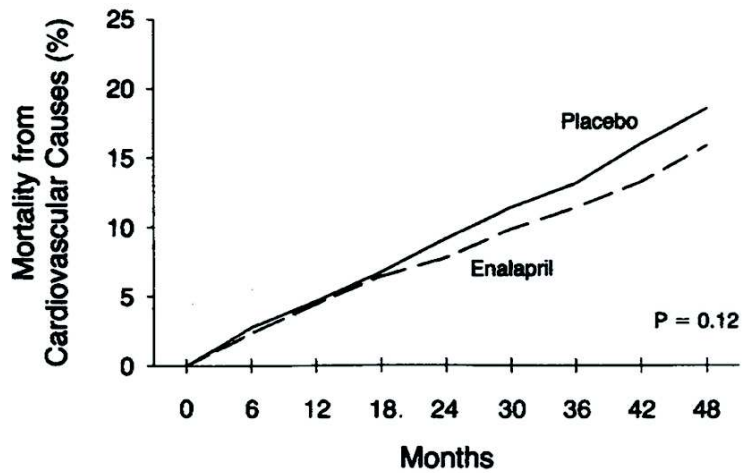
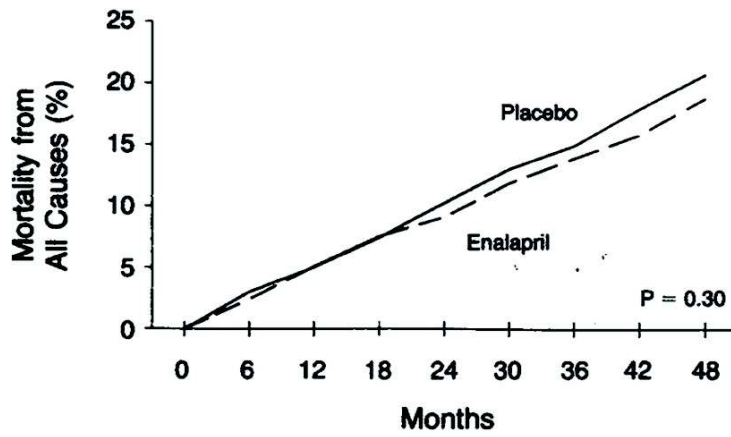
Les IEC agissent en inhibant la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II en augmentant les concentrations d'un vasodilatateur la bradykinine et en inhibant sa dégradation

Les IEC vont aussi réduire l'activité du système nerveux sympathique du fait que l'angiotensine II favorise le relargage de noradrénaline et inhibe sa recapture.

Les bénéfices des IEC ont été démontrés par plusieurs essais randomisés utilisant l'énalapril.

CONSENSUS<sup>xliv</sup> et SOLVD<sup>xlv</sup> ont montré une amélioration des signes cliniques, de la mortalité et des hospitalisations.<sup>xlvi</sup>

Les IEC ont démontré une diminution de la mortalité (- 16 à -27 %), et de la morbidité et une amélioration de la qualité de vie.<sup>xlvii</sup>



Placebo	2117	2054	2009	1854	1566	1234	934	627	399
Enalapril	2111	2059	2000	1837	1580	1244	955	684	436

Les mêmes démonstrations ont été réalisées pour d'autres. Ainsi, Chatterjee et al ont démontré l'intérêt du Captopril dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée<sup>xlvi</sup>.

Giles en a fait de même pour le Lisinipril.<sup>xlix</sup>

Kober et al ont démontré les mêmes améliorations pour le Trandolapril.

Et Simpson et al l'ont fait pour le Périndopril<sup>l</sup>.

## II/b/ les ARAII

Ce sont des inhibiteurs compétitifs des récepteurs AT1 de l'angiotensine.

Les ARAII ont été comparés aux IEC chez les patients souffrants d'insuffisance cardiaque seuls ou en association.

Dans ELITE I<sup>lii</sup> le losartan était équivalent au captopril en termes de mortalité et de dysfonction rénale.

Dans HEAAL<sup>liii</sup>, il a été démontré qu'une dose plus élevée de 150mg permettait une réduction plus importante de la mortalité et des réadmissions par rapport à une dose plus faible (50mg).

Dans CHARM<sup>liv</sup> le Candésartan a été étudié seul et en alternative aux IEC, il a été montré une réduction de 30% du nombre de décès cardiovasculaires ou des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

On a constaté dans une méta-analyse que les ARAII réduisent autant que les IEC les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive.<sup>lv</sup>

Les ARA II agissent en bloquant le sous type 1 de récepteurs à l'angiotensine II.

## II/c/ Le valsartan/Sacubitril

Il s'agit d'une association entre un ARAII le Valsartan et le Sacubitril qui est un inhibiteur de la néprilysine.

Le Sacubitril est un promédicament, il va se métaboliser en LBQ657 qui est un inhibiteur de la néprilysine (NE neutral-endopeptidase).

Cela va avoir pour effet d'augmenter les peptides natriurétiques dont le BNP qui sont dégradés normalement par la néprilysine et donc d'améliorer leur efficacité.

Ces peptides agissent par activation des récepteurs membranaires à activité guanylate-cyclase, entraînant une hausse des concentrations du second messenger hormonal la guanosine-monophosphate cyclique (GMPc).<sup>lvi</sup>

Cela va entraîner :

- Une vasodilatation
- Une augmentation de la natriurèse et de la diurèse
- Une augmentation de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal
- Une inhibition de la libération de rénine et d'aldostérone
- Une diminution de l'activité sympathique
- Des effets anti hypertrophiques et anti-fibrotiques<sup>lvii</sup>

Etudié dans Paradigm HF<sup>lviii</sup> en comparaison à l'énalapril, le Valsartan/sacubitril s'est révélé supérieur pour réduire les risques de décès et d'hospitalisation dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée.

Dans l'ESC de 2016 il a été recommandé d'utiliser le Valsartan/Sacubitril en remplacement des IEC chez les patients ambulatoires à FEVG altérée restant symptomatiques malgré un traitement optimal.

Le Valsartan/Sacubitril est contre indiqué en cas de kaliémie supérieure à 5,4 mmol/l, d'angioedème .

NB : du fait de son mode d'action il faut chez les patients traités par le Valsartan/Sacubitril, se concentrer sur le NT-proBNP et ne plus suivre le BNP

## II/d/ Les anti-aldostérone

Aussi appelés antagonistes minéralocorticoïdes.

Ils bloquent l'effet direct de l'Aldostérone qui a des effets délétères sur le cœur.

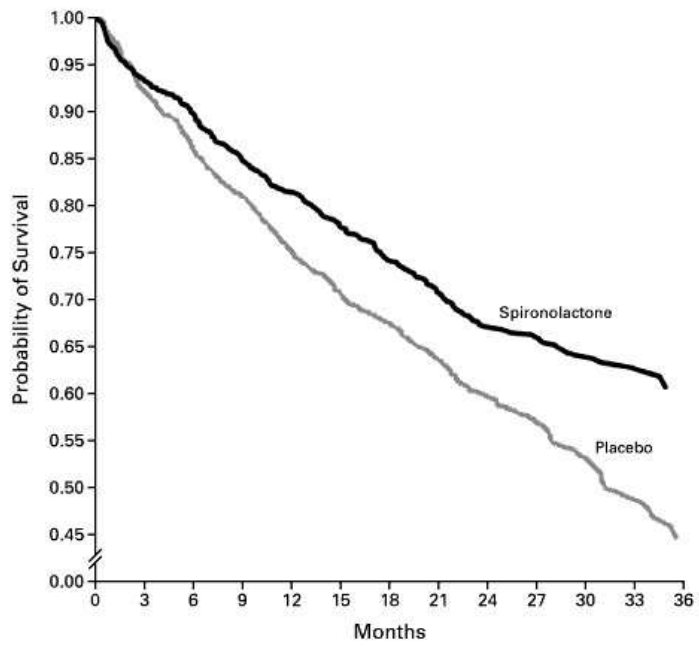
Ils sont utiles en compléments des IEC ou ARAII chez les patients souffrants d'insuffisance cardiaque pour le blocage du système rénine angiotensine aldostérone.

L'aldostérone favorise la rétention de sodium, la perte de magnésium et de potassium, active le système sympathique et inhibe le parasympathique, favorise la fibrose myocardique et vasculaire, favorise la dysfonction des barorécepteurs.

Dans RALES<sup>lx</sup> la spironolactone a démontré une réduction de 30% du risque relatif de décès et de réhospitalisations sur 2 ans avec une diminution du nombre de réadmissions et une amélioration du score NYHA.

Au niveau de la NYHA :

	Groupe placebo	Groupe spironolactone
Amélioration	33%	41%
Stagnation	18%	21%
Dégradation	48%	38%



No. AT RISK	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo	841	775	723	678	628	592	565	483	379	280	179	92	36
Spironolactone	822	766	739	698	669	639	608	526	419	316	193	122	43

Le blocage des récepteurs de l'aldostérone par la spironolactone<sup>lxi</sup> ou d'éplérénone<sup>lxii lxiii lxiv</sup> en plus du traitement standard réduit considérablement le risque de décès, de morbidité et d'hospitalisation chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.<sup>lxv lxvi</sup>



### III/ L'Ivabradine

L'Ivabradine agit sur les cellules des ganglions sino-auriculaires en inhibant de manière sélective et spécifique les canaux If (hyper-polarisation-activated cyclic-nucleotide-gated funny current) de manière dose dépendante.

Le courant If est un courant sodique et potassique entrant déclenché par l'hyperpolarisation, qui intervient dans la dépolarisation diastolique lente du nœud sinusal et conduit à la dépolarisation rapide<sup>lxvii</sup>

Les effets cardiaques sont spécifiques du nœud sinusal, sans effet sur la conduction intra-cardiaque, la contractilité myocardique ou la repolarisation ventriculaire.

L'Ivabradine va donc entraîner une baisse du rythme cardiaque de repos et d'effort tout en préservant la force de contraction cardiaque, la conduction et la pression sanguine. Elle améliore la tolérance à l'effort.<sup>lxviii lxx</sup>

Dans les lignes directrices de l'ESC 2012<sup>lxx</sup> pour l'insuffisance cardiaque il est stipulé que l'Ivabradine doit être envisagée pour réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez des patients présentant un rythme sinusal avec une FEVG  $\leq$  35%, une fréquence cardiaque restant à plus de 70bpm malgré une utilisation optimale des beta bloquants et des symptômes persistants (NYHA  $\geq$  2).<sup>lxxi</sup>

En effet l'étude SHIFT<sup>lxxii</sup> a démontré le bénéfice de l'Ivabradine chez des patients insuffisants cardiaques à FEVG  $\leq$  35%. L'étude faisait ressortir que le maintien du rythme cardiaque à une fréquence cible chez les patients déjà titrés de façon optimale amenait à une amélioration du pronostic évolutif de l'insuffisance cardiaque et donc de la mortalité.

## IV/ Les digitaliques

Le mécanisme d'action des digitaliques passe :

- Par un effet inotrope positif : Les digitaliques sont des inhibiteurs sélectifs du transport transmembranaire actif de  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$ . Cet effet est lié à une liaison réversible de la sous unité  $\alpha$  de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, la pompe permettant de faire sortir le  $\text{Na}^+$  contre à la fois le gradient de concentration et le gradient électrique. Cela va réduire le gradient sodique transmembranaire de telle sorte à ce que l'antiporteur fasse sortir le calcium, alors que le calcium continue à entrer dans la cellule à chaque dépolarisation. Par conséquent, plus de calcium est recapté dans le réticulum sarcoplasmique, plus de calcium va être disponible au cours de la dépolarisation suivante, expliquant l'augmentation de la contractilité myocardique.<sup>lxxiii</sup>
- Par une action chronotrope négative en ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire (action dromotrope négative). Ces phénomènes sont liés à une augmentation du tonus vagal et une diminution du tonus adrénergique.
- Par un effet de régulation du tonus sympathique : par une action directe des digitaliques sur la réponse baroréflexe carotidienne aux variations de pression induisant une diminution du tonus sympathique.<sup>lxxiv</sup>

Cependant la digoxine n'est plus un traitement de première intention de l'insuffisance cardiaque. A contrario des autres inotropes positifs, la digoxine a un effet neutre sur la mortalité, bien qu'elle en améliore les symptômes.

Son indication a donc été restreinte aux patients en fibrillation auriculaire afin de ralentir la fréquence ventriculaire ou bien chez des patients restants symptomatiques malgré une titration optimale des traitements améliorant la mortalité.<sup>lxxv</sup>

## V/ Les diurétiques

Les diurétiques de l'anse (Furosémide, Bumétanide et Pirénatide) représentent le traitement de base de la rétention hydro-sodée.

Ils vont agir sur la branche ascendante de l'anse de Henlé en inhibant le cotransporteur  $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ . Ainsi ils induisent une forte augmentation de la diurèse, de l'excrétion du sodium (natriurétique) et du potassium (kaliurétique).<sup>lxxvi</sup>

Leur effet diurétique est corrélé à la dose.

Ils peuvent être utilisés dans les situations durant lesquelles la déplétion hydrosodée rapide est nécessaire et doivent être utilisés à la posologie minimale.

Les diurétiques de l'anse diminuent les symptômes en diminuant les signes congestifs.

Le furosémide est de loin le diurétique de l'anse le plus utilisé.

Ils ont une puissance diurétique supérieure aux thiazides et permettent une correction plus rapide de la volémie. Il a également été montré que cette classe induisait une diminution de la pression veineuse centrale dans la décompensation cardiaque, et ce même avant l'augmentation de la diurèse.<sup>lxxvii</sup>

En cas de résistance, on peut leur associer un diurétique thiazidique :

- Il va induire une augmentation de la diurèse (moins puissante que les diurétiques de l'anse), de l'excrétion du sodium (natriurétique) et du potassium (kaliurétique).<sup>lxxviii</sup>
- Ils sont inactifs chez les insuffisants rénaux chroniques sévères.

## VI/ Les règles hygiéno-diététiques

Il est recommandé de prévenir les risques de dénutrition chez la personne âgée, en évitant les régimes multiples.

Il faut agir sur les facteurs de risque cardio-vasculaire (HTA, diabète) de façon adaptée selon l'âge, les capacités cognitives et le mode de vie.

Une perte de poids est recommandée en cas de surpoids.

Il faut par ailleurs supprimer le tabac si tabagisme, et l'alcool si alcoolisme.

On veillera à corriger le bilan lipidique.<sup>lxxix</sup>

Il est par ailleurs recommandé de pratiquer de l'exercice physique régulier.

Chez l'insuffisant cardiaque, dans la vie courante, un régime sans sel modéré de 4 à 5 g de NaCl (contre 6 à 8 g dans la population générale) est d'une importance majeure.

Le régime sans sel strict (de 1 à 2 g de NaCl) est lui uniquement indiqué en cas d'une insuffisance cardiaque aiguë lors de l'hospitalisation.<sup>lxxx</sup>

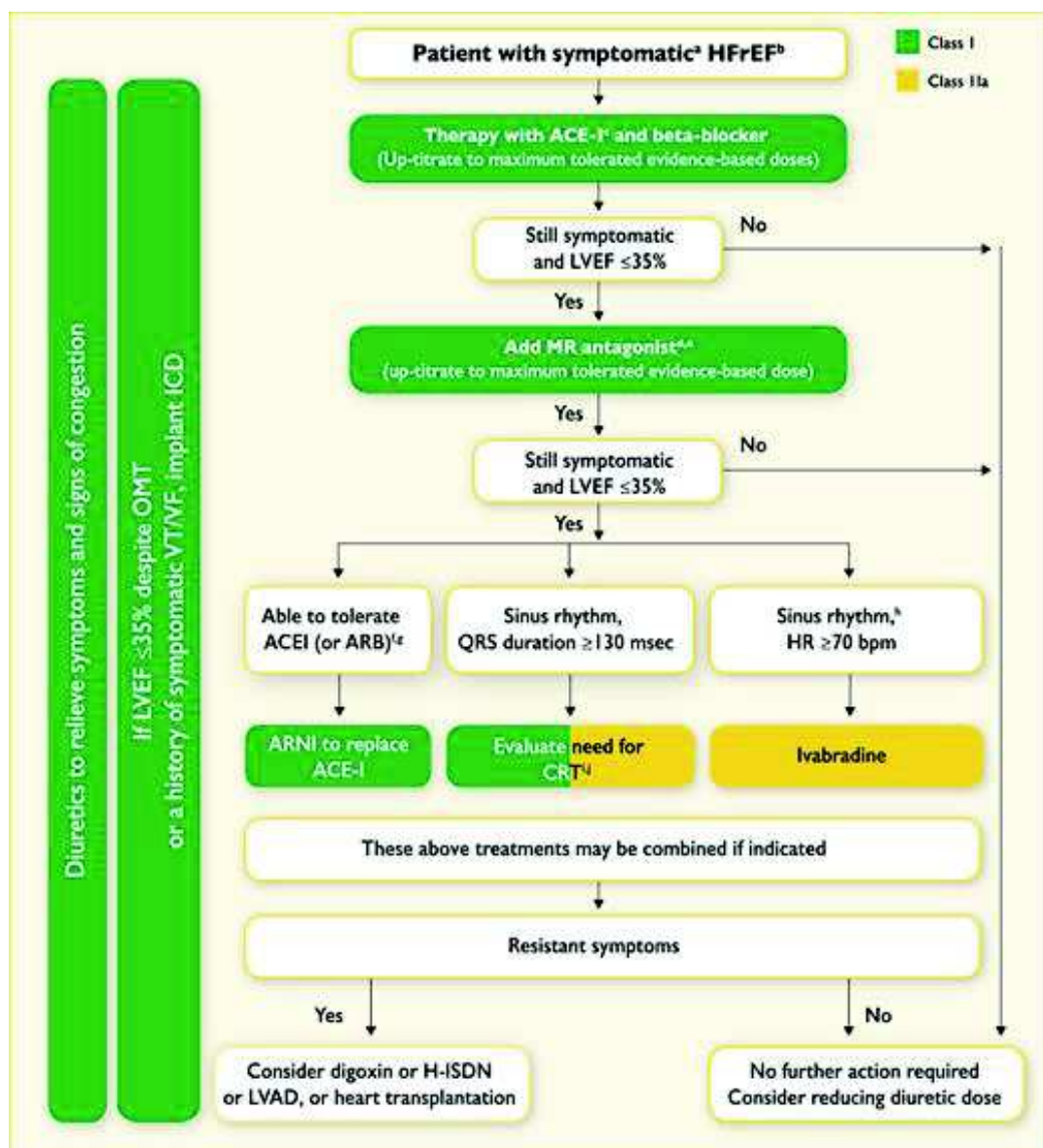
Pour cela il faut :

- Éviter l'eau gazeuse (plus particulièrement l'eau de Vichy). Seules les eaux de Perrier et de Salvetat sont autorisées.
- Éviter la charcuterie et le jambon.
- Éviter les aliments de conserve cuisinés.
- Éviter le pain, les biscottes et les gâteaux secs.
- Éviter les fromages sauf trois qui sont autorisés (Comté, Emmenthal, et chèvre frais)
- Éviter certains condiments : olives, moutarde, ketchup.
- Les poissons sont autorisés en dehors des anchois, du homard et du saumon fumé.

## 7/ L'optimisation thérapeutique

Les objectifs du traitement de l'insuffisance cardiaque sont : d'améliorer l'état clinique, la capacité fonctionnelle, la qualité de vie, de prévenir le risque d'hospitalisation et de diminuer la mortalité.

Il est désormais reconnu qu'un traitement diminuant le risque d'hospitalisation et améliorant les capacités fonctionnelles même s'il n'a pas d'impact sur la mortalité doit être utilisé.



Chez le patient HFrEF il est dans un premier temps recommandé de titrer s'ils sont bien tolérés un IEC (ou un ARAII en cas de contre-indication) et un bêta-bloquant jusqu'à la dose cible.

Puis, si le patient reste symptomatique ou que sa FEVG reste altérée il est recommandé de titrer un AMC jusqu'à la dose cible.

Si le patient reste encore symptomatique ou que sa fraction d'éjection reste altérée :

- S'il tolère les IEC ou les ARAII, il est recommandé de passer au Valsartan/Sacubitril.
- Si le rythme est sinusal avec QRS > 130msec il est recommandé d'effectuer une resynchronisation cardiaque.
- Si le rythme est sinusal et que le rythme cardiaque est supérieur à 70 bpm il est recommandé de titrer l'Ivabradine afin de rétablir une fréquence cardiaque dans la cible (60-70bpm).

Tableau des doses d'introduction et des doses cibles selon l'ESC :

	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
<b>ACE-I</b>		
Captopril <sup>a</sup>	6.25 <i>t.i.d.</i>	50 <i>t.i.d.</i>
Enalapril	2.5 <i>b.i.d.</i>	10-20 <i>b.i.d.</i>
Lisinopril <sup>b</sup>	2.5-5.0 <i>o.d.</i>	20-35 <i>o.d.</i>
Ramipril	2.5 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
Trandolapril <sup>a</sup>	0.5 <i>o.d.</i>	4 <i>o.d.</i>
<b>Beta-blockers</b>		
Bisoprolol	1.25 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
Carvedilol	3.125 <i>b.i.d.</i>	25 <i>b.i.d.</i> <sup>d</sup>
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5-25 <i>o.d.</i>	200 <i>o.d.</i>
Nebivolol <sup>f</sup>	1.25 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
<b>ARBs</b>		
Candesartan	4-8 <i>o.d.</i>	32 <i>o.d.</i>
Valsartan	40 <i>b.i.d.</i>	160 <i>b.i.d.</i>
Losartan <sup>b,c</sup>	50 <i>o.d.</i>	150 <i>o.d.</i>
<b>MRA</b> s		
Eplerenone	25 <i>o.d.</i>	50 <i>o.d.</i>
Spirolactone	25 <i>o.d.</i>	50 <i>o.d.</i>
<b>ARNI</b>		
Sacubitril/valsartan	49/51 <i>b.i.d.</i>	97/103 <i>b.i.d.</i>
<b>If-channel blocker</b>		
Ivabradine	5 <i>b.i.d.</i>	7.5 <i>b.i.d.</i>

L'objectif de l'optimisation thérapeutique est de faire en sorte que le patient reçoive les traitements les plus adaptés à sa pathologie, au dosage adapté et ce en tenant compte d'éventuelles contre-indications à l'introduction d'un traitement ou à son utilisation au dosage recommandé.

Dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée on optimise les traitements au cas par cas en visant la dose maximale tolérée, ainsi il faut surveiller la tolérance :

#### Hémodynamique :

En cas d'hypotension : S'il n'y a aucun signe congestif il faut d'abord réduire la dose diurétique. Les bêta-bloquants, les IEC/ARAII/ARNI et les AMC sont hypotenseurs l'hypotension va donc être un paramètre de tolérance majeur dans la titration de ces traitements.

#### Rythmique :

En cas de bradycardie inférieure à 50 battements par minute : il est recommandé de réévaluer les autres médicaments ralentissant le rythme cardiaque : digoxine, amiodarone, ivabradine. En cas de persistance de la bradycardie, réaliser un ECG et réduire ou arrêter les bêta-bloquants.

#### Rénale et ionique :

En cas de dégradation du débit de filtration glomérulaire ou de hausse de la kaliémie : surveiller le dosage des traitements agissant sur le système rénine angiotensine aldostérone.

En cas d'augmentation des signes de congestion : il faut augmenter la dose de diurétique et, si nécessaire, réduire la dose bêta-bloquant.<sup>lxxxiii</sup>

## 8/ Le score qualify

Le score qualify a été inspiré de l'étude qualify datant de 2016. Cette enquête observationnelle longitudinale prospective a étudié la prise en charge médicamenteuse de 7092 patients insuffisants cardiaques au travers d'un score.

Dans ce score la notion d'« observance » ne concerne que le respect des recommandations par le prescripteur.

Le but de cette étude était d'observer l'adhésion des médecins aux recommandations internationales concernant l'insuffisance cardiaque congestive, les variations géographiques et d'identifier de potentielles lacunes et leurs explications.

Ce score d'observance est un rapport entre les traitements réellement prescrits et les traitements qui auraient dû être théoriquement prescrits.

Ce Score était constitué de 5 catégories en fonction des classes médicamenteuses (Bêta-bloquants, IEC, ARAII, AMC et Ivabradine).

Nous avons fait le choix de regrouper en une seule catégorie les IEC et les ARAII en y incluant le Valsartan/Sacubitril. Ces trois catégories n'en forment en réalité qu'une seule puisqu'elles ne peuvent être associées et qu'elles agissent sur le même système (rénine-angiotensine-aldostérone).

Le score a été élaboré de telle façon à ce que pour chaque catégorie si le traitement est indiqué un point soit attribué si le traitement est mis en place au dosage optimal ou si une contre-indication existe. Aucun point dans le cas contraire.



Il est à noter qu'un point est attribué d'office à une famille de traitements si celle-ci n'est pas indiquée et ce en l'absence de traitement. (Ce point est primordial à la compréhension des scores notamment pour l'Ivabradine qui n'est indiqué qu'en fin de titration).

La somme de ces points amenant à un score total allant de 0 à 4.

# Matériel et méthodes

## 1/ Population étudiée

La population étudiée a été incluse de janvier 2018 à avril 2020. Au cours de cette période tous les patients venant en consultation ou étant hospitalisés en cardiologie au CHU de Rouen et répondant aux critères d'inclusion étaient inclus.

## 2/ Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- Patients âgés d'au moins 18 ans et bénéficiant d'un régime d'assurance maladie
- Antécédent d'insuffisance cardiaque symptomatique
- FEVG <40% lors de la dernière échographie (< 2 ans).
- Compte rendu d'hospitalisation ou de consultation complet permettant d'inclure tous les paramètres (FEVG, NYHA, clairance à la créatinine, tension artérielle, fréquence cardiaque, contre-indications, traitements et dosages).

## 3/ Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient :

- Maladie cardiovasculaire confondante : Amylose, hypertension artérielle pulmonaire.
- Décès lors de l'hospitalisation
- Patient mineur (Service adulte)

#### 4/ Données recueillies

Les données démographiques recueillies étaient l'âge, le sexe, le type de cardiopathie.

Les facteurs de risques cardiovasculaires recueillis étaient : le tabac, l'éthylisme chronique non sevré, l'hypercholestérolémie, le diabète, le surpoids (score d'IMC > 25), l'insuffisance rénale chronique et l'hérédité vasculaire.

Des données fonctionnelles avec le score NYHA.

Des données électrocardiographiques : la fréquence cardiaque et les éventuels troubles du rythme.

La pression artérielle diastolique et systolique.

Des données échographiques avec la dernière fraction d'éjection ventriculaire gauche relevée.

Des données biologiques avec la clairance de la créatinine et le contrôle d'éventuelles hyperkaliémies.

## 5/ Schéma de l'étude

Deux groupes ont été définis, un groupe consultation et un groupe hospitalisation.

Le groupe consultation constitué de patients insuffisants cardiaques chroniques venant en consultation ou en hôpital de jour.

Pour ce groupe, les dossiers de tous les patients venant consulter en cardiologie étaient étudiées la semaine précédant leur rendez-vous.

Pour ceux répondant aux critères, une fiche était élaborée et mise au dossier numérique du patient. L'objectif initial étant d'apporter un outil d'aide au prescripteur qui pouvait facilement s'y référer. Cette fiche comportait les données évoquées précédemment ainsi que le score NYHA détaillé et justifié ainsi que des recommandations pour la consultation.

La semaine suivante, une seconde fiche était élaborée avec les mêmes données mises à jour en fonction des données recueillies et de l'évolution de la prescription.

On ne suit donc pas une titration complète mais une intervention précise.

Le second groupe est constitué de patients hospitalisés pour IC. Les hospitalisations ayant été programmées ou faites en urgence. Ce groupe a été réalisé en rétrospectif grâce au codage des hospitalisations, avec un but uniquement d'analyse et non d'aide à la prise en charge comme c'était le cas dans le premier groupe. Pour ce groupe deux fiches par séjour ont aussi été réalisées, l'une concernant la prise en charge en entrée d'hospitalisation la seconde fiche concernant la sortie d'hospitalisation.

L'analyse a porté sur chaque séjour, consultation ou hospitalisation des patients inclus.

Ainsi, les données d'un même patient ont pu être analysées plusieurs fois s'il s'était présenté à plusieurs reprises durant la période d'inclusion.

Le nombre total d'analyses réalisées est donc supérieur à l'effectif total de l'étude.

## 6/ Scores d'analyse

Pour analyser plus en détails les résultats nous avons décliné le score Qualify :

### I/ Un score prescrit/non prescrit

Il est voué à analyser si les points non attribués étaient dus à une absence de prescription ou une posologie insuffisante.

Pour ce score un point était attribué lorsque le traitement était prescrit, aucun point si le traitement ne l'était pas. Et ce sans tenir compte des dosages, des contre-indications et de l'absence d'indication.

### II/ Un score prescrit à 100% de la dose recommandée

N'étudiant que les traitements prescrits. Ce score donne un point si le traitement est prescrit à la dose recommandée (dose qui peut varier pour l'ivabradine).

Par rapport au score qualify cela permet de distinguer si les points qui sont accordés le sont suite à une titration maximale effective ou si les points sont dus à l'absence d'indication ou à la présence d'une contre-indication.

### III/ Un score prescrit à 50% ou plus de la dose recommandée

Ce score a pour but d'étudier si les traitements prescrits mais à dose non optimales sont proches de l'être ou si on reste sur des dosages très faibles.

Ce score se concentre lui aussi que sur les traitements prescrits. Un point est attribué lorsque le traitement est prescrit à 50% de la dose recommandée ou plus. Aucun point si le dosage est inférieur.

Point important pour l'interprétation des résultats : concernant les IEC et ARAII on accordait le point à la moitié du dosage cible bien qu'à terme il puisse être indiqué de poursuivre encore la titration vers l'Entresto.

# Résultats

## 1/ Caractéristiques des patients et comparaison des groupes

### I/ Effectifs des patients et groupes

Entre janvier 2018 et avril 2020, 297 patients différents ont été inclus dans le service de cardiologie du CHU de Rouen.

Parmi eux, 193 ont fait leur premier passage au cours d'une consultation et 104 au cours d'une hospitalisation.

Cela a donné lieu à l'analyse avant-après de 443 séjours, 243 consultations et 200 hospitalisations.

## 2/ Analyse globale

### I/ Caractéristiques cliniques des patients

Tableau 1. Caractéristiques cliniques des patients

	N = 297 <sup>1</sup>
<b>Facteurs de risque</b>	
Tabagisme	174 (59%)
Hypertension artérielle	159 (54%)
Hypercholestérolémie	169 (57%)
Diabète	86 (29%)
Surpoids (IMC > 25 kg/m <sup>2</sup> )	149 (50%)
Hérédité vasculaire	52 (18%)
<b>Comorbidités</b>	
Ethylisme chronique	35 (12%)
Insuffisance rénale chronique	97 (33%)
<b>Données démographiques</b>	
Age	67 (58, 75)
Genre	
Femme	73 (25%)
Homme	224 (75%)
<b>Type de cardiopathie</b>	
Cardiopathie ischémique	119 (45%)
Cardiomyopathie dilatée	115 (44%)
Cardiopathie valvulaire	26 (9.8%)
Cardiopathie hypertensive	2 (0.8%)
Cardiopathie rythmique	2 (0.8%)
<b>Type de séjour</b>	
Consultation	193 (65%)
Hospitalisation	104 (35%)
<b>Electrocardiogramme</b>	
Fibrillation atriale	107 (36%)
Fréquence cardiaque, bpm	79 (68, 94)
<b>Examen clinique</b>	
Pression artérielle systolique, mmHg	122 (110, 135)
Pression artérielle diastolique, mmHg	70 (63, 80)



	N = 297 <sup>1</sup>
<b>Echographie</b>	
FEVG %	30 (25, 35)
<b>Biologie</b>	
Clairance rénale (Cockroft & Gault), L./min	70 (52, 90)
<b>Classe fonctionnelle NYHA</b>	
1	51 (17%)
2	96 (32%)
3	121 (41%)
4	29 (9.8%)

Le tableau 1 présente les caractéristiques cliniques de l'ensemble des patients lors de leur inclusion dans notre étude.

Le type de séjour correspond à celui au cours duquel les patients ont été inclus.

Il est à noter que certains de ces patients feront l'objet de plusieurs scores quand d'autres ne seront vus qu'une seule fois.

L'intérêt de ce tableau est d'étudier notre population sans être biaisé par un patient vu à plusieurs reprises.

On note que 75% des patients inclus sont des hommes, l'âge moyen est de 67 ans avec un premier quartile à seulement 58 ans.

Certains facteurs de risques étaient souvent rapportés comme le tabagisme (59%), l'hypercholestérolémie (57%), l'hypertension artérielle (54%), le surpoids (50%), le diabète (29%) et une hérédité vasculaire (18%). 33% des patients étaient insuffisants rénaux chroniques, 12% éthyliques chroniques et 36% étaient en FA.

La fréquence cardiaque moyenne était de 79 battements par minute et la tension artérielle de 122/77 mmHg.

La FEVG moyenne était de 30%. Et le rapport entre les différences classes de NYHA était (17/32/41/9,8).

## II/ Comparaison des deux groupes avant intervention médicale

Tableau 2 : Comparaison des groupes consultation et hospitalisation avant intervention médicale

	Consultation, N = 243 <sup>1</sup>	Hospitalisation, N = 200 <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
Tabagisme	154 (63%)	118 (59%)	0.4
Ethylisme chronique	38 (16%)	17 (8.5%)	0.034
Hypertension artérielle	116 (48%)	135 (68%)	<0.001
Hypercholestérolémie	134 (55%)	127 (64%)	0.093
Diabète	53 (22%)	74 (37%)	<0.001
Surpoids (IMC > 25 kg/m <sup>2</sup> )	109 (45%)	120 (60%)	0.002
Insuffisance rénale chronique	81 (34%)	78 (39%)	0.3
Fibrillation atriale	78 (32%)	86 (43%)	0.023
Hérédité vasculaire	34 (14%)	42 (21%)	0.065
Age	64 (55, 71)	70 (60, 77)	<0.001
Genre			>0.9
Femme	58 (24%)	47 (24%)	
Homme	185 (76%)	153 (76%)	
Type de cardiopathie			0.5
Cardiopathie ischémique	101 (44%)	90 (51%)	
Cardiomyopathie dilatée	102 (45%)	65 (37%)	
Cardiopathie valvulaire	22 (9.6%)	20 (11%)	
Cardiopathie hypertensive	3 (1.3%)	1 (0.6%)	
Cardiopathie rythmique	1 (0.4%)	1 (0.6%)	
Fréquence cardiaque, bpm	75 (65, 90)	80 (70, 100)	0.008
Pression artérielle systolique, mmHg	125 (110, 139)	122 (110, 137)	0.6
Pression artérielle diastolique, mmHg	70 (61, 80)	72 (64, 82)	0.10

	Consultation, N = 243 <sup>1</sup>	Hospitalisation, N = 200 <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
FEVG, %	30 (25, 35)	30 (25, 35)	0.3
Clairance rénale (Cockcroft & Gault), L/min	73 (55, 93)	68 (48, 85)	0.019
Classe fonctionnelle NYHA			<0.001
1	50 (21%)	11 (5.5%)	
2	112 (46%)	41 (20%)	
3	71 (29%)	114 (57%)	
4	10 (4.1%)	34 (17%)	
Bêta-bloquant à dose optimale	136 (56%)	80 (40%)	0.001
AMC à dose optimale	94 (39%)	60 (30%)	0.070
IEC/ARA2/ARNi à dose optimale	78 (32%)	50 (25%)	0.12
Ivabradine à dose optimale	196 (81%)	136 (68%)	0.003
Score QUALIFY			<0.001
0	9 (3.7%)	27 (14%)	
1	70 (29%)	72 (36%)	
2	82 (34%)	63 (32%)	
3	57 (23%)	25 (12%)	
4	25 (10%)	13 (6.5%)	
Bêta-bloquant prescrit	233 (96%)	141 (70%)	<0.001
AMC prescrit	172 (71%)	78 (39%)	<0.001
IEC/ARA2/ARNi prescrit	221 (91%)	123 (62%)	<0.001
Ivabradine prescrit	35 (14%)	11 (5.5%)	0.004
Nombre de traitements prescrits			<0.001
0	0 (0%)	43 (22%)	
1	16 (6.6%)	36 (18%)	
2	60 (25%)	51 (26%)	
3	141 (58%)	66 (33%)	
4	26 (11%)	4 (2.0%)	
Bêta-bloquant prescrit et à > 50% de la dose cible	196 (84%)	110 (78%)	0.2
AMC prescrit et à > 50% de la dose cible	161 (94%)	71 (91%)	0.6
IEC/ARA2/ARNi prescrit et à > 50% de la dose cible	152 (68%)	82 (66%)	0.7
Ivabradine prescrit et à > 50% de la dose cible	34 (100%)	9 (100%)	
Bêta-bloquant prescrit et à dose maximale	128 (55%)	70 (49%)	0.4
AMC prescrit et à dose maximale	66 (38%)	34 (44%)	0.5
IEC/ARA2/ARNi prescrit et à dose maximale	68 (31%)	34 (27%)	0.6
Ivabradine prescrit et à dose maximale	30 (88%)	9 (100%)	0.6

<sup>1</sup>Statistics presented: n (%); median (IQR)

<sup>2</sup>Statistical tests performed: chi-square test of independence; Wilcoxon rank-sum test; Fisher's exact test

Dans le tableau 2 on compare le groupe consultation et le groupe hospitalisation.

Les valeurs correspondent aux valeurs avant l'intervention du cardiologue.

Contrairement au tableau 1 ici tous les scores sont pris en compte et donc un même patient peut compter à plusieurs reprises et dans les deux groupes.

**L'âge moyen du groupe consultation est significativement plus jeune avec 6 ans d'écart (64ans vs 70ans).**

En revanche la répartition homme/femme est exactement la même dans les deux groupes.

Parmi les facteurs de risques, on voit que **les patients hospitalisés sont significativement plus hypertendus (+20 points), plus diabétiques (+15 points), plus en surpoids (+15 points) et plus touchés par la FA (+11points).**

En revanche aucun écart significatif n'est relevé concernant l'hypercholestérolémie, l'insuffisance rénale chronique et l'hérédité vasculaire même si ces facteurs de risques sont toujours plus représentés dans le groupe hospitalisation.

Dans les comorbidités il est à noter que **le groupe consultation compte en proportion le double d'éthyliques chroniques.** Aucun écart significatif n'a été relevé entre les deux groupes concernant le tabagisme.

Il n'y a pas de différence significative dans la répartition des cardiopathies causales.

Concernant l'état des patients la fréquence cardiaque et la tension artérielle sont significativement plus élevées dans le groupe hospitalisation, contrairement à la clairance de la créatinine qui y est plus basse.

Le score fonctionnel NYHA est très significativement différent avec 4 fois plus de patients NYHA 1 dans le groupe consultation et 4 fois plus de NYHA 4 dans le groupe hospitalisation. 74% des hospitalisés entrent avec un score NYHA de 3 ou 4 contre seulement 33% des consultations.

En revanche à l'imagerie la répartition pour les FEVG est exactement la même dans les deux groupes.

Concernant les scores :

On a un écart significatif entre les deux groupes avec **50% des patients entrant en hospitalisation avec un qualify inférieur ou égal à 1 contre 32,7% des patients entrant en consultation.**

Si on regarde par familles de traitements **l'écart est significatif pour les bêta-bloquants (+16 points) et pour l'Ivabradine (+13 points)** et toutes les familles sont mieux titrées dans le groupe consultation.

**Les 4 familles de traitements sont significativement plus prescrites chez les patients en consultation** (96% contre 70% pour les bêta-bloquants, 91% contre 62% pour les IEC, 71% contre 39% pour les AMC et 14% contre 5,5% pour l'Ivabradine).

En revanche **lorsque les traitements sont prescrits la posologie n'est pas significativement meilleure.**

### 3/ Analyse en sous-groupes

#### I/ Sous groupe consultation

Tableau 3 : Comparaison avant-après intervention médicale au sein du sous groupe consultation

	avant, N = 243 <sup>1</sup>	après, N = 243 <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
Tabagisme	154 (63%)	154 (63%)	>0.9
Ethylisme chronique	38 (16%)	38 (16%)	>0.9
Hypertension artérielle	116 (48%)	116 (48%)	>0.9
Hypercholestérolémie	134 (55%)	134 (55%)	>0.9
Diabète	53 (22%)	53 (22%)	>0.9
Surpoids (IMC > 25 kg/m <sup>2</sup> )	109 (45%)	109 (45%)	>0.9
Insuffisance rénale chronique	81 (34%)	81 (34%)	>0.9
Fibrillation atriale	78 (32%)	78 (32%)	>0.9
Hérédité vasculaire	34 (14%)	34 (14%)	>0.9
Age	64 (55, 71)	64 (55, 71)	>0.9
Genre			>0.9
Femme	58 (24%)	58 (24%)	
Homme	185 (76%)	185 (76%)	
Type de cardiopathie			>0.9
Cardiopathie ischémique	101 (44%)	101 (44%)	
Cardiomyopathie dilatée	102 (45%)	102 (45%)	
Cardiopathie valvulaire	22 (9.6%)	22 (9.6%)	
Cardiopathie hypertensive	3 (1.3%)	3 (1.3%)	
Cardiopathie rythmique	1 (0.4%)	1 (0.4%)	
Type de séjour			>0.9
Consultation	243 (100%)	243 (100%)	
Hospitalisation	0 (0%)	0 (0%)	
Fréquence cardiaque, bpm	75 (65, 90)	70 (63, 85)	0.025
Pression artérielle systolique, mmHg	125 (110, 139)	125 (110, 138)	>0.9
Pression artérielle diastolique, mmHg	70 (61, 80)	70 (60, 80)	0.3
FEVG, %	30 (25, 35)	30 (25, 37)	0.022
Clairance rénale (Cockroft & Gault), L/min	73 (55, 93)	72 (53, 92)	>0.9
Classe fonctionnelle NYHA			0.5
1	50 (21%)	56 (23%)	
2	112 (46%)	117 (48%)	
3	71 (29%)	65 (27%)	
4	10 (4.1%)	5 (2.1%)	
Bêta-bloquant à dose optimale	136 (56%)	164 (67%)	0.012

	avant, N = 243 <sup>1</sup>	après, N = 243 <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
AMC à dose optimale	94 (39%)	105 (43%)	0.4
IEC/ARA2/ARNi à dose optimale	78 (32%)	104 (43%)	0.019
Ivabradine à dose optimale	196 (81%)	200 (82%)	0.7
Score QUALIFY			0.027
0	9 (3.7%)	10 (4.1%)	
1	70 (29%)	45 (19%)	
2	82 (34%)	79 (33%)	
3	57 (23%)	66 (27%)	
4	25 (10%)	43 (18%)	
Bêta-bloquant prescrit	233 (96%)	235 (97%)	0.8
AMC prescrit	172 (71%)	179 (74%)	0.5
IEC/ARA2/ARNi prescrit	221 (91%)	228 (94%)	0.3
Ivabradine prescrit	35 (14%)	36 (15%)	>0.9
Nombre de traitements prescrits			0.7
1	16 (6.6%)	12 (4.9%)	
2	60 (25%)	52 (21%)	
3	141 (58%)	151 (62%)	
4	26 (11%)	28 (12%)	
Bêta-bloquant prescrit et à > 50% de la dose cible	196 (84%)	215 (91%)	0.022
AMC prescrit et à > 50% de la dose cible	161 (94%)	163 (91%)	0.5
IEC/ARA2/ARNi prescrit et à > 50% de la dose cible	152 (68%)	173 (76%)	0.10
Ivabradine prescrit et à > 50% de la dose cible	34 (100%)	33 (100%)	
Bêta-bloquant prescrit et à dose maximale	128 (55%)	156 (66%)	0.015
AMC prescrit et à dose maximale	66 (38%)	72 (40%)	0.8
IEC/ARA2/ARNi prescrit et à dose maximale	68 (31%)	92 (41%)	0.040
Ivabradine prescrit et à dose maximale	30 (88%)	32 (97%)	0.4

<sup>1</sup>Statistics presented: n (%); median (IQR)

<sup>2</sup>Statistical tests performed: chi-square test of independence; Wilcoxon rank-sum test; Fisher's exact test

Il est très important de noter qu'ici :

- La notion de pré correspond à l'état et à la prise en charge lors du dernier passage du patient à l'hôpital.
- La notion de post correspond quant à elle à l'état du patient lors de la consultation et aux traitements prescrits lors de cette consultation.

On observe une baisse significative du rythme cardiaque en revanche la tension artérielle ne varie pas.

Il n'y a pas de variation significative ni en termes de FEVG ni de NYHA mais la fonction rénale s'améliore de façon significative (il est intéressant de voir que **malgré la titration de traitements pouvant dégrader la fonction rénale celle-ci ne se dégrade pas**).

**En termes de score qualify on a une amélioration significative** avec notamment -10 points dans le score 1 et +8 points dans le score 4.

**L'amélioration du score qualify se fait principalement sur les bêta-bloquants et sur les IEC/ARAII/ARNI.** Au cours de la consultation étudiée 11% des patients voient leur prise en charge devenir optimale concernant ces deux familles contre 4% pour les AMC et seulement 1% pour l'Ivabradine.

En revanche on constate qu'**après la consultation, seuls 43% des patients ont la dose optimale pour les IEC/ARAII/ARNI et les AMC.**

Pour l'Ivabradine l'évolution au cours de la consultation est de 1% mais dans 81% des cas le score est déjà attribué à cette famille avant la consultation.

**En termes de traitements prescrits toutes les familles de traitements progressent au cours des consultations mais aucune de façon significative.**

Concernant le fait d'être à au moins 50% de la dose cible la seule augmentation significative se fait pour les bêta-bloquants où on arrive à 91% des patients traités qui ont au moins 50% de la dose cible, contre 84% avant.



Par ailleurs **quand les traitements sont prescrits, pour toutes les familles ils le sont en très grande majorité à 50% ou plus de la dose cible.**

Ainsi lorsque le traitement est prescrit il l'est à 50% ou plus de la dose cible chez 100% des patients sous Ivabradine, 91% pour les bêta-bloquants et les AMC et 76% pour les IEC/ARAII.

Si l'on s'intéresse aux patients traités à dose maximale parmi ceux traités on voit la même progression que pour le score qualify avec les bêtabloquants et les IEC/ARAII qui augmentent de façon significative.

En comparaison avec ceux à 50% ou plus de la dose cible on constate de grands écarts. Ainsi **si 91% des patients traités par AMC le sont à au moins 50% de la dose cible, seuls 40% le sont à la dose cible.**

Il en est de même **pour les IEC/ARAII où 76% des patients ont au moins la moitié de la dose cible mais où seuls 41% sont à la dose optimale.**

**Pour les beta bloquants 66% sont à la dose cible pour 91% qui sont à plus de 50% de la dose recommandée.**

Concernant les traitements modifiés au cours d'une consultation on voit :

-un cas unique de down titration,

-que dans 37% des cas les patients ressortent sans modification de traitement

-que pratiquement la moitié (**49%**) **des consultations voient un seul traitement être modifié.**

-11% des consultations font l'objet de deux modifications en même temps

-2,9% des consultations ou trois traitements sont modifiés en même temps

Au total on a ainsi 63% des consultations qui ont permis de poursuivre l'optimisation du traitements et 10% des consultations où le patients venaient déjà avec une prise en charge optimale.

## II/ Sous-groupe hospitalisation

Tableau 4 : Comparaison avant-après intervention médicale au sein du sous-groupe hospitalisation

	avant, N = 200 <sup>1</sup>	après, N = 200 <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
Tabagisme	118 (59%)	118 (59%)	>0.9
Ethylisme chronique	17 (8.5%)	17 (8.5%)	>0.9
Hypertension artérielle	135 (68%)	135 (68%)	>0.9
Hypercholestérolémie	127 (64%)	127 (64%)	>0.9
Diabète	74 (37%)	74 (37%)	>0.9
Surpoids (IMC > 25 kg/m <sup>2</sup> )	120 (60%)	120 (60%)	>0.9
Insuffisance rénale chronique	78 (39%)	78 (39%)	>0.9
Fibrillation atriale	86 (43%)	86 (43%)	>0.9
Hérédité vasculaire	42 (21%)	42 (21%)	>0.9
Age	70 (60, 77)	70 (60, 77)	>0.9
Genre			>0.9
Femme	47 (24%)	47 (24%)	
Homme	153 (76%)	153 (76%)	
Type de cardiopathie			>0.9
Cardiopathie ischémique	90 (51%)	90 (51%)	
Cardiomyopathie dilatée	65 (37%)	65 (37%)	
Cardiopathie valvulaire	20 (11%)	20 (11%)	
Cardiopathie hypertensive	1 (0.6%)	1 (0.6%)	
Cardiopathie rythmique	1 (0.6%)	1 (0.6%)	
Type de séjour			>0.9
Consultation	0 (0%)	0 (0%)	
Hospitalisation	200 (100%)	200 (100%)	
Fréquence cardiaque, bpm	80 (70, 100)	80 (70, 100)	>0.9
Pression artérielle systolique, mmHg	122 (110, 137)	122 (110, 137)	>0.9
Pression artérielle diastolique, mmHg	72 (64, 82)	72 (64, 82)	>0.9
FEVG, %	30 (25, 35)	30 (25, 35)	>0.9
Clairance rénale (Cockroft & Gault), L/min	68 (48, 85)	68 (48, 85)	>0.9
Classe fonctionnelle NYHA			>0.9
1	11 (5.5%)	11 (5.5%)	
2	41 (20%)	41 (20%)	
3	114 (57%)	114 (57%)	

	avant, N = 200 <sup>1</sup>	après, N = 200 <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
4	34 (17%)	34 (17%)	
Bêta-bloquant à dose optimale	80 (40%)	107 (54%)	0.009
AMC à dose optimale	60 (30%)	72 (36%)	0.2
IEC/ARA2/ARNi à dose optimale	50 (25%)	51 (26%)	>0.9
Ivabradine à dose optimale	136 (68%)	158 (79%)	0.017
Score QUALIFY			0.009
0	27 (14%)	8 (4.0%)	
1	72 (36%)	72 (36%)	
2	63 (32%)	65 (32%)	
3	25 (12%)	36 (18%)	
4	13 (6.5%)	19 (9.5%)	
Bêta-bloquant prescrit	141 (70%)	185 (92%)	<0.001
AMC prescrit	78 (39%)	109 (55%)	0.003
IEC/ARA2/ARNi prescrit	123 (62%)	166 (83%)	<0.001
Ivabradine prescrit	11 (5.5%)	13 (6.5%)	0.8
Nombre de traitements prescrits			<0.001
0	43 (22%)	3 (1.5%)	
1	36 (18%)	22 (11%)	
2	51 (26%)	79 (40%)	
3	66 (33%)	90 (45%)	
4	4 (2.0%)	6 (3.0%)	
Bêta-bloquant prescrit et à > 50% de la dose cible	110 (78%)	144 (78%)	>0.9
AMC prescrit et à > 50% de la dose cible	71 (91%)	98 (90%)	>0.9
IEC/ARA2/ARNi prescrit et à > 50% de la dose cible	82 (66%)	97 (58%)	0.2
Ivabradine prescrit et à > 50% de la dose cible	9 (100%)	9 (82%)	0.5
Bêta-bloquant prescrit et à dose maximale	70 (49%)	97 (53%)	0.5
AMC prescrit et à dose maximale	34 (44%)	38 (35%)	0.3
IEC/ARA2/ARNi prescrit et à dose maximale	34 (27%)	34 (21%)	0.2
Ivabradine prescrit et à dose maximale	9 (100%)	7 (64%)	0.094

<sup>1</sup>Statistics presented: n (%); median (IQR)

<sup>2</sup>Statistical tests performed: chi-square test of independence; Wilcoxon rank-sum test; Fisher's exact test

On ne trouve aucune différence significative entre l'entrée et la sortie en termes de FEVG, de NYHA, de fréquence cardiaque et de tension artérielle.

Concernant le score qualify on voit que **la moitié des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque ont un score qualify de 0 ou de 1 contre 18,5% avec des scores de 3 ou 4.**

L'augmentation des scores est significative entre l'entrée et la sortie.

Ainsi on passe de **40 à 54% des patients qui passent à un dosage optimal de beta bloquant,** et un passage **de 68 à 79% de patients qui passent à dosage optimal d'ivabradine.**

**Les deux autres familles de traitements ne voient pas leur score qualify progresser significativement au cours d'une hospitalisation.**

Quand on regarde si les traitements sont prescrits on voit des différences significatives avec un passage de **40% de patients avec aucun ou un seul traitement prescrit en entrée contre 12,5% en sortie.**

**Le nombre de patients à 3 traitements prescrits passe lui de 33 à 45%.**

**Concernant le fait d'être prescrit en dehors de l'Ivabradine toutes les familles augmentent de façon significative.**

Ainsi en termes de prescrit/non prescrit on passe :

- De 70 à 92% des patients traités par un beta bloquant,
- De 62 à 83% pour les IEC/ARAII/ARNI
- De 39 à 55% pour les AMC.

Quand on regarde si les patients ont 50% ou plus de la dose maximale, ou si ils sont à la dose maximale on voit que **le nombre de patients à ces doses augmente** mais que **le pourcentage baisse**.

Ceci s'explique car on parle ici du pourcentage de patients à ces dosages parmi ceux chez qui le traitement est prescrit.

Or le nombre de patients pour lequel le traitement est prescrit augmente du fait du nombre d'instaurations de traitements au cours des hospitalisations.

Concernant les modifications de traitements au cours d'une hospitalisation :

- ici aussi on a un cas de down-titration
- 33% des patients chez qui aucune modification de traitement n'est effectuée
- 34% des patients chez qui un traitement est modifié
- 20% chez qui deux traitements à la fois sont modifiés
- 13% chez qui l'ont modifié 3 traitements à la fois
- 1 patient chez qui les 4 traitements ont été modifiés en même temps

Ainsi si 6,5% des patients entrent avec un score optimal, la majorité des hospitalisations (54%) se traduit par la modification d'une ou deux familles de traitements et 33% par aucune modification.

### III/ Comparaison de la titration effectuée selon le type de séjour

Tableau 5 : Comparaison des titrations des titrations selon le type de séjour

	Consultation, N = 243 <sup>1</sup>	Hospitalisation, N = 200 <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
Tabagisme	154 (63%)	118 (59%)	0.4
Ethylisme chronique	38 (16%)	17 (8.5%)	0.034
Hypertension artérielle	116 (48%)	135 (68%)	<0.001
Hypercholestérolémie	134 (55%)	127 (64%)	0.093
Diabète	53 (22%)	74 (37%)	<0.001
Surpoids (IMC > 25 kg/m <sup>2</sup> )	109 (45%)	120 (60%)	0.002
Insuffisance rénale chronique	81 (34%)	78 (39%)	0.3
Fibrillation atriale	78 (32%)	86 (43%)	0.023
Hérédité vasculaire	34 (14%)	42 (21%)	0.065
Age	64 (55, 71)	70 (60, 77)	<0.001
Genre			>0.9
Femme	58 (24%)	47 (24%)	
Homme	185 (76%)	153 (76%)	
Type de cardiopathie			0.5
Cardiopathie ischémique	101 (44%)	90 (51%)	
Cardiomyopathie dilatée	102 (45%)	65 (37%)	
Cardiopathie valvulaire	22 (9.6%)	20 (11%)	
Cardiopathie hypertensive	3 (1.3%)	1 (0.6%)	
Cardiopathie rythmique	1 (0.4%)	1 (0.6%)	
Fréquence cardiaque, bpm	70 (63, 85)	80 (70, 100)	<0.001
Pression artérielle systolique, mmHg	125 (110, 138)	122 (110, 137)	0.7
Pression artérielle diastolique, mmHg	70 (60, 80)	72 (64, 82)	0.011
FEVG, %	30 (25, 37)	30 (25, 35)	0.002
Clairance rénale (Cockcroft & Gault), L./min	72 (53, 92)	68 (48, 85)	0.024
Classe fonctionnelle NYHA			<0.001
1	56 (23%)	11 (5.5%)	
2	117 (48%)	41 (20%)	
3	65 (27%)	114 (57%)	
4	5 (2.1%)	34 (17%)	
Bêta-bloquant à dose optimale	164 (67%)	107 (54%)	0.004
AMC à dose optimale	105 (43%)	72 (36%)	0.15
IEC/ARA2/ARNi à dose optimale	104 (43%)	51 (26%)	<0.001
Ivabradine à dose optimale	200 (82%)	158 (79%)	0.4

	Consultation, N = 243 <sup>1</sup>	Hospitalisation, N = 200 <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
Score QUALIFY			<0.001
0	10 (4.1%)	8 (4.0%)	
1	45 (19%)	72 (36%)	
2	79 (33%)	65 (32%)	
3	66 (27%)	36 (18%)	
4	43 (18%)	19 (9.5%)	
Bêta-bloquant prescrit	235 (97%)	185 (92%)	0.077
AMC prescrit	179 (74%)	109 (55%)	<0.001
IEC/ARA2/ARNi prescrit	228 (94%)	166 (83%)	<0.001
Ivabradine prescrit	36 (15%)	13 (6.5%)	0.009
Nombre de traitements prescrits			<0.001
0	0 (0%)	3 (1.5%)	
1	12 (4.9%)	22 (11%)	
2	52 (21%)	79 (40%)	
3	151 (62%)	90 (45%)	
4	28 (12%)	6 (3.0%)	
Bêta-bloquant prescrit et à > 50% de la dose cible	215 (91%)	144 (78%)	<0.001
AMC prescrit et à > 50% de la dose cible	163 (91%)	98 (90%)	>0.9
IEC/ARA2/ARNi prescrit et à > 50% de la dose cible	173 (76%)	97 (58%)	<0.001
Ivabradine prescrit et à > 50% de la dose cible	33 (100%)	9 (82%)	0.058
Bêta-bloquant prescrit et à dose maximale	156 (66%)	97 (53%)	0.011
AMC prescrit et à dose maximale	72 (40%)	38 (35%)	0.5
IEC/ARA2/ARNi prescrit et à dose maximale	92 (41%)	34 (21%)	<0.001
Ivabradine prescrit et à dose maximale	32 (97%)	7 (64%)	0.010
Nombre de traitements modifiés pour la titration			<0.001
-1	1 (0.4%)	1 (0.5%)	
0	90 (37%)	65 (33%)	
1	118 (49%)	68 (34%)	
2	27 (11%)	39 (20%)	
3	7 (2.9%)	25 (13%)	
4	0 (0%)	1 (0.5%)	
Evolution du score QUALIFY			<0.001
-2	7 (2.9%)	0 (0%)	
-1	18 (7.4%)	8 (4.0%)	
0	138 (57%)	134 (67%)	



	Consultation, N = 243 <sup>1</sup>	Hospitalisation, N = 200 <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
1	58 (24%)	51 (26%)	
2	22 (9.1%)	3 (1.5%)	
3	0 (0%)	4 (2.0%)	
Evolution du nombre de traitements prescrits			
-2	1 (0.4%)	2 (1.0%)	
-1	12 (4.9%)	13 (6.5%)	
0	201 (83%)	110 (55%)	
1	28 (12%)	29 (14%)	
2	1 (0.4%)	33 (16%)	
3	0 (0%)	12 (6.0%)	
4	0 (0%)	1 (0.5%)	
Evolution du score QUALIFY			0.016
Diminution	25 (10%)	8 (4.0%)	
Pas de changement	138 (57%)	134 (67%)	
Amélioration	80 (33%)	58 (29%)	
Evolution du score QUALIFY			0.013
Diminution	25 (10%)	8 (4.0%)	
Amélioration	80 (33%)	58 (29%)	
Traitement non optimal et non titré	117 (48%)	122 (61%)	
Traitement déjà optimal	21 (8.6%)	12 (6.0%)	

<sup>1</sup>Statistics presented: n (%); median (IQR)

<sup>2</sup>Statistical tests performed: chi-square test of independence; Wilcoxon rank-sum test; Fisher's exact test

On parle ici de la situation des patients en sortie d'hospitalisation et après la consultation étudiée et non en fin de titration.

Concernant les scores qualify, les scores 0 très rares (4%) sont aussi présents dans les deux groupes, toutefois **on a 17 points d'écart concernant les scores 1 et deux fois plus de patients parfaitement titrés dans le groupe consultations que dans le groupe hospitalisations.**

Au cours d'une consultation **le score qualify s'améliore dans 33,1% des cas et dans 29,5% des hospitalisations.**

Ces écarts s'observent de façon significative uniquement dans les deux familles qui sont titrés de façon significative au cours d'une consultation à savoir les bêta-bloquants et les IEC/ARAII.

En termes de points qualifié l'écart entre les deux groupes passe :

- De 16 points d'écart à 13 points pour les bêta-bloquants
- De 9 points d'écart à 7 points pour les AMC
- **De 7 points d'écart à 17 points pour les IEC/ARAII**
- **De 13 points d'écart à 3 points pour l'Ivabradine**

Il ressort globalement que l'écart tend à se réduire à l'exception très significative des IEC.

Concernant le nombre de traitements prescrits il reste significativement différent avec notamment **73% des patients sortant de consultation avec 3 ou 4 traitements prescrits contre seulement 48% de ceux sortant d'hospitalisation**. Cependant ces valeurs en entrée étaient respectivement de 69% et 35%, l'écart tend donc à se réduire.

De plus on voit que **dans 83% des consultations le nombre de traitements prescrits reste le même**. Seul 1 patients à deux traitements introduits en même temps au cours d'une consultation et aucun n'en a davantage.

En hospitalisation les chiffres sont plus importants avec 22% qui ont deux traitements ou plus d'introduits. Ceci s'expliquant par le nombre élevé d'hospitalisations pour découvertes d'insuffisance cardiaque.

Cependant **55% des hospitalisations aboutissent à aucune modification du nombre de traitements prescrits**.

Si l'on regarde par familles de médicaments l'écart de taux de prescription, il passe :

- Pour les bêta-bloquants **de 16 points d'écart** (96% en consultation contre 70% en hospitalisation) **à 5 points d'écart** (97% en consultation contre 92% en hospitalisation).
- Pour les AMC de 32 points d'écart à 9 points d'écart (**3 points de progression en consultation contre 16 points en hospitalisation**).
- Pour les IEC/ARAII de 29 points à 11 points d'écart (**3 points de progression contre 21 points de progression en hospitalisation**).
- Pour l'ivabradine l'écart reste le même avec 1 point de progression dans les deux familles (mais un niveau de prescription de départ 3 fois supérieur dans le groupe consultation).

Si on fait une analyse par famille des dosages grâce aux scores supérieur ou égale à 50% de la dose cible et 100% de la dose :

- Pour les bêta-bloquants : l'écart est significatif entre les deux groupes pour les deux scores. Ainsi 91% des patients traités par bêta-bloquants dans le groupe consultation le sont à au moins 50% contre 78% dans le groupe hospitalisation. Dans 66% des cas il l'est à la dose cible dans le groupe consultation contre 53% dans le groupe hospitalisation (à noter qu'en valeur on passe de 70 à 97 patients à dose optimale de bêta bloquants dans le groupe hospitalisation).
- Pour les AMC la différence entre les deux groupes se fait sur le critère prescrit ou non, ainsi on ne note pas de différence significative en termes de pourcentages malgré des effectifs très différents. On a 163 patients à au moins 50% de la dose cible en consultation contre 98 en hospitalisation mais en proportion de ceux chez qui ils sont prescrits cela correspond à 91% contre 90%. Pour le score à 100% on est à 40% des patients chez qui ils sont prescrits pour le groupe consultation contre 35% pour les

hospitalisations, ce qui n'est pas significatif. Mais en valeur cela représente 72 patients contre 38.

- Pour les IEC/ARAII les deux scores sont significativement différents. Lorsqu'ils sont prescrits ils le sont à au moins 50% chez 76% du groupe consultation contre 58% du groupe hospitalisation. **L'écart concernant les patients à dose optimale est majeur avec 41% des patients traités par IEC/ARAII dans le groupe consultation qui le sont de façon optimale contre 21% dans le groupe hospitalisation.** Avec en effectifs 92 patients contre 34, on notera que même dans le groupe consultation et donc des patients chroniques (et ce en excluant les patients non traités par IEC/ARAII) on n'arrive pas à une majorité **de** patients traités de façon optimale.
- Pour l'Ivabradine la situation est particulière avec **32 patients traités à au moins 50% de la dose cible dans le groupe consultation contre 9 dans le groupe hospitalisation mais en proportion une différence non significative** (100% contre 82%). Concernant le deuxième score 32 patients dans le groupe consultation (97%) le sont à dose optimale contre 7 (64%) dans le groupe hospitalisation, ce qui est significativement différent.

Un point intéressant à étudier est la différence entre les patients traités à au moins 50% de la dose cible et ceux à la dose cible :

- Pour les bêta-bloquants **dans le groupe consultation on voit que l'on a 91% de patients à au moins la moitié contre 66% à la dose cible.** Pour le groupe hospitalisation 78% sont à la moitié de la dose cible contre 53% à la dose cible.

- Pour les AMC l'écart est plus important encore avec  **dans le groupe consultation 91% des patients traités qui le sont à au moins la moitié de la dose pour seulement 40% à la dose cible**. Pour les patients en hospitalisation l'écart est encore plus grand avec **90% des patients traités qui le sont à au moins la moitié de la dose cible pour 35% qui sont à la dose cible**.
- Les IEC/ARAII la proportion de patients à au moins la moitié de la dose cible est plus faible que dans les autres familles de traitements. Ainsi  **parmi les patients sous IEC/ARA 76% sortent de consultation avec au moins la moitié de la dose cible et 41% en sortent avec la dose cible**. Pour les patients vus en hospitalisation 58% sortent avec au moins la moitié de la dose cible et seuls 21% sont à la dose cible. Ce qui est remarquable dans cette famille c'est qu'en parallèle de ces valeurs plus basses que pour les autres familles le niveau de prescription est élevé avec 94% des patients vus en consultation et 83% des patients sortant d'hospitalisation qui sont sous IEC/ARAII (seuls les bêta-bloquants font mieux). De plus on a vu dans le groupe consultation que l'augmentation des scores qualify se faisait principalement sur les IEC/ARAII et les bêta-bloquants. Dans le groupe hospitalisation les IEC/ARAII étaient avec les bêta-bloquants les traitements les plus introduits.
- Pour l'Ivabradine traitement le moins prescrit en effectifs on a dans le groupe consultation une particularité avec tous les patients traités qui le sont à au moins la moitié de la cible et 97% à la dose cible. Pour les hospitalisations 82% des patients le sont à au moins la moitié de la dose cible et 64% à la dose cible. En effectif l'écart est plus grand avec 32 patients à la dose cible dans le groupe consultation contre 7 pour le groupe hospitalisation. A l'opposé des IEC/ARAII et des AMC la difficulté de l'Ivabradine vient plus du niveau de prescription que du dosage auquel elle est prescrite.

Quand on regarde le nombre de traitements modifiés au cours d'une consultation on s'aperçoit que **dans 49% des cas une consultation aboutit à une modification d'un seul traitement (dans 8,6% des cas le traitement est déjà optimal)**, ce qui explique la longue cinétique de titration de l'insuffisance cardiaque. D'autant plus que **dans 37% des cas le traitement n'est pas modifié du tout.**

**Pour les hospitalisations 34% mènent à la modification d'un seul traitement et 33% à aucune modification alors que seulement 6% ont une prise en charge optimale.**

Le résultat est que **dans 48% des consultations un patient non pris en charge parfaitement ne voit pas son score s'améliorer.**

Plus inquiétant **dans 10% des cas le score qualify baisse au cours d'une consultation.**

Pour les hospitalisations dans 61% des cas le patient n'est pas pris en charge de façon optimale et pourtant son score n'a pas progressé pendant l'hospitalisation.

Si l'on compare les types de séjours, le nombre de traitements prescrits augmente dans 12,4% des cas contre 36% des cas au cours des hospitalisations. En revanche pour ce qui est du score qualify il s'améliore plus en consultation (33%) qu'en hospitalisation (29%).

# Discussion

## 1/ Réponses aux objectifs

Notre étude a permis de montrer qu'au sortir d'une consultation 8,6% des patients seulement ont une prise en charge optimale. Toutefois les prises en charge pour titration permettaient d'incrémenter le score Qualify dans 33% des cas et dans 63% des consultations des modifications ont été effectuées pour améliorer la prise en charge.

Le peu de patients pris en charge de façon optimale en sortie malgré une amélioration significative s'explique d'une part par le fait que 49% des consultations mènent à une modification unique de la thérapeutique et d'autre part au nombre important de modifications nécessaire afin d'arriver à une prise en charge optimale.

Il faut noter que si les posologies sont trop peu optimales elles sont pour toutes les familles majoritairement supérieures à 50% de la dose cible.

On voit donc que la difficulté à obtenir des scores qualify optimaux vient plus d'une difficulté à finir la titration qu'à l'entamer.

En hospitalisation le score qualify va progresser dans 29,5% des séjours. Toutefois le score Qualify ne progresse que pour les bêta-bloquants et l'Ivabradine. On a pu observer une titration d'une ou deux familles de traitements au cours de 54% des hospitalisation en revanche dans 33% hospitalisations aucun traitement n'a été modifié.

A l'opposé des consultations les hospitalisations sont l'occasion d'introduire des traitements avec un passage de 40% à 12% de la proportion de patients avec un seul traitement ou moins de

l'insuffisance cardiaque. Ainsi les bêta-bloquants, les AMC et les IEC/ARAII/ARNI sont tous significativement plus prescrits en sortie d'hospitalisation qu'à l'entrée.

On observe un grand écart en termes de scores à l'entrée entre les deux groupes, écart lié à la différence entre le nombre de traitements prescrits dans les deux groupes et non par des différences de posologies. Cet écart se fait sur deux familles : les bêta-bloquants et l'ivabradine.

En entrée en hospitalisation la moitié des patients ont un score Qualify de 0 ou de 1 contre 18,5% avec un score de 3 ou de 4 ce qui démontre l'intérêt de ce Score et du respect des recommandations.

On observe que l'amélioration de la prise en charge au cours des consultations se fait essentiellement par la titration de deux familles : les bêta-bloquants et les IEC/ARAII. Il est notable que si l'objectif thérapeutique est majoritairement atteint avec les bêta-bloquants il n'en est pas de même pour les IEC/ARAII (43%) où la mise sur le marché du Valsartan/Sacubitril implique un nombre plus important d'étapes de titration que pour les bêta-bloquants.

Si les scores qualify progressent au cours des consultations c'est grâce à l'augmentation des posologies arrivant à des doses cibles, en revanche l'introduction de nouveaux traitements ne se fait pas de façon significative.

Concernant les AMC qui sont peu titrés en consultation, ils sont dans 91% des cas à au moins la moitié de la dose cible. En revanche seulement 40% des patients sous AMC sont à la dose cible alors que cela ne demande qu'une seule étape de titration.



Pour les IEC/ARAII/ARNI c'est assez proche avec 76% au-dessus de la moitié de la dose cible pour 41% à la dose cible. Cependant cette famille est bien plus souvent titrée en consultation et elle nécessite plus d'étapes pour arriver à une dose optimale.

Au cours des hospitalisations l'augmentation des scores se fait sur deux familles de traitements les bêta-bloquants et l'ivabradine et non les IEC/ARAII/ARNI comme en consultation.

On a donc globalement d'une part les consultations ou les traitements sont déjà prescrits et ou on fait progresser les scores Qualify en augmentant le dosage et d'autre part les hospitalisations ou l'on introduit de nouveaux traitements mais ou les dosages sont trop bas pour faire progresser massivement les scores Qualify.

Il est à noter que dans l'étude mondiale un certain nombre de facteurs avaient déjà été associés à cette inertie. Ces facteurs sont liés au patient (âge, fragilité, comorbidités, contre-indications). Mais ils sont aussi liés aux médecins comme « le manque de connaissance des objectifs du traitement », la réticence à utiliser des médicaments nouveaux (le Valsartan/Sacubitril n'existait pas encore mais les AMC mal titrés sont concernés), ou à combiner plusieurs thérapies (d'où le fait qu'on voit ici que les consultations amènent rarement à la titration de deux traitements en même temps), et l'accent mis sur le soulagement des symptômes plutôt que sur la réduction de la mortalité.

## 2/ Limites de l'étude

La principale limite de notre étude est qu'elle évalue une intervention à un instant précis et ne suit pas les patients dans le temps.

Cependant ce travail a déjà été réalisé par l'étude mondiale qui suivait les patients sur 6 mois et démontrait déjà que le groupe à bonne adhérence était associé à une amélioration significative de tous les paramètres par rapport aux groupes à adhérence intermédiaire ou mauvaise.

Notre étude inclus beaucoup d'hospitalisations pour découverte d'insuffisance cardiaque et de consultations de titration d'insuffisance cardiaque. Il faut donc considérer qu'en pratique courante les patients sont censés avoir de meilleurs scores et les consultations sont censées mener à moins de modifications des traitements.

Par ailleurs nous avons fait le choix de ne pas distinguer la titration entre les différents prescripteurs. Toutefois au sein du même service d'importantes variations dans la prise en charge des patients étaient visibles.

De plus cette thèse mélange dans un même groupe tous les patients répondant aux critères d'inclusion et ne distingue pas le rythme de titration en fonction du niveau de prise en charge initiale.

### 3/ Perspectives

L'intérêt du respect des recommandations mérite de chercher à mener une titration optimale plus rapide et complète.

La plupart des traitements pouvant être titrés à 15 jours d'intervalles on pourrait accélérer les choses et envisager des protocoles de titrations où le cardiologue prescrirait une augmentation de posologie avec à 15 jours d'intervalle la validation par le médecin traitant ou l'IPA d'une seconde augmentation, réduisant ainsi le nombre d'étapes nécessaires à l'obtention d'une titration optimale.

On peut espérer une plus grande communication des services hospitalo-universitaires vers les périphéries et la médecine de ville afin que chacun soit acteur d'une réduction de cette inertie.

Le pharmacien pourra agir à différents niveaux face à l'insuffisance cardiaque :

- Par de la prévention en surveillant les différents facteurs de risque et comorbidités (HTA, diabète, surpoids, tabac, alcool).
- Par un rappel des règles hygiéno-diététiques notamment une réduction de l'apport sodé.
- En expliquant au patient l'intérêt de ses traitements et l'importance d'un suivi régulier.
- En faisant de l'éducation thérapeutique auprès des patients afin qu'ils surveillent la tolérance aux traitements et qu'ils puissent repérer précocement une décompensation de leur insuffisance cardiaque.
- A les rassurer face à l'augmentation de leurs traitements alors qu'ils se sentent de mieux en mieux.
- En veillant à une juste transition des IEC vers les ARNI.

# Conclusion

En conclusion, notre étude met en évidence que la titration thérapeutique est effective dans la majorité des consultations et des hospitalisations.

Toutefois il existe une inertie thérapeutique importante portant sur une trop faible optimisation des posologies contrairement aux recommandations en vigueur.

Cela se traduit par un grand nombre de patients ayant les thérapeutiques recommandées mais à dosages suboptimaux, principalement pour deux familles : les AMC et les IEC/ARAII/ARNI.

Cette inertie à parvenir à un traitement optimal pourrait avoir un impact sur le pronostic de la maladie à long terme qu'il est important de considérer.

# Références

---

- <sup>ii</sup> « 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure | European Heart Journal | Oxford Academic », consulté le 14 juillet 2020, <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/27/2129/1748921>.
- <sup>iii</sup> « 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure | European Heart Journal | Oxford Academic », consulté le 14 juillet 2020, <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/27/2129/1748921>.
- <sup>iv</sup> Cândida Fonseca et al., « The Diagnosis of Heart Failure in Primary Care: Value of Symptoms and Signs », *European Journal of Heart Failure* 6, n° 6 (octobre 2004): 795-800, 821-22, <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.08.002>.
- <sup>v</sup> Piotr Ponikowski et al., « 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC », *European Heart Journal* 37, n° 27 (14 juillet 2016): 2129-2200, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
- <sup>vi</sup> Xavier Monnet et Jean-Louis Teboul, « Insuffisance cardiaque gauche. Comment je l'apprécie en échographie ? », s. d., 8.
- <sup>vii</sup> Anca Andreea ANDRONIC, Sorina MIHAILA, et Mircea CİNTEZA, « Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction – a New Category of Heart Failure or Still a Gray Zone », *Mædica* 11, n° 4 (décembre 2016): 320-24.
- <sup>viii</sup> Elsevier Masson, « Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque », EM-Consulte, consulté le 30 novembre 2020, <https://www.em-consulte.com/article/5359/epidemiologie-de-l-insuffisance-cardiaque>.
- <sup>ix</sup> « Insuffisance cardiaque – Santé publique France », consulté le 22 octobre 2020, <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/insuffisance-cardiaque>.
- <sup>x</sup> Claiborne Miller-Davis, Sue Marden, et Nancy Kline Leidy, « The New York Heart Association Classes and Functional Status: What Are We Really Measuring? », *Heart & Lung: The Journal of Critical Care* 35, n° 4 (août 2006): 217-24, <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2006.01.003>.
- <sup>xi</sup> Johannes C. Kelder et al., « The Diagnostic Value of Physical Examination and Additional Testing in Primary Care Patients with Suspected Heart Failure », *Circulation* 124, n° 25 (20 décembre 2011): 2865-73, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019216>.

---

<sup>xii</sup> « Warning Signs of Heart Failure », [www.heart.org](http://www.heart.org), consulté le 27 octobre 2020, <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/warning-signs-of-heart-failure>.

<sup>xiii</sup> Johannes C. Kelder et al., « The Diagnostic Value of Physical Examination and Additional Testing in Primary Care Patients with Suspected Heart Failure », *Circulation* 124, n° 25 (20 décembre 2011): 2865-73, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019216>.

<sup>xiv</sup> « ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 | European Heart Journal | Oxford Academic », consulté le 4 novembre 2020, <https://academic.oup.com/eurheartj/article/33/14/1787/526884>.

<sup>xv</sup> « 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure | European Heart Journal | Oxford Academic ».

<sup>xvi</sup> José Guilherme Chau-Berlinck et Luiz Henrique Alves Monteiro, « Frank-Starling Mechanism and Short-Term Adjustment of Cardiac Flow », *The Journal of Experimental Biology* 220, n° Pt 23 (1 décembre 2017): 4391-98, <https://doi.org/10.1242/jeb.167106>.

<sup>xvii</sup> « Médicaments du Système Rénine-Angiotensine », consulté le 15 mai 2021, <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-du-systeme-renine-angiotensine>.

<sup>xviii</sup> John H. Fountain et Sarah L. Lappin, « Physiology, Renin Angiotensin System », in *StatPearls* (Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410/>.

<sup>xix</sup> Ali Nehme et al., « An Update on the Tissue Renin Angiotensin System and Its Role in Physiology and Pathology », *Journal of Cardiovascular Development and Disease* 6, n° 2 (29 mars 2019), <https://doi.org/10.3390/jcdd6020014>.

<sup>xx</sup> D. Sztachman et al., « Aldosterone and Mineralocorticoid Receptors in Regulation of the Cardiovascular System and Pathological Remodelling of the Heart and Arteries », *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society* 69, n° 6 (décembre 2018), <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.6.01>.

<sup>xxi</sup> Nehme et al., « An Update on the Tissue Renin Angiotensin System and Its Role in Physiology and Pathology ».

<sup>xxii</sup> 'Ines Frederix' et 'Michael McIntosh', « Cardio protective drugs: Beta-blockers », consulté le 27 octobre 2020, <https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Treatment-goals/Cardio-Protective-drugs/beta-blockers>, <https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Treatment-goals/Cardio-Protective-drugs/beta-blockers>.

<sup>xxiii</sup> « Béta-bloquants », consulté le 13 mai 2021, <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-bloquants>.

---

<sup>xxiv</sup> « Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF) », *The Lancet* 353, n° 9169 (12 juin 1999): 2001-7, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04440-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04440-2).

<sup>xxv</sup> Milton Packer et al., « Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure », *New England Journal of Medicine* 344, n° 22 (31 mai 2001): 1651-58, <https://doi.org/10.1056/NEJM200105313442201>.

<sup>xxvi</sup> « ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 | European Heart Journal | Oxford Academic ».

<sup>xxvii</sup> Packer et al., « Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure ».

<sup>xxviii</sup> Packer et al.

<sup>xxix</sup> Pascal de Groote, Pierre-Vladimir Ennezat, et Frédéric Mouquet, « Bisoprolol in the treatment of chronic heart failure », *Vascular Health and Risk Management* 3, n° 4 (août 2007): 431-39.

<sup>xxx</sup> Alain Leizorovicz et al., « Bisoprolol for the Treatment of Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis on Individual Data of Two Placebo-Controlled Studies--CIBIS and CIBIS II. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study », *American Heart Journal* 143, n° 2 (février 2002): 301-7, <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.120768>.

<sup>xxxi</sup> « Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure », 12 juin 1999.

<sup>xxxii</sup> « Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure ».

<sup>xxxiii</sup> Angie Veverka et Jennifer L Salinas, « Nebivolol in the treatment of chronic heart failure », *Vascular Health and Risk Management* 3, n° 5 (octobre 2007): 647-54.

<sup>xxxiv</sup> « The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A Randomised Trial », *The Lancet* 353, n° 9146 (2 janvier 1999): 9-13, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11181-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11181-9).

<sup>xxxv</sup> Packer et al., « Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure ».

<sup>xxxvi</sup> « Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure », 12 juin 1999.

<sup>xxxvii</sup> Milton Packer et al., « The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure », *New England Journal of Medicine* 334, n° 21 (23 mai 1996): 1349-55, <https://doi.org/10.1056/NEJM199605233342101>.

<sup>xxxviii</sup> « Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF) », *The Lancet* 353, n° 9169 (12 juin 1999): 2001-7, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04440-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04440-2).

---

<sup>xxxix</sup> « A Randomized Trial of Beta-Blockade in Heart Failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees », *Circulation* 90, n° 4 (octobre 1994): 1765-73, <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.4.1765>.

<sup>xl</sup> « The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) ».

<sup>xli</sup> Leizorovicz et al., « Bisoprolol for the Treatment of Chronic Heart Failure ».

<sup>xlii</sup> Marcus D. Flather et al., « Randomized Trial to Determine the Effect of Nebivolol on Mortality and Cardiovascular Hospital Admission in Elderly Patients with Heart Failure (SENIORS) », *European Heart Journal* 26, n° 3 (1 février 2005): 215-25, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi115>.

<sup>xliii</sup> « A Randomized Trial of Beta-Blockade in Heart Failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees ».

<sup>xliv</sup> Jay N. Cohn et al., « A Comparison of Enalapril with Hydralazine–Isosorbide Dinitrate in the Treatment of Chronic Congestive Heart Failure », research-article, <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250502> (Massachusetts Medical Society, 14 janvier 2010), world, <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250502>.

<sup>xlv</sup> « Effect of Enalapril on Mortality and the Development of Heart Failure in Asymptomatic Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions | NEJM », consulté le 27 octobre 2020, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199209033271003>.

<sup>xlvi</sup> A. J. Riegger, « ACE Inhibitors in Congestive Heart Failure », *Cardiology* 76 Suppl 2 (1989): 42-49, <https://doi.org/10.1159/000174558>.

<sup>xlvii</sup> M. K. Davies, C. R. Gibbs, et G. Y. H. Lip, « ABC of Heart Failure: Management: Diuretics, ACE Inhibitors, and Nitrates », *BMJ : British Medical Journal* 320, n° 7232 (12 février 2000): 428, <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7232.428>.

<sup>xlviii</sup> K. Chatterjee, J. L. Rouleau, et W. W. Parmley, « Captopril in Congestive Heart Failure: Improved Left Ventricular Function with Decreased Metabolic Cost », *American Heart Journal* 104, n° 5 Pt 2 (novembre 1982): 1137-46, [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(82\)90042-4](https://doi.org/10.1016/0002-8703(82)90042-4).

<sup>xlix</sup> T. D. Giles, « Lisinopril in the Treatment of Congestive Heart Failure », *Journal of Human Hypertension* 3 Suppl 1 (juin 1989): 83-87.

<sup>l</sup> Dene Simpson, Stuart Noble, et Karen L. Goa, « Perindopril: In Congestive Heart Failure », *Drugs* 62, n° 9 (2002): 1367-77; discussion 1378-1379, <https://doi.org/10.2165/00003495-200262090-00013>.

<sup>li</sup> L. Køber et al., « A Clinical Trial of the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor Trandolapril in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group », *The New England Journal of Medicine* 333, n° 25 (21 décembre 1995): 1670-76, <https://doi.org/10.1056/NEJM199512213332503>.



---

<sup>lii</sup> B. Pitt et al., « Randomised Trial of Losartan versus Captopril in Patients over 65 with Heart Failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) », *Lancet (London, England)* 349, n° 9054 (15 mars 1997): 747-52, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)01187-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)01187-2).

<sup>liii</sup> Marvin A. Konstam et al., « Effects of High-Dose versus Low-Dose Losartan on Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure (HEAAL Study): A Randomised, Double-Blind Trial », *Lancet (London, England)* 374, n° 9704 (28 novembre 2009): 1840-48, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61913-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61913-9).

<sup>liv</sup> Christopher B. Granger et al., « Effects of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Left-Ventricular Systolic Function Intolerant to Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors: The CHARM-Alternative Trial », *Lancet (London, England)* 362, n° 9386 (6 septembre 2003): 772-76, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14284-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14284-5).

<sup>lv</sup> Victor C. Lee et al., « Meta-Analysis: Angiotensin-Receptor Blockers in Chronic Heart Failure and High-Risk Acute Myocardial Infarction », *Annals of Internal Medicine* 141, n° 9 (2 novembre 2004): 693-704, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-9-200411020-00011>.

<sup>lvi</sup> « VIDAL - Sacubitril », consulté le 5 novembre 2020, <https://www.vidal.fr/substances/24568/sacubitril/>.

<sup>lvii</sup> « entresto-epar-product-information\_fr.pdf », consulté le 5 novembre 2020, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entresto-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entresto-epar-product-information_fr.pdf).

<sup>lviii</sup> John J.V. McMurray et al., « Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure », *New England Journal of Medicine* 371, n° 11 (11 septembre 2014): 993-1004, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>.

<sup>lix</sup> Luis Cláudio Lemos Correia et Anis Rassi Jr., « Paradigm-HF: a Paradigm Shift in Heart Failure Treatment? », *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 106, n° 1 (janvier 2016): 77-79, <https://doi.org/10.5935/abc.20160009>.

<sup>lx</sup> Bertram Pitt et al., « The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure », *New England Journal of Medicine* 341, n° 10 (2 septembre 1999): 709-17, <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>.

<sup>lxi</sup> H. Kulbertus, « [Study of the month. The RALES study (randomized aldactone evaluation study) », *Revue Medicale De Liege* 54, n° 9 (septembre 1999): 770-72.

<sup>lxii</sup> Bertram Pitt et al., « Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction », *New England Journal of Medicine* 348, n° 14 (3 avril 2003): 1309-21, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030207>.

---

<sup>lxiii</sup> B. Pitt et al., « The EPHEBUS Trial: Eplerenone in Patients with Heart Failure Due to Systolic Dysfunction Complicating Acute Myocardial Infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study », *Cardiovascular Drugs and Therapy* 15, n° 1 (janvier 2001): 79-87, <https://doi.org/10.1023/a:1011119003788>.

<sup>lxiv</sup> Arnaud Olivier et al., « Effect of Eplerenone in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Potential Effect Modification by Abdominal Obesity. Insight from the EMPHASIS-HF Trial », *European Journal of Heart Failure* 19, n° 9 (2017): 1186-97, <https://doi.org/10.1002/ejhf.792>.

<sup>lxv</sup> B. Pitt et al., « The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators », *The New England Journal of Medicine* 341, n° 10 (2 septembre 1999): 709-17, <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>.

<sup>lxvi</sup> Faiez Zannad et al., « Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms », *New England Journal of Medicine* 364, n° 1 (6 janvier 2011): 11-21, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>.

<sup>lxvii</sup> « Etude SHIFT : l'ivabradine devient un traitement de l'insuffisance cardiaque. Etude et résultats », *Réalités Cardiologiques* (blog), 31 octobre 2010, <https://www.realites-cardiologiques.com/2010/10/31/etude-shift-livabradine-devient-un-traitement-de-linsuffisance-cardiaque-partie-1-etude-et-resultats/>.

<sup>lxviii</sup> « Review: Role of ivabradine in management of stable angina in patients with different clinical profiles », consulté le 4 novembre 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5888443/>.

<sup>lxix</sup> Borer Jeffrey S. et al., « Antianginal and Antiischemic Effects of Ivabradine, an If Inhibitor, in Stable Angina », *Circulation* 107, n° 6 (18 février 2003): 817-23, <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000048143.25023.87>.

<sup>lxx</sup> « ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 | European Heart Journal | Oxford Academic ».

<sup>lxxi</sup> Karl Swedberg et al., « Ivabradine and Outcomes in Chronic Heart Failure (SHIFT): A Randomised Placebo-Controlled Study », *Lancet (London, England)* 376, n° 9744 (11 septembre 2010): 875-85, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61198-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61198-1).

<sup>lxxii</sup> Swedberg et al.

<sup>lxxiii</sup> « Abr\_g\_de\_Pharmacologie\_2010\_DIG\_v2.0.pdf », consulté le 13 mai 2021, [http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/cms/sites/medatice/dcem1/dcem1/docs/20100909105105/Abr\\_g\\_de\\_Pharmacologie\\_2010\\_DIG\\_v2.0.pdf](http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/cms/sites/medatice/dcem1/dcem1/docs/20100909105105/Abr_g_de_Pharmacologie_2010_DIG_v2.0.pdf).

<sup>lxxiv</sup> « Introduction à la thérapeutique cardiologique », consulté le 16 mai 2021, [https://www.fmc-tourcoing.org/PROGRAMME\\_FMC/RYTHME/therapeutique.htm](https://www.fmc-tourcoing.org/PROGRAMME_FMC/RYTHME/therapeutique.htm).

---

<sup>lxxv</sup> « guide\_parours\_de\_soins\_ic\_web.pdf », consulté le 13 mai 2021, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide\\_parours\\_de\\_soins\\_ic\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_ic_web.pdf).

<sup>lxxvi</sup> « Diurétiques de l'anse », consulté le 13 mai 2021, <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/diuretiques-de-l-anse>.

<sup>lxxvii</sup> K. Dikshit et al., « Renal and Extrarenal Hemodynamic Effects of Furosemide in Congestive Heart Failure after Acute Myocardial Infarction », *The New England Journal of Medicine* 288, n° 21 (24 mai 1973): 1087-90, <https://doi.org/10.1056/NEJM197305242882102>.

<sup>lxxviii</sup> « Diurétiques thiazidiques », consulté le 13 mai 2021, <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/diuretiques-thiazidiques>.

<sup>lxxix</sup> « guide\_parours\_de\_soins\_ic\_web.pdf ».

<sup>lxxx</sup> François Boustani, « Le régime sans sel », s. d., 5.

<sup>lxxxii</sup> Ponikowski et al., « 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart FailureThe Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC ».

<sup>lxxxii</sup> Ponikowski et al.

<sup>lxxxiii</sup> A J Baxter et al., «  $\beta$  Blockers in older persons with heart failure: tolerability and impact on quality of life », *Heart* 88, n° 6 (décembre 2002): 611-14.



UFR Santé



## SERMENT DE GALIEN

Je jure 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.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



---

## **CANUEL Paul**

### **Inertie thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée : analyse au travers du score QUALIFY au sein d'une cohorte Rouennaise**

Th. D. Pharm, Rouen, 2021, 97p.

---

#### **RESUME**

L'insuffisance cardiaque est un problème majeur de santé publique touchant 1,3 millions de français, impliquée dans 70 000 décès dont 23 000 décès directs.

Les recommandations de la société européenne de cardiologie en 2016 ont apporté des guidelines claires concernant la thérapeutique de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée. La même année une étude européenne nommée QUALIFY a fondé un score d'observance aux recommandations médicales. En fonction de ces scores trois groupes ont été déterminés (adhérence pauvre, intermédiaire et élevé aux recommandations) et ont confirmé l'intérêt de suivre les recommandations en termes de mortalité et de morbidité.

Dans cette thèse nous avons utilisé et décliné ce score chez tous les patients insuffisants cardiaque à FEVG altérée venus au CHU de Rouen entre janvier 2018 et mai 2020. Ceux-ci ont formé deux groupes : hospitalisation et consultation. Nous y avons étudié le niveau de prise en charge et le niveau d'amélioration de la prise en charge en fonction du type de séjour.

Nous avons pu observer que la prise en charge est optimale au sortir de 18% des consultations et de 9,5% des hospitalisations. Cependant on a pu observer que la majorité des interventions médicales font l'objet de modifications thérapeutiques positives. Il en ressort une inertie thérapeutique importante pour parvenir à une prise en charge optimale. Inertie pouvant avoir un impact sur le pronostic évolutif de l'insuffisance cardiaque.

---

**MOTS CLES** : Insuffisance cardiaque à FEVG altérée, Score QUALIFY, inertie thérapeutique, titration thérapeutique

#### **JURY**

Président : Mr VARIN Remi, PUPH en pharmacie

Membres : Mr Bauer Fabrice, PUPH en cardiologie

Mr Fauvel Charles, Docteur en cardiologie

Mme, Palfrey Elise, Docteur en pharmacie

Mr Raitière Olivier, Docteur en cardiologie

---

**DATE DE SOUTENANCE** : 28 juin 2021