

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTÉ DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022-2023

N° 98

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par ABOU KHALIL ZEINA

Née le 15/02/1995 à Tyr(Liban)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13 Décembre 2022

Apport des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose
de type 2 (iSGLT2) dans la prise en charge de l'insuffisance
cardiaque

JURY

Président : Mme MAUPOIL-DAVID Véronique, Pharmacienne, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, TOURS

Membres :

M. PASQUALIN Côme, Directeur de thèse, Pharmacien, Maître de Conférence, Faculté de Pharmacie, TOURS

Mme DA SILVA BRITO Patricia, Pharmacienne (Officine), TOURS

Mme AHODIKPE AMBOUROUE Madoé Loïs, Pharmacienne (Officine), PARIS

ANNÉE : 2022-2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Véronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAULT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE&BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIostatistiques et Santé Publique
RAMDANI	Yanis	Immunologie
TULOUP	Vianney	Pharmacie Clinique

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	Chimie Organique
MEHENNI	Lyes	Chimie Analytique
VERGER	Alexis	Pharmacie Galénique

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	Anglais
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER(contrat enseign)	Soledad	Anglais
--------------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

***D'**honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

***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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

***De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

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

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

***De** faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

***De** coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

***Que** les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : Mardi 13 Décembre 2022

L'étudiant : Mme ABOU KHALIL Zeina

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

A Monsieur Côme Pasqualin, mon directeur de thèse,
Je vous remercie pour avoir accepté de diriger cette thèse. Pour l'attention, le temps consacré à mon travail et pour l'honneur que vous me faites de siéger dans ce jury. Merci pour vos conseils et votre implication tout au long de cette thèse.

A Madame Véronique Maupoil-David, ma présidente du jury,
Je vous remercie pour vos enseignements tout au long de mon parcours universitaire et pour votre intérêt envers cette thèse. Je vous remercie pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Je tiens à vous témoigner toute ma reconnaissance.

A Madame Patricia Da Silva Brito, jury de thèse,
Pour avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de mon jury. Pour tes conseils lors de la préparation de cette thèse et tes conseils pendant mon stage de 6^e année officinal. Merci pour ton précieux soutien.

A Madame Madoé Loïs AHODKIPE AMBOUROUE, jury de thèse,
Pour avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de mon jury. Pour tes conseils lors de la préparation de cette thèse et ton précieux soutien.

A mes parents et à Kassem,
Pour votre présence à mes côtés et pour votre soutien en toute circonstance pendant mes années d'études de pharmacie. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir soutenu pendant toutes ces années malgré la distance. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A mes plus belles rencontres durant mes années étudiantes,
A Clotilde, Loïs, Léa, Fanny, Gaya, Laure, JF, Sophia, Myriam, Maël,
Pour tous les moments qu'on a passé ensemble à rire, danser, manger et grandir
Merci pour votre soutien

Merci à vous

Tables des matières

Table des annexes	12
Table des figures	13
Table des tableaux	15
Liste des abréviations.....	16
Introduction	18
Partie I : L'insuffisance cardiaque : une maladie cardiaque grave	19
1. Définition de l'insuffisance cardiaque	19
2. Épidémiologie et prévalence	19
3. Anatomie et physiologie du cœur.....	20
3.1. Situation et description.....	20
3.2. Structure de la paroi cardiaque	21
3.3. Configuration interne du cœur	21
3.4. La petite et la grande circulation	22
3.5. Le cycle cardiaque	23
3.5.1. Systole	24
3.5.2. Diastole	24
3.6. Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG).....	24
3.7. Débit cardiaque.....	25
3.7.1. Mesure	25
3.7.2. Relation entre débit cardiaque, pression artérielle et fréquence cardiaque	25
4. Mécanismes de l'insuffisance cardiaque chronique.....	26
4.1. Classification anatomique de l'insuffisance cardiaque (mesure de la FEVG)	26
4.2. Altération de la fonction systolique.....	26
4.3. Altération de la fonction diastolique	27
4.4. Augmentation de la post-charge	27
4.5. Mécanismes compensateurs	28
4.5.1. Au niveau cardiaque	29
4.5.2. Au niveau périphérique	29
5. Etiologie de l'insuffisance cardiaque	30
5.1. Insuffisance cardiaque gauche à FEVG réduite.....	30
5.1.1. Cardiopathies ischémiques	30
5.1.2. Cardiopathies valvulaires	31
5.1.3. Cardiomyopathies dilatées	31
5.1.4. Cardiomyopathies hypertrophiques	31
5.1.5. Troubles du rythme.....	31

5.1.6.	HTA.....	31
5.2.	Insuffisance cardiaque gauche à FEVG préservée	31
5.3.	Insuffisance cardiaque droite isolée	32
6.	Diagnostic de l'insuffisance cardiaque en clinique	32
6.1.	Insuffisance cardiaque gauche.....	32
6.1.1.	Signes fonctionnels	32
6.1.2.	Signes cliniques	32
6.2.	Insuffisance cardiaque droite	33
6.2.1.	Signes fonctionnels	33
6.2.2.	Signes cliniques	33
6.3.	Niveaux de classement de l'insuffisance cardiaque	34
6.3.1.	Classification NYHA-Classification INTERMARCS	34
6.3.2.	Stades définis par l'American Heart association (AHA)/American college of Cardiology(ACC)	35
7.	Exploration de l'insuffisance cardiaque	35
7.1.	ECG.....	36
7.2.	Radiographie du thorax	36
7.3.	Bilan Biologique	37
7.4.	Dosage du BNP et du NT-pro BNP.....	37
7.5.	Echographie-Doppler cardiaque trans-thoracique (ETT).....	38
7.6.	IRM cardiaque.....	38
7.7.	Coronarographie.....	38
7.8.	Épreuve d'effort.....	38
8.	Evolution et complications de l'insuffisance cardiaque.....	38
8.1.	Evolution de l'insuffisance cardiaque	39
8.2.	Complications.....	39
8.3.	Pronostic	40
Partie 2 : Stratégie thérapeutique « classique » dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.....		41
1.	Objectifs thérapeutiques	41
2.	Traitement médicamenteux spécifique de l'insuffisance cardiaque chronique.....	41
2.1.	Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique à FEVG réduite	41
2.1.1.	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II(IEC)	43
2.1.2.	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2).....	44
2.1.3.	Bétabloquants.....	44
2.1.4.	Diurétiques de l'anse	45
2.1.5.	Antagonistes des récepteurs de l'aldostérone	46

2.1.6.	Ivabradine	47
2.1.7.	Digoxine	47
2.1.8.	Association Sacubitril-Valsartan.....	48
2.1.9.	Omecamtiv Mecarbil.....	49
2.2.	Le mavacamten dans la cardiomyopathie hypertrophique obstructive.....	49
2.3.	Cas de l'insuffisance cardiaque à FEVG légèrement réduite	51
2.4.	Cas de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée.....	52
3.	Autre traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.....	52
3.1.	Traitement électrique	52
3.1.1.	Défibrillateur automatique implantable	52
3.1.2.	Resynchronisation bi-ventriculaire	54
3.2.	Traitement chirurgical.....	55
3.2.1.	Transplantation cardiaque	55
3.2.2.	Dispositifs d'assistance circulatoire mécanique	55
4.	Conseils au patient.....	56
4.1.	Éducation thérapeutique	56
4.2.	Repos et exercice physique.....	56
4.3.	Observance, automédication et autosurveillance	56
4.4.	Consultation diététicienne.....	57
4.5.	Vaccination.....	57
5.	Organisation du suivi du patient.....	58
5.1.	Objectifs du suivi.....	58
5.2.	Professionnels impliqués	58
5.3.	Suivi et examens complémentaires	59
Partie 3 : Les inhibiteurs du SGLT2 : une nouvelle ère pour nos patients pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque		61
1.	Les gliflozines : quelle place sur le marché ?	61
1.1.	Autorisation de mise sur le marché et remboursement.....	61
1.2.	Commercialisation en France.....	62
1.3.	Mode d'action des iSGLT2.....	64
1.4.	Effets secondaires des iSGLT2.....	65
2.	Dapagliflozine et Empagliflozine : un nouvel espoir dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite et préservée ?	65
2.1.	Méta-analyse des études DAPA-HF et EMPEROR-REDUCED : Efficacité de la dapagliflozine et de l'empagliflozine dans l'IC à FEVG réduite/altérée	66
2.1.1.	Objectif de la méta-analyse	66
2.1.2.	Patients inclus	66

2.1.3.	Critères de jugement	67
2.1.4.	Résultats et analyses en sous-groupes	68
2.1.5.	Conclusion.....	70
2.2.	Étude EMPEROR-PRESERVED: L'empagliflozine, premier traitement efficace de l'IC à FEVG préservée	70
2.2.1.	Objectif et design de l'étude.....	70
2.2.2.	Critères d'inclusion	71
2.2.3.	Critères de jugement	72
2.2.4.	Analyses et résultats	73
2.2.5.	Conclusion.....	76
2.3.	Étude EMPULSE : Efficacité de l'empagliflozine dans l'IC aiguë stabilisée	76
2.3.1.	Design de l'étude	76
2.3.2.	Sélection des patients	77
2.3.3.	Critères de jugement	78
2.3.4.	Résultats et analyses.....	78
2.3.5.	Conclusion.....	81
2.4.	Étude DELIVER : une nouvelle étude en cours avec la dapagliflozine dans l'IC à FEVG préservée/modérément altérée	83
3.	La Canagliflozine : un espoir dans les années à venir pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque ?.....	83
3.1.	Programme CANVAS	83
3.1.1.	Objectif.....	83
3.1.2.	Sélection des patients	83
3.1.3.	Schéma des études	84
3.1.4.	Critères de jugement	84
3.1.5.	Résultats.....	84
3.1.6.	Conclusion.....	87
3.2.	Étude CHIEF-HF : la canagliflozine améliore les symptômes et la qualité de vie chez les patients insuffisants cardiaques	87
4.	Recommandations des sociétés savantes de cardiologie sur l'usage des iSGLT2	88
4.1.	Recommandations selon l'ESC 2021	88
4.2.	Recommandations selon l'ACC/AHA 2022.....	89
5.	iSGLT2 et insuffisance cardiaque : Quel mécanisme ?.....	89
5.1.	Réduction de la précharge et de la post-charge.....	90
5.2.	Inhibition de l'échangeur Na ⁺ /H ⁺	91
5.3.	Diminution de la fibrose cardiaque.....	91
5.4.	Effet sur les adipocytokines inflammatoires.....	92

5.5. Inhibition du courant sodique tardif.....	92
6. Apport des iSLT2 dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque	93
Conclusion.....	95
Références bibliographiques :	98
.....	108

Table des annexes

Annexe 1: Dose des médicaments utilisés dans l'IC à FEVG réduite(29)	96
Annexe 2: Questionnaire d'évaluation de l'observance médicamenteuse(37)	97

Table des figures

Figure 1: Morphologie générale du cœur (12).....	20
Figure 2: Face antérieure du cœur(4)	20
Figure 3: Anatomie du cœur (15).....	22
Figure 4: La circulation sanguine (17)	23
Figure 5 : Le cycle cardiaque (11).....	24
Figure 6: Loi de Frank-Starling(1).....	25
Figure 7: Cardiomyopathie hypertrophique primitive- Coupe transversale du myocarde (21).....	27
Figure 8: Cœur sain(16).....	28
Figure 9: Causes de l'insuffisance cardiaque(5).....	28
Figure 10: Système rénine-angiotensine-aldostérone(22)	30
Figure 11: Démarche diagnostique d'une IC (6,29)	36
Figure 12: Algorithme pour le diagnostic étiologique d'une dyspnée(1)	37
Figure 13: Nombre de séjours pour décompensation cardiaque par région pour 100 000 habitants en 2008 en France(35)	39
Figure 14: Algorithme thérapeutique de la prise en charge de l'IC à FEVG réduite selon les recommandations ESC 2021(40).....	42
Figure 15: Système rénine-angiotensine aldostérone(41).....	43
Figure 16: Cibles pharmacologiques des diurétiques(48).....	46
Figure 17: Mécanisme d'action du Mavacamten(61)	50
Figure 18: Comparaison des stades NYHA chez les patients recevant le Mavacamten vs Placebo(60)	51
Figure 19: Défibrillateur automatique implantable épicaudique(63)	53
Figure 20: Surmortalité chez les patients ayant une IC en cas d'hospitalisation pour le Covid-19(74).....	58
Figure 21: Mécanisme d'action des iSGLT2(88)	65
Figure 22: Caractéristiques des patients inclus dans les études DAPA-HF et EMPEROR-REDUCED(93).	67
Figure 23: Comparaison des effets des iSGLT2 vs placebo sur les décès, les hospitalisations pour décompensations cardiaques et les événements rénaux dans la méta-analyse de DAPA-HF et EMPEROR REDUCED(93)	69
Figure 24: Effets des iSGLT2 sur la mortalité cardiovasculaire ou l'hospitalisation pour IC vs placebo en fonction du statut diabétique des patients dans la méta-analyse de DAPA-HF et EMPEROR-REDUCED(93).	70
Figure 25: Caractéristiques des patients inclus dans l'étude EMPEROR-PRESERVED(94).	72
Figure 26: EMPEROR-PRESERVED-Analyse du critère de jugement principal(94)	73
Figure 27: EMPEROR PRESERVED- Résultats sur les hospitalisations pour IC(94).	74
Figure 28: Analyse des sous-groupes dans l'étude EMPEROR PRESERVED(94).....	75
Figure 29: Design de l'étude EMPULSE(98).....	77
Figure 30: Étude EMPULSE: Résultats sur le critère de jugement principal(100).....	79
Figure 31: Analyse en sous-groupes du critère de jugement principal dans l'étude EMPULSE(100)...	80
Figure 32: Analyse des critères de jugement primaires et secondaires dans l'étude EMPULSE(100)..	82
Figure 33: Analyse du critère de jugement principal dans le programme CANVAS(104)	85
Figure 34: Programme CANVAS: résultats sur la mortalité toute cause(104).	85
Figure 35: Programme CANVAS: résultats sur le décès cardiovasculaire(104).	86
Figure 36: Programme CANVAS: résultats sur le critère hospitalisation pour IC(104)	86
Figure 37: Analyse du critère de jugement principal dans l'étude CHIEF-HF(105).....	88

Figure 38: Bénéfices cardiovasculaires des iSGLT2 (107)	89
---	----

Table des tableaux

Tableau 1: Classification anatomique de l'IC selon la FEVG, ESC 2021(6,19,20)	26
Tableau 2: Symptômes et signes de l'IC selon l'ESC 2021(6)	33
Tableau 3: Classification fonctionnelle de la (NYHA)(1,4,19,20)	34
Tableau 4: Classification INTERMARCS (19)	34
Tableau 5: Classification selon l'AHA/ACC(20,26,27).....	35
Tableau 6: Rappels sur la distribution des récepteurs β -adrénergiques (46).....	45
Tableau 7: Indications et précautions de l'association sacubitril-valsartan(55).....	48
Tableau 8: Recommandations de l'ESC 2021 sur le DAI(64)	54
Tableau 9: Prise en charge de l'IC selon le parcours de soins de la HAS 2014(37)	59
Tableau 10: Indications des spécialités à base de dapagliflozine (80) :.....	63
Tableau 11: Indications des spécialités à base d'empagliflozine (80) :.....	64

Liste des abréviations

ACC : American College of Cardiology

ACM: Assistance circulatoire mécanique

AHA : American Heart Association

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ALD : Affection longue durée

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANP : Atrial natriuretic peptide= Peptide natriurétique auriculaire

ARA2 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

ARM : Antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes

ARNi : Antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II et inhibiteur de la néprilysine

ASMR : Amélioration du service médical rendu

BBG : Bloc de branche gauche

BNP : Brain Natriuretic Peptide = Facteur natriurétique de type B

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CMH : Cardiomyopathie hypertrophique

CRT : Thérapie de resynchronisation cardiaque

CT : Commission de transparence

DAI : Défibrillateur automatique implantable

DFG : Débit de filtration glomérulaire

ECG : Électrocardiogramme

ESC : European Society of Cardiology = Société Européenne de Cardiologie

ETP : Éducation thérapeutique du patient

ETT : Échographie doppler trans-thoracique

FA : Fibrillation auriculaire

Fc : Fréquence cardiaque

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

HAS : Haute autorité de santé

HR : Hazard Ratio

HTA : Hypertension artérielle

IC : Insuffisance cardiaque

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IRM : Imagerie par résonance magnétique

iSGLT2 : Inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose de type 2

NFS: Numération formule sanguine

NT-pro-BNP : N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide= Partie terminale du BNP

NYHA= New-York Heart association

RAS : résistances artérielles systémiques

SMR : Service médical rendu

SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone

VES : Volume d'éjection systolique

VTD : Volume télédiastolique

VTs : Volume télésystolique

Introduction

L'insuffisance cardiaque (IC) est une pathologie chronique complexe, grave et évolutive qui survient lorsque le cœur est incapable d'assurer sa fonction de pompe pour oxygéner correctement l'ensemble des organes du corps, c'est donc l'incapacité du cœur à assurer un débit sanguin systémique normal avec une pression de remplissage normale (1).

En effet, l'IC est un problème majeur de santé publique et sa symptomatologie affecte fortement la qualité de vie des personnes atteintes, c'est la première cause d'hospitalisations des sujets âgés. Elle s'accompagne d'épisodes de décompensations aiguës qui sont sources d'hospitalisations sévères. Elle est considérée comme une affection longue durée (ALD) (2).

Malgré les progrès thérapeutiques, le pronostic de l'IC est mauvais et son coût reste important à cause de nombreuses hospitalisations (3). De plus, sa prévalence augmente en France (2).

En effet, la maladie coronaire athéromateuse et l'hypertension artérielle sont les deux principales causes à l'origine de l'insuffisance cardiaque (3,4).

Les principaux symptômes de l'IC se caractérisent par un essoufflement au repos ou à l'effort, une orthopnée, une fatigue, des œdèmes, une toux et des hémoptysies (2,4).

Ainsi, l'optimisation de l'observance du traitement médicamenteux, l'éducation thérapeutique (ETP) et la prise en charge pluridisciplinaire du patient sont des éléments indispensables pour une meilleure qualité de vie du patient.

Cette thèse sera divisée en 3 parties. En première partie, nous allons définir l'insuffisance cardiaque, évoquer quelques rappels anatomiques et physiologiques du cœur. Nous détaillerons ensuite les mécanismes à l'origine de l'insuffisance cardiaque ainsi que son étiologie, le diagnostic, l'exploration et l'évolution de l'insuffisance cardiaque.

Dans une seconde partie, nous présenterons le traitement médicamenteux classique de l'insuffisance cardiaque, ainsi que les conseils associés et l'organisation du suivi du patient.

En troisième partie, la classe des inhibiteurs du cotransporteur sodium glucose de type 2 (iSGLT2) sera traitée: la dapagliflozine, l'empagliflozine et la canagliflozine. Nous détaillerons les études réalisées ainsi que l'intérêt de cette classe thérapeutique dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique afin d'établir l'apport des iSGLT2 dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

Quel est donc l'apport des iSGLT2 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ?

Partie 1: L'insuffisance cardiaque : une maladie cardiaque grave

1. Définition de l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque (IC) est définie par l'incapacité du muscle cardiaque à assurer un débit sanguin suffisant avec une pression de remplissage normale pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme (1,5).

Selon les nouvelles recommandations de l'ESC (Société européenne de cardiologie) de 2021, l'IC est définie comme un syndrome clinique caractérisé par des symptômes/signes cliniques spécifiques de type dyspnée, fatigue mais aussi des œdèmes périphériques, crépitements pulmonaires, turgescence des veines jugulaires et d'autres signes. Une anomalie cardiaque structurelle/fonctionnelle est à l'origine de ces symptômes, provoquant ainsi une altération du débit cardiaque et/ou une élévation des pressions intra-cavitaires au repos ou à l'effort (6,7).

L'IC est causée le plus souvent par un dysfonctionnement du myocarde. Pour améliorer la qualité de vie des patients, il faut bien établir le diagnostic de l'IC et déterminer le meilleur traitement à utiliser(6).

2. Épidémiologie et prévalence

L'incidence et la prévalence de l'insuffisance cardiaque augmentent avec l'âge mais aussi en raison d'une meilleure prise en charge des cardiopathies, surtout ischémiques (8).

La prévalence de l'IC est en augmentation : 1 à 2% dans les pays développés , elle a un impact important sur la qualité de vie des patients . Cette prévalence augmente surtout à partir de l'âge de 75 ans. En France, cette prévalence est estimée à 2,3% de la population adulte soit à plus d'un million de personnes, et dépasse 15% chez les personnes âgées de 85 ans et plus (2,9,10).

En quelques chiffres : 120 000 cas sont dépistés chaque année en France , avec une augmentation de 30% de personnes souffrant d'insuffisance cardiaque en 10 ans. L'insuffisance cardiaque est ainsi la première cause d'hospitalisations des plus de 60-65 ans, avec un coût annuel élevé estimé à plus d'un milliard d'euros, soit 63% des dépenses de santé remboursées par les patients en ALD (2).

165 000 patients sont hospitalisés par an en France avec une répartition hommes-femmes équilibrée. Un patient sur deux se déclare en très mauvaise santé, avec une mortalité estimée à 70 000 personnes/an en France (9,10).

3. Anatomie et physiologie du cœur

3.1. Situation et description

Dans le corps humain, le cœur se situe dans la cavité thoracique où il occupe plus précisément la position antéro-inférieure du médiastin entre les deux poumons, en arrière du sternum et du gril costal antérieur et en avant du médiastin postérieur(11).

Le cœur est un muscle creux qui a la forme d'une pyramide inversée avec trois faces, une base et un apex. Son sommet repose sur le muscle du diaphragme et pointe vers le bas, vers l'avant, vers la gauche. Deux sillons profonds, le sillon atrioventriculaire et le sillon interventriculaire parcourent les trois faces (antérieure, inférieure et latérale gauche)(11).

Le cœur est divisé en 2 parties : le cœur droit et le cœur gauche qui, en conditions non pathologiques, ne communiquent pas entre eux (11).

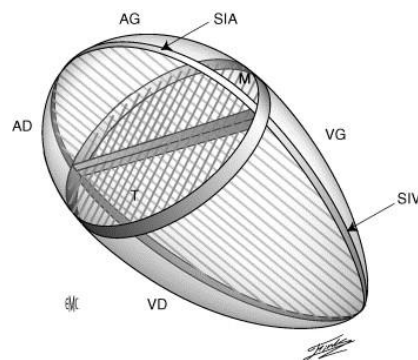


Figure 1: Morphologie générale du cœur (12)

AD : atrium droit. AG : atrium gauche. VD : ventricule droit. VG : ventricule gauche. SIA : septum interatrial. SIV : septum interventriculaire. M : valve mitrale. T : valve tricuspide. AP : artère pulmonaire.

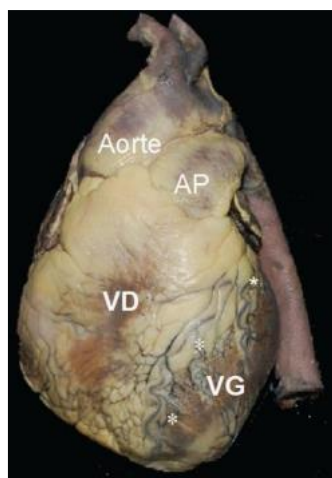


Figure 2: Face antérieure du cœur(4)

3.2. Structure de la paroi cardiaque

Le cœur est un muscle creux constitué de 3 tuniques : l'endocarde, le myocarde et le péricarde. L'endocarde représente la tunique interne (intima), c'est une membrane endothéliale très mince et tapisse les cavités cardiaques (4,13).

Le myocarde est le tissu musculaire du cœur et représente la tunique médiane. C'est un muscle strié à contractions involontaires. Il est composé de cellules musculaires cardiaques excitables : les cardiomyocytes. Ils sont soumis à une régulation par le système nerveux autonome et sont contractiles. Le déclenchement de la contraction émane donc du système nerveux autonome(4,14).

En effet, les cardiomyocytes ont besoin d'une dépolarisation pour s'activer et se contracter comme ils ne sont pas auto-excitables. Cette dépolarisation émane du tissu nodal(14).

Le potentiel de repos d'un cardiomyocyte est de - 90 mV. À ce niveau, l'arrivée de l'influx nodal entraîne une dépolarisation rapide qui a pour conséquence une ouverture des canaux Ca^{2+} de type L. L'entrée de calcium entraîne alors l'ouverture des canaux Ca^{2+} situés sur la membrane sarcoplasmique intracellulaire. Ainsi, une vague de calcium importante est produite dans le cytoplasme. Le Ca^{2+} se lie à la troponine C entraînant ainsi le glissement des filaments fins d'actine le long des filaments épais de myosine. En conséquence, le cardiomyocyte se contracte (14).

Le péricarde constitue l'enveloppe protectrice entourant le cœur, il est constitué de deux structures : le péricarde fibreux et le péricarde séreux.

- Le péricarde fibreux correspond au feuillet superficiel et constitue l'enveloppe la plus externe.
- Le péricarde séreux correspond au feuillet profond, il est constitué de deux feuillets : viscéral (= épicarde) et pariétal . L'épicarde est constitué de tissu cellulo-adipeux où circulent les coronaires .

Ces deux feuillets sont séparés par la cavité péricardique permettant ainsi des mouvements de glissement entre les deux parois, et donc de contraction/relaxation du cœur(4). Un épanchement pleural liquidien à l'intérieur de la séreuse entraîne une péricardite(13).

3.3. Configuration interne du cœur

Quatre cavités composent le cœur : 2 oreillettes et 2 ventricules (14), formant ainsi le cœur droit et le cœur gauche. Les oreillettes droite et gauche correspondent aux cavités supérieures et les ventricules droit et gauche correspondent aux cavités inférieures (14). Les oreillettes se contractent et éjectent le sang dans les ventricules (15)

Le septum interauriculaire sépare les oreillettes et le septum interventriculaire sépare les ventricules(11).

Quatre valves cardiaques composent le cœur : 2 valves auriculoventriculaires et 2 valves sigmoïdes. L'oreillette droite est reliée au ventricule droit par la valve auriculoventriculaire droite= valve tricuspide. L'oreillette gauche est reliée au ventricule gauche par la valve auriculo-ventriculaire gauche= valve mitrale (11,14).

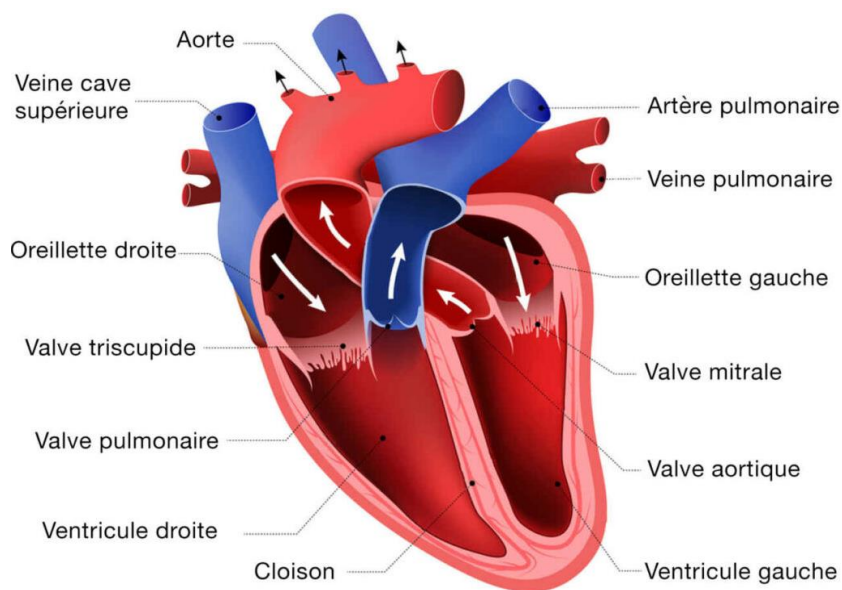


Figure 3: Anatomie du cœur (15)

3.4. La petite et la grande circulation

Le cœur est un système de pompe qui permet la circulation du sang dans l'organisme. Cette circulation se fait à sens unique grâce aux 4 valves cardiaques (16).

Les artères coronaires gauche et droite ont pour rôle d'irriguer le muscle cardiaque (15).

Le cœur droit permet d'éjecter le sang vers les poumons où il sera oxygéné. Le cœur gauche a pour rôle de faire parvenir le sang oxygéné à l'ensemble des autres tissus et organes du corps (15).

L'oreillette droite reçoit le sang pauvre en oxygène par les veines caves. L'oreillette droite se contracte pour éjecter le sang dans le ventricule droit à travers la valve tricuspide. Le sang passe donc dans le ventricule droit qui se contracte pour éjecter le sang dans l'artère pulmonaire en direction des poumons où il sera oxygéné. C'est la petite circulation=circulation pulmonaire.

Le sang oxygéné retourne au cœur par les 4 veines pulmonaires pour arriver dans l'oreillette gauche. Le sang oxygéné passe dans le ventricule gauche via la valve mitrale. Le sang rouge sera finalement éjecté par le ventricule gauche dans l'aorte. Ce sang sera donc diffusé dans tout le corps et propulsé à travers la valve aortique pour être distribué aux organes, c'est la grande circulation=circulation systémique (14–16).

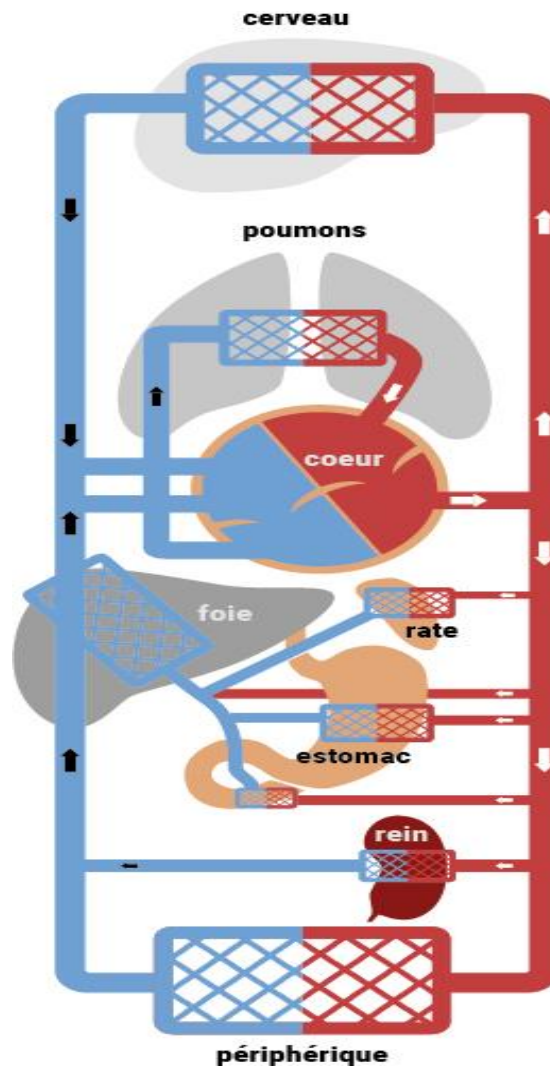


Figure 4: La circulation sanguine (17)

3.5. Le cycle cardiaque

Le cycle cardiaque est composé de 2 phases : la systole = contraction du cœur et la diastole= relaxation du cœur (11) qui se succèdent et qui se produisent à chaque battement. On parle de systole ventriculaire et de diastole ventriculaire comme la fonction cardiaque est dominée par la contraction des ventricules que par celles des oreillettes.

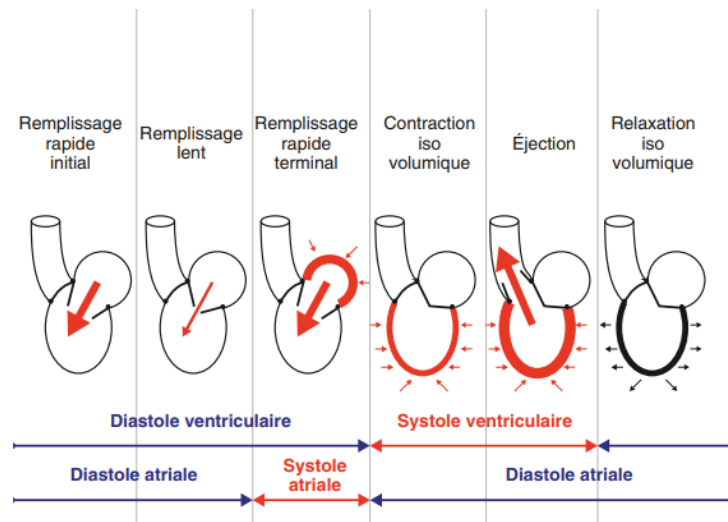


Figure 5 : Le cycle cardiaque (11)

3.5.1. Systole

La systole ventriculaire correspond à la contraction des ventricles à chaque battement cardiaque. Durant cette phase, le sang du ventricule droit est éjecté vers l'artère pulmonaire (circulation pulmonaire) et le sang du ventricule gauche est éjecté vers l'aorte (circulation systémique) (11).

3.5.2. Diastole

La diastole correspond à la phase de relâchement et de remplissage des ventricles, cette phase dure plus longtemps que la systole. Le remplissage des ventricules= fin de diastole est favorisé par la contraction des oreillettes(11). Après cette phase, les ventricules se contractent de nouveau formant ainsi un nouveau cycle.

3.6. Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)

Le volume télédiastolique (VTD) correspond à la quantité de sang contenue dans les ventricules en fin de diastole. Le volume télésystolique (VTS) correspond à la quantité de sang contenue dans les ventricules en fin de systole. Le volume d'éjection systolique (VES) est la différence entre le (VTD) et le (VTS)(11).

Le volume d'éjection systolique (VES) correspond au volume sanguin éjecté par chaque ventricule à chaque battement cardiaque, sa mesure permet de calculer la Fraction d'éjection du ventricule gauche (=FEVG), qui est indispensable pour décrire la fonction du cœur et pour caractériser l'efficacité de la contraction du cœur(4,11).

$$FEVG = \frac{VES}{VTD} \times 100$$

La FEVG correspond au pourcentage de volume sanguin éjecté lors de chaque systole (4). Sa mesure permet de distinguer l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite = IC systolique de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée = IC diastolique.

3.7. Débit cardiaque

Le débit cardiaque correspond à la quantité de sang éjecté par chaque ventricule en une minute. C'est le produit de la fréquence cardiaque (F_c) par le volume d'éjection systolique (VES). Sa valeur est exprimée en L/min et varie autour de 5 à 6 L/min (1,11).

3.7.1. Mesure

Le débit cardiaque peut être mesuré selon plusieurs méthodes comme l'écho-doppler cardiaque mais aussi la mesure de la consommation en oxygène (méthode respiratoire) du patient. Le débit cardiaque peut aussi se mesurer selon une méthode de dilution avec un indicateur coloré (vert d'indocyanine) ou thermique (11,18).

3.7.2. Relation entre débit cardiaque, pression artérielle et fréquence cardiaque

Le débit cardiaque dépend de plusieurs paramètres : la précharge, la contractilité myocardique= inotropisme, la post-charge et la fréquence cardiaque=chronotropisme(1,4).

Les grands systèmes de régulation neuro-hormonaux vont agir sur ces paramètres pour adapter le débit cardiaque aux différentes situations(11).

La précharge correspond au niveau de remplissage du ventricule en télédiastole donc assimilable au volume télédiastolique. Selon la loi de Frank-Starling, l'étirement des sarcomères et la force de contraction sont majorés par l'augmentation de la précharge soit l'augmentation du remplissage (1,4).

Le volume d'éjection systolique du ventricule gauche (VES) augmente avec la dilatation du ventricule gauche (VTD) jusqu'à un certain degré de dilatation (1).

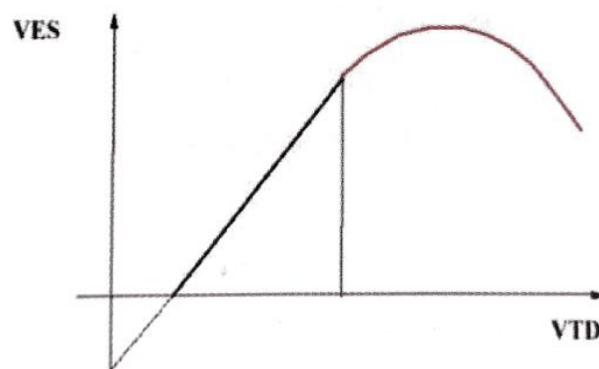


Figure 6: Loi de Frank-Starling(1)

La contractilité myocardique/inotropisme correspond à la force de contraction du myocarde, elle est sous le contrôle du système nerveux sympathique(1).

La post-charge est représentée par l'ensemble des forces s'opposant à l'éjection du ventricule et dépend des résistances artérielles (1). Lorsqu'elle augmente, la quantité de sang qui reste

dans les ventricules en fin de systole (VTS) augmente : en conséquence, le volume d'éjection systolique (VES) diminue(14).

Pour assurer la perfusion des organes, il faut assurer un débit cardiaque délivré à une pression artérielle suffisante (11).

$$\text{PA} = \text{VES} \times \text{Fc} \times \text{RAS} \quad \text{donc} \quad \text{PA} = \text{Débit cardiaque} \times \text{RAS}$$

Dans cette formule, RAS correspond aux résistances artérielles systémiques.

L'augmentation du volume d'éjection systolique (VES) et de la fréquence cardiaque (Fc) permettent au débit cardiaque de s'adapter aux besoins de l'organisme, surtout à l'effort(11).

4. Mécanismes de l'insuffisance cardiaque chronique

4.1. Classification anatomique de l'insuffisance cardiaque (mesure de la FEVG)

Selon les recommandations ESC 2021 sur le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, la mesure de la FEVG permet une classification anatomique de l'insuffisance cardiaque en 3 stades : IC à FEVG réduite/altérée, IC à FEVG légèrement réduite/altérée et IC à FEVG préservée (6,19,20).

Tableau 1: Classification anatomique de l'IC selon la FEVG, ESC 2021(6,19,20)

Type d'insuffisance cardiaque		IC à FEVG réduite/altérée	IC à FEVG légèrement réduite/altérée	IC à FEVG préservée
Critères	1	Symptômes +/- Signes	Symptômes +/- Signes	Symptômes +/- Signes
	2	FEVG ≤ 40%	FEVG 41-49%	FEVG ≥ 50%
	3	-	-	Anomalies structurelles/fonctionnelles compatibles avec altération diastolique du VG ou une augmentation des pressions de remplissage du VG Augmentation des peptides natriurétiques (BNP et NT-proBNP)

4.2. Altération de la fonction systolique

Différents mécanismes sont à l'origine de l'altération de la fonction systolique (1,4) :

- ✓ L'altération de la contractilité du myocarde d'origine primitive (cardiomyopathies dilatées primitives) entraînant une diminution de la force de contraction mais aussi d'origine secondaire comme l'infarctus du myocarde, l'alcool
- ✓ L'augmentation du volume à éjecter entraînant une surcharge mécanique

En conséquence, la FEVG est diminuée par diminution du volume éjecté à chaque systole, d'où le terme « IC à FEVG réduite/altérée ». Il en résulte une diminution du débit cardiaque et une augmentation des pressions de remplissage. Cela entraîne l'activation de mécanismes compensateurs (1,4).

4.3. Altération de la fonction diastolique

L'IC diastolique correspond à une mauvaise « relaxation » et donc à un défaut de remplissage diastolique du ventricule. En conséquence, les signes congestifs apparaissent en liaison avec l'augmentation des pressions en amont. L'HTA est la première cause de l'IC diastolique, entraînant ainsi un épaissement du muscle cardiaque. Le rétrécissement aortique et la cardiomyopathie hypertrophique (hypertrophie ventriculaire gauche) sont responsables aussi de l'altération de la fonction diastolique. L'augmentation de la rigidité intrinsèque (cardiomyopathies restrictives) et les cardiopathies ischémiques (infarctus) peuvent altérer aussi la fonction diastolique (1,5).



Figure 7: Cardiomyopathie hypertrophique primitive- Coupe transversale du myocarde (21)

Cette coupe transversale du myocarde montre l'hypertrophie (épaississement) qui prédomine au niveau du septum.

4.4. Augmentation de la post-charge

Plusieurs facteurs sont à l'origine de l'augmentation de la post-charge : l'hypertension artérielle(HTA), le rétrécissement aortique, les cardiomyopathies obstructives, les embolies pulmonaires. En conséquence, le volume d'éjection systolique (VES) diminue et le volume téléstolique (VTS) augmente (1,14).

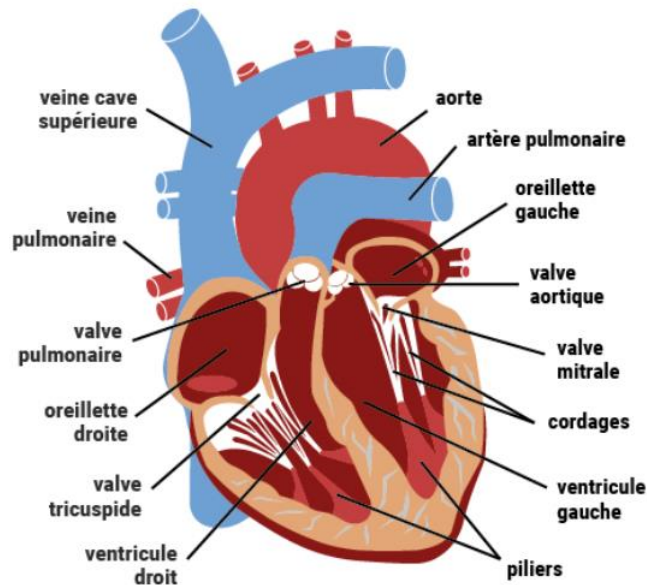


Figure 8: Cœur sain(16)

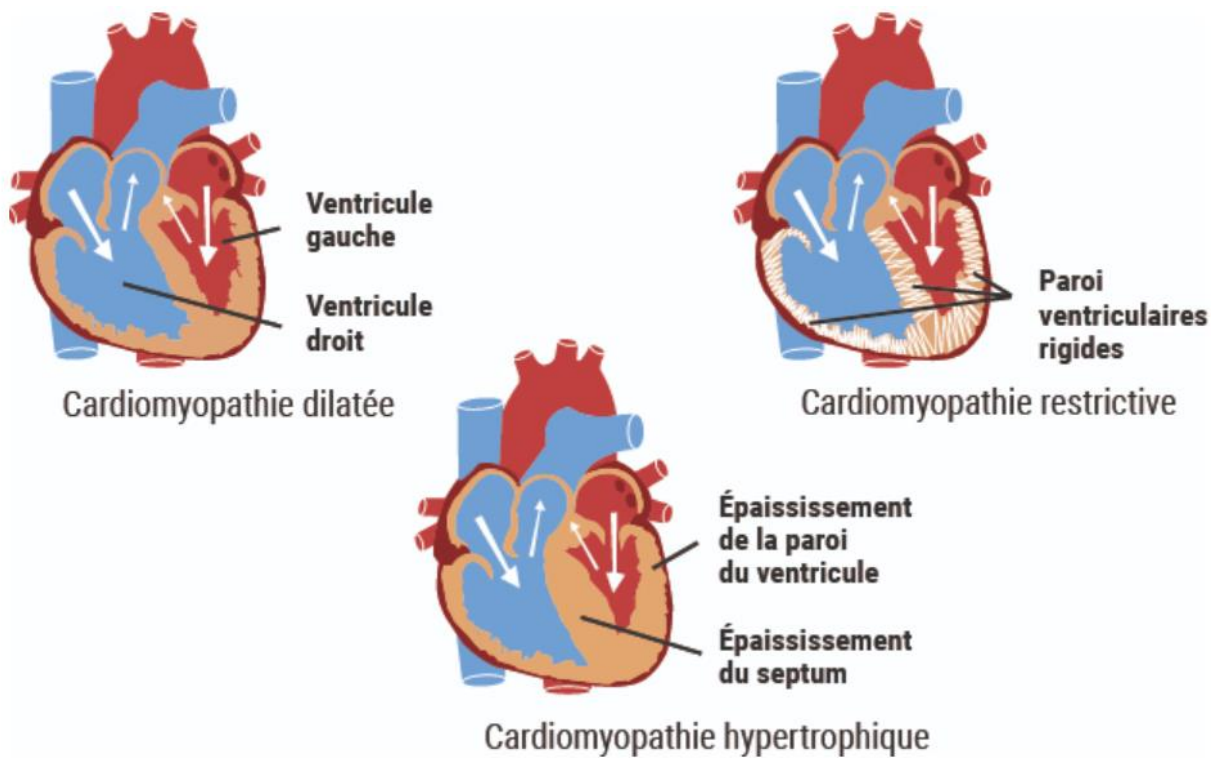


Figure 9: Causes de l'insuffisance cardiaque(5)

4.5. Mécanismes compensateurs

Les mécanismes d'adaptation se mettent en place suite à l'altération de la fonction cardiaque. Dans les premiers temps, ils maintiennent une bonne oxygénation des tissus mais peuvent aussi aggraver l'insuffisance cardiaque(1,4).

4.5.1. Au niveau cardiaque

Au niveau cardiaque, les mécanismes d'adaptation se caractérisent par :

- Une augmentation de la fréquence cardiaque sous la dépendance de l'activation sympathique , entraînant une augmentation du débit cardiaque dans un premier temps. Cette augmentation du débit cardiaque va compenser la diminution du volume d'éjection systolique (VES)(1,4). En conséquence, les dépenses énergétiques augmentent qui s'avèrent délétères sur le long terme.
- Un remodelage ventriculaire : Selon la loi de Frank-Starling, la dilatation ventriculaire est à l'origine d'une augmentation du volume d'éjection systolique liée à l'augmentation de la précharge. Ce mécanisme reste limité: la force de contraction diminue en cas de dilatation importante, en raison d'une déconnexion des ponts d'actine-myosine(1). Des signes congestifs apparaissent en raison de la dilatation du ventricule(4).
- Hypertrophie ventriculaire en réponse à l'augmentation de la post charge. En augmentant l'épaisseur myocardique, l'hypertrophie ventriculaire aura comme conséquence une baisse de la tension pariétale donc une diminution de la post-charge selon la loi de Laplace. Ce phénomène favorisera l'éjection. Il en résulte ainsi une altération de la fonction diastolique (1,22).

$$\text{Loi de Laplace (Post charge) : } Tension\ pari\grave{e}tale = \frac{Post\ charge \times diam\grave{e}tre\ VG}{2 \times Epaisseur\ de\ la\ paroi\ du\ VG}$$

4.5.2. Au niveau périphérique

- Activation du système sympathique: l'activation du système sympathique est à l'origine d'une vasoconstriction périphérique et rénale. La vasoconstriction périphérique maintient une pression artérielle correcte mais peut avoir comme conséquence une diminution du volume d'éjection en augmentant la post-charge. Il en résulte ainsi une aggravation de l'insuffisance cardiaque. En raison du phénomène de désensibilisation (diminution du nombre de récepteurs adrénergiques), un épuisement de l'effet des catécholamines sera remarqué(1,4).
- Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone : le SRAA sera stimulé suite à l'action des catécholamines sur la sécrétion de rénine, mais aussi en raison d'une baisse de la pression dans les artéioles afférentes du glomérule qui sera à l'origine d'une sécrétion de rénine. En effet, la libération de la noradrénaline aux terminaisons sympathiques des cellules juxtaglomérulaires par les catécholamines circulantes augmente la sécrétion de rénine(1,23).
La rénine entraîne une augmentation de l'angiotensine II. L'angiotensine II a une puissante action vasoconstrictive périphérique et donc elle permet de maintenir une pression artérielle correcte. L'Angiotensine II est aussi à l'origine de la stimulation de la sécrétion d'aldostérone, qui, à son tour, entraînera une rétention hydrosodée et donc une augmentation de la volémie. Cela aura comme conséquence un maintien de la pression artérielle, une augmentation du retour veineux donc de la précharge. Les

signes congestifs seront majorés à cause de l'augmentation de la pression de remplissage suite à l'augmentation de la volémie (1).

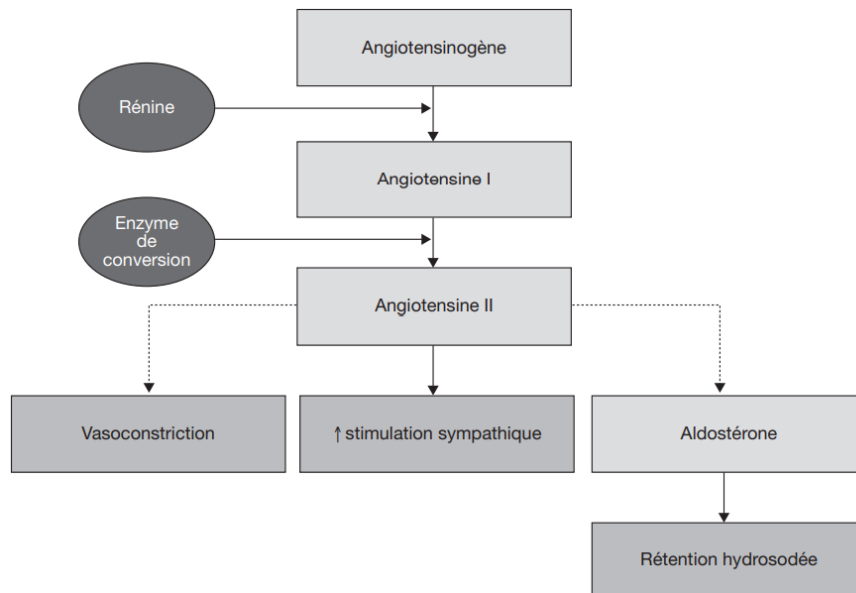


Figure 10: Système rénine-angiotensine-aldostérone(22)

- Au niveau périphérique, la sécrétion de peptides natriurétiques auriculaires (ANP) et ventriculaires (BNP) et (NT-proBNP) s'accroît (1).

5. Etiologie de l'insuffisance cardiaque

La recherche de l'étiologie de l'insuffisance cardiaque est indispensable pour établir le diagnostic et adapter un traitement spécifique(8). Il faut faire la distinction entre l'IC à FEVG réduite/altérée= IC systolique et l'IC à FEVG préservée=IC diastolique(1).

5.1. Insuffisance cardiaque gauche à FEVG réduite

5.1.1. Cardiopathies ischémiques

La cardiopathie ischémique est considérée comme la première cause d'insuffisance cardiaque à FEVG réduite (1). Le cœur des patients se retrouve dilaté mimant ainsi une cardiomyopathie dilatée primitive(8). Elle est due soit à un antécédent d'infarctus du myocarde, soit à des lésions coronariennes : il y a alors une diminution progressive de la FEVG sans nécrose par remodelage ventriculaire. L'identification des facteurs de risque cardiovasculaires est indispensable pour établir le diagnostic.

Dans le cas d'un infarctus du myocarde, plus l'infarctus est étendu plus l'évolution vers l'IC chronique est fréquente. En effet, l'infarctus du myocarde entraîne une lésion irréversible d'une partie du muscle cardiaque empêchant alors le cœur de fonctionner normalement. Suite à l'infarctus, les myocytes fonctionnels diminuent et sont remplacés par de la fibrose. Cette fibrose a comme conséquence une perte de la contractilité du ventricule gauche donc une diminution de la FEVG(1,8).

5.1.2. Cardiopathies valvulaires

Une cardiopathie valvulaire est définie comme une altération d'une ou de plusieurs valves cardiaques. Il y aura donc un défaut d'ouverture de ces valves qui peut correspondre à un rétrécissement ou à une fermeture incomplète (24). Dans le cas d'une insuffisance aortique et d'une insuffisance mitrale, il y a une surcharge de volume : le ventricule gauche se dilate et va s'adapter à la valvulopathie. Ensuite, la fonction systolique du VG s'altère lorsque la dilatation du VG est trop importante(1).

Une correction de la valvulopathie est imposée chez le patient insuffisant cardiaque porteur d'une valvulopathie fuyante ou sténosante. En absence de contre-indication, cette valvulopathie est corrigée par chirurgie ou par cardiologie interventionnelle en cas de rétrécissement mitral(8).

5.1.3. Cardiomyopathies dilatées

Dans le cas d'une cardiomyopathie dilatée, la fonction contractile s'altère et le ventricule gauche et /ou droit apparaît dilaté (4,8). Les cardiomyopathies dilatées peuvent avoir plusieurs origines : elles peuvent être idiopathiques (d'origine inconnue) le plus souvent, mais peuvent aussi avoir une origine génétique, infectieuse, toxique comme l'alcool par exemple(1,8).

5.1.4. Cardiomyopathies hypertrophiques

Dans la cardiomyopathie hypertrophique , la masse myocardique s'agrandit, surtout au niveau des parois du ventricule gauche (4). Les cardiomyopathies hypertrophiques entraînent souvent une altération de la fonction diastolique et à un certain stade, elles peuvent évoluer vers une cardiomyopathie dilatée(1).

5.1.5. Troubles du rythme

Les tachycardies soutenues, la grande bradycardie et la fibrillation atriale font partie des arythmies à risque d'IC(1).

5.1.6. HTA

Une hypertrophie ventriculaire gauche avec une fonction diastolique altérée est causée par l'hypertension artérielle. Elle peut évoluer vers une cardiomyopathie dilatée avec une FEVG altérée(1). La maladie coronaire athéromateuse et l'hypertension artérielle sont les deux principales causes à l'origine de l'insuffisance cardiaque(3,4).

5.2. Insuffisance cardiaque gauche à FEVG préservée

De nombreuses causes peuvent être à l'origine de l'IC diastolique : les cardiopathies ischémiques, l'HTA, les cardiomyopathies hypertrophiques pouvant évoluer vers une cardiomyopathie dilatée, et les cardiomyopathies restrictives. Les symptômes de l'IC diastolique sont communs aux symptômes de l'IC systolique, et sont dus à une relaxation ralentie ou incomplète mais aussi à une anomalie de la compliance ventriculaire en diastole. L'échographie-Doppler cardiaque trans-thoracique (ETT) est l'examen recommandé pour évaluer la dysfonction diastolique du ventricule gauche (1,8).

5.3. Insuffisance cardiaque droite isolée

Plusieurs étiologies sont à l'origine de l'IC droite, mais la plus fréquente est l'IC gauche : dans ce contexte on parle d'IC globale. L'IC droite peut être isolée lorsqu'elle est secondaire à certaines pathologies pulmonaires, cardiaques droites ou péricardiques. On parle de cœur pulmonaire dans le cas d'une insuffisance cardiaque droite isolée secondaire à certaines pathologies pulmonaires. Le cœur pulmonaire est donc un élargissement (dilatation) et une insuffisance du ventricule droit en réponse à une augmentation de la post-charge donc de la résistance vasculaire (hypertension artérielle pulmonaire)(1,8).

Les symptômes se caractérisent par une dyspnée, des signes fonctionnels digestifs (hépatalgie, douleurs abdominales, nausées/vomissements) et des signes de rétention hydrosodée(8).

L'IC droite peut être causée par certaines cardiopathies congénitales, une péricardite constrictive, une valvulopathie tricuspide(1,8).

6. Diagnostic de l'insuffisance cardiaque en clinique

Le diagnostic clinique de l'insuffisance cardiaque repose sur des signes fonctionnels mais aussi sur des signes cliniques. Certains symptômes/signes cliniques ne sont pas spécifiques de l'insuffisance cardiaque ce qui complique le diagnostic. Il faut donc bien établir le diagnostic pour adapter un traitement correct par la suite. On distingue les signes cliniques/fonctionnels de l'insuffisance cardiaque gauche et ceux de l'insuffisance cardiaque droite. La dyspnée paroxystique nocturne et l'orthopnée sont les symptômes les plus caractéristiques de l'IC mais ils sont moins fréquents. La dyspnée d'effort et la fatigue sont plus fréquents (25).

6.1. Insuffisance cardiaque gauche

6.1.1. Signes fonctionnels

La dyspnée est le symptôme principal de l'IC gauche, elle est liée à la congestion pulmonaire et à la réduction du débit cardiaque (1,4). La dyspnée d'effort est fréquente mais peu spécifique de la maladie, elle est classée en 4 stades selon la NYHA= *New-York Heart Association*(6,20,26,27) et représente donc la diminution de la capacité à l'effort.

L'orthopnée ou *la dyspnée de décubitus* est un autre signe fonctionnel de l'IC gauche, qui se manifeste par une difficulté à la respiration en décubitus. Le patient sera donc obligé à dormir en position assise voire semi-assise pour respirer, donc il doit dormir à l'aide d'oreillers pour surélever la partie supérieure du corps(1,8). Les épisodes de dyspnée paroxystique nocturne, l'œdème aigu pulmonaire, la toux, l'hémoptysie et l'asthénie sont d'autres signes fonctionnels de l'IC gauche.

6.1.2. Signes cliniques

Les signes cliniques de l'insuffisance cardiaque gauche se caractérisent par (1,4) :

- ✓ Une tachycardie sinusale à l'auscultation cardiaque
- ✓ Le bruit de galop qui correspond à un bruit diastolique à l'auscultation. Il témoigne de l'élévation des pressions de remplissage ventriculaire.

- ✓ Un souffle valvulaire cardiaque qui correspond à un souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle
- ✓ Des râles crépitants et un épanchement pleural à l'auscultation pulmonaire

6.2. Insuffisance cardiaque droite

6.2.1. Signes fonctionnels

L'insuffisance cardiaque droite se manifeste par (1,4) :

- ✓ Des hépatalgies donc une sensation de pesanteur douloureuse au niveau de l'hypochondre droit à l'effort en premier puis au repos
- ✓ Des œdèmes au niveau des membres inférieurs, des signes digestifs et une dyspnée à l'effort

6.2.2. Signes cliniques

Les signes cliniques de l'insuffisance cardiaque droite se caractérisent par une tachycardie à l'auscultation cardiaque, un galop droit, une insuffisance tricuspide. Des signes congestifs sont caractéristiques de l'IC droite : turgescence des veines jugulaires, hépatomégalie, ascite à un stade avancé de la maladie, œdèmes des membres inférieurs(1,4). Le signe de Harzer est caractéristique de l'IC droite , c'est un signe clinique qui permet de détecter une dilatation/hypertrophie du ventricule droit à la palpation(1).

Tableau 2: Symptômes et signes de l'IC selon l'ESC 2021(6)

Symptômes de l'IC	Signes de l'IC
Typiques : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dyspnée ✓ Orthopnée ✓ Dyspnée paroxystique nocturne ✓ Diminution de la capacité à l'effort ✓ Asthénie/Fatigue ✓ Œdème des chevilles 	Plus spécifiques : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Turgescence des veines jugulaires avec reflux hépto-jugulaire ✓ Bruit de galop à l'auscultation ✓ Déplacement latéral de l'apex
Moins typiques : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Toux nocturne ✓ Wheezing= sifflements ✓ Perte d'appétit ✓ Confusion chez les sujets âgés ✓ Palpitations ✓ Sensation de ballonnement ✓ Dépression ✓ Syncope ✓ Vertiges ✓ Bendopnée= dyspnée en antéflexion(28) 	Moins spécifiques : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Prise de poids supérieure à 2kg/semaine ✓ Perte de poids à un stade avancé de l'IC ✓ Cachexie ✓ Œdème périphérique ✓ Râles crépitants ✓ Tachycardie ✓ Tachypnée ✓ Hépatomégalie ✓ Ascite ✓ Oligurie ✓ Épanchement pleural ✓ Arythmie

6.3. Niveaux de classement de l'insuffisance cardiaque

6.3.1. Classification NYHA-Classification INTERMARCS

La classification NYHA est une évaluation fonctionnelle qui permet d'estimer la sévérité de l'insuffisance cardiaque en fonction des symptômes et des capacités à l'effort. Elle permet de classer l'IC en 4 stades :

Tableau 3: Classification fonctionnelle de la (NYHA)(1,4,19,20)

NYHA I (Stade 1)	Pas de limitation de l'activité physique Aucune gêne dans la vie courante
NYHA II (Stade 2)	Activité physique légèrement limitée Confortable au repos mais l'activité physique ordinaire entraîne des symptômes d'insuffisance cardiaque Dyspnée survenant pour des efforts importants et habituels
NYHA III (Stade 3)	Limitation marquée de l'activité physique L'activité physique moins qu'ordinaire entraîne des symptômes d'insuffisance cardiaque Dyspnée pour les efforts peu intenses de la vie courante
NYHA IV (Stade 4)	Incapacité d'exercer une activité physique sans inconfort Dyspnée permanente de repos, orthopnée

La classification INTERMARCS concerne uniquement les patients NYHA III-IV (19) et permet aussi d'estimer la sévérité de l'IC.

Tableau 4: Classification INTERMARCS (19)

Profile 1	Choc cardiogénique critique
Profile 2	Aggravation malgré le traitement inotrope
Profile 3	Stable mais inotrope dépendant
Profile 4	Symptômes au repos avec traitement oral
Profile 5	Intolérance à l'effort
Profile 6	Effort limité
Profile 7	NYHA III avancée

6.3.2. Stades définis par l'American Heart association (AHA)/American college of Cardiology(ACC)

La classification AHA/ACC est une classification récente de la sévérité de l'insuffisance cardiaque. Elle prend en compte les facteurs de risque et les anomalies structurelles du développement de l'insuffisance cardiaque (20,26,27).

Tableau 5: Classification selon l'AHA/ACC(20,26,27)

Stades de l'ACC/AHA	
A	Patient à haut risque de développer une insuffisance cardiaque mais sans maladie cardiaque structurale ou symptômes d'insuffisance cardiaque
B	Maladie cardiaque structurale Probabilité élevée de développer une insuffisance cardiaque mais sans signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque
C	Maladie cardiaque structurale Patient ayant des antécédents de symptômes ou actuellement symptomatique
D	Patient avec une insuffisance cardiaque réfractaire avec des symptômes persistants nécessitant des thérapeutiques spécialisées.

7. Exploration de l'insuffisance cardiaque

L'identification de l'étiologie de l'insuffisance cardiaque est indispensable pour déterminer un traitement spécifique.

Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque se réalise selon une évaluation clinique basée sur la présence de symptômes/signes cliniques mais aussi sur l'augmentation des biomarqueurs et l'échographie (19,25,29).

La réalisation de ce diagnostic est indispensable chez les patients avec des antécédents de maladies cardiovasculaires : infarctus du myocarde, coronaropathies, hypertension artérielle (HTA) mais aussi d'autres antécédents comme le diabète, néphropathies, toxiques (alcool et médicaments) et des antécédents familiaux de mort subite (29).

Les examens diagnostiques à réaliser sont l'ECG (électrocardiogramme), radiographie du thorax, bilan biologique standard, dosage des peptides natriurétiques (BNP et NT-pro BNP), échocardiographie doppler transthoracique, IRM, coronarographie et l'épreuve d'effort (1,8,25,29).

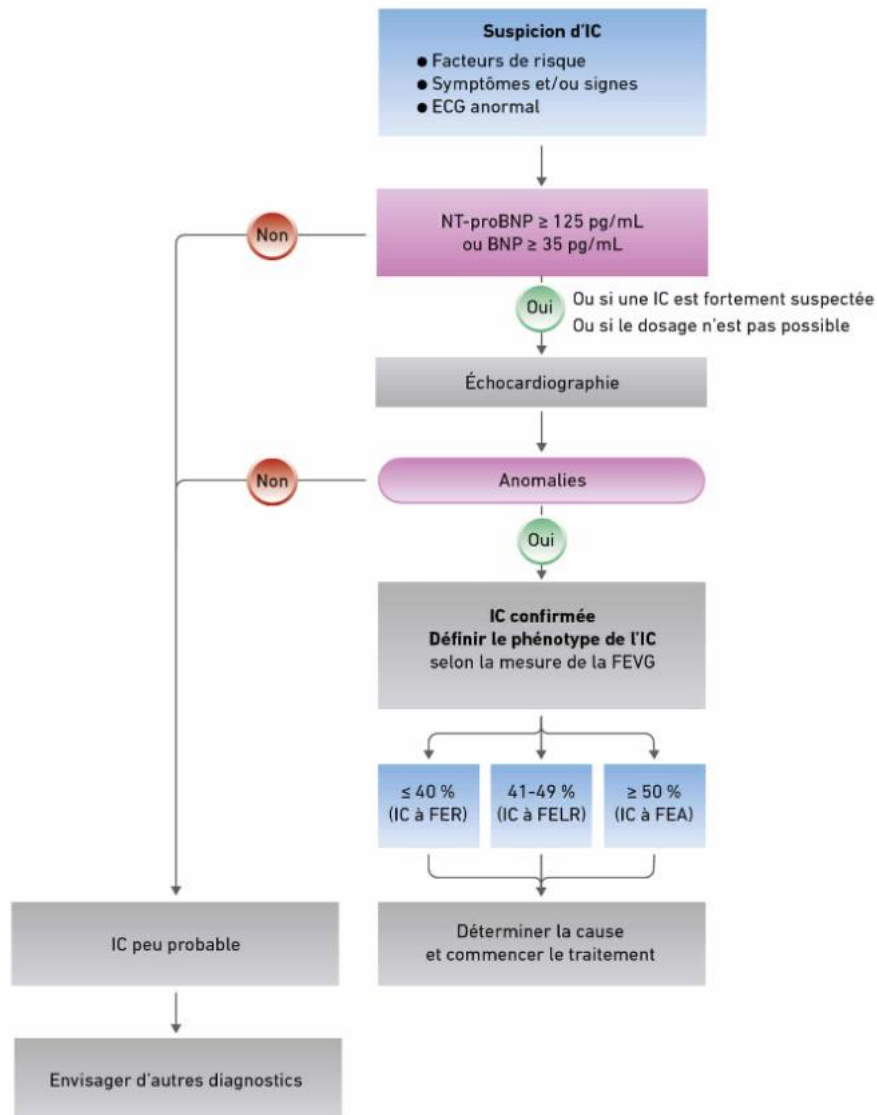


Figure 11: Démarche diagnostique d'une IC (6,29)

7.1. ECG

En cas de dysfonction systolique ventriculaire gauche, l'ECG n'est jamais « normal ». L'ECG est essentiel et les anomalies détectées ont un intérêt étiologique, par exemple une hypertrophie ventriculaire gauche, des séquelles d'infarctus du myocarde (onde Q de nécrose). L'ECG permet de détecter un bloc de branche gauche, des troubles du rythme notamment une fibrillation atriale (FA) ou un flutter qui sont des facteurs qui favorisent l'insuffisance cardiaque(1,8).

7.2. Radiographie du thorax

La radiographie du thorax doit être réalisée pour exclure d'autres causes de dyspnée (atteintes pulmonaires) . Elle peut détecter une cardiomégalie par le calcul de l'index cardiothoracique qui sera supérieur à 0,50. L'absence de cardiomégalie n'exclut pas le diagnostic d'IC. La radiographie du thorax permet aussi de détecter des signes de congestion d'œdème pulmonaire, un épanchement pleural bilatéral à prédominance droite (1,8,25).

7.3. Bilan Biologique

Quelques examens biologiques standards doivent être réalisés d'une manière systématique chez les patients diagnostiqués d'une IC (1,25) :

- La numération formule sanguine complète (NFS) afin de détecter une anémie
- Un ionogramme sanguin notamment en cas d'hyponatrémie
- Le débit de filtration glomérulaire (DFG) et la créatininémie pour évaluer la fonction rénale
- Un bilan hépatique (transaminases++) pour détecter une insuffisance hépatocellulaire en cas d'IC droite évoluée
- TSH (Thyréostimuline ou Thyroid-stimulating hormone)
- Ferritinémie pour rechercher une hémochromatose
- Marqueurs d'inflammation (CRP) afin de rechercher une myocardite
- Hémoglobine glyquée (HbA1c) et glycémie à jeun

7.4. Dosage du BNP et du NT-pro BNP

Le dosage des peptides natriurétiques « BNP » et du « NT-pro BNP » est utile dans le diagnostic d'insuffisance cardiaque, notamment chez les patients présentant une dyspnée. Dans l'insuffisance cardiaque, les peptides natriurétiques sont sécrétés par les cardiomyocytes. Suite à cette sécrétion, le pro-BNP est transformé en BNP et en NT-pro BNP. Le BNP est le seul peptide qui possède une activité biologique(4).

Ce dosage permettra donc de différencier une dyspnée d'origine pulmonaire d'une dyspnée d'origine cardiogénique. Dans l'insuffisance cardiaque, les taux plasmatiques des peptides natriurétiques sont augmentés. C'est la valeur prédictive négative élevée du dosage (98%) qui nous intéresse dans le diagnostic d'IC. L'augmentation des peptides natriurétiques peut être causée par d'autres facteurs comme l'insuffisance rénale, la fibrillation atriale et l'âge mais chez les sujets obèses ces taux sont plutôt faibles. Le dosage du BNP et du NT-pro BNP a aussi un intérêt pronostique dans le suivi d'une insuffisance cardiaque chronique connue : plus la valeur du BNP est basse à la sortie d'hospitalisation du patient plus le risque de ré-hospitalisation et de décès diminuent (1,8,25,29,30).

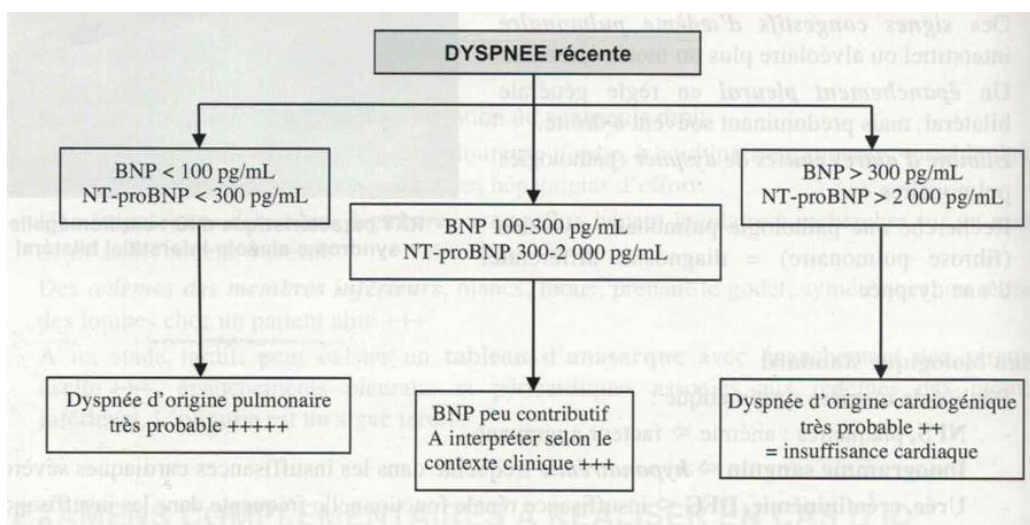


Figure 12: Algorithme pour le diagnostic étiologique d'une dyspnée(1)

7.5. Echographie-Doppler cardiaque trans-thoracique (ETT)

Devant toute suspicion d'insuffisance cardiaque, l'échographie-doppler cardiaque trans-thoracique (ETT) est un examen fondamental à réaliser. Il est simple à réaliser, non invasif et confirme l'existence ou non d'une cardiopathie, il permettra ainsi d'établir le diagnostic. La fonction ventriculaire (diastolique et systolique) et le degré de dilatation du ventricule sont également évalués par cette technique. Cet examen permet aussi de mesurer l'épaisseur des parois, les pressions de remplissage et l'aspect des valves (1,8,25).

7.6. IRM cardiaque

L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) cardiaque est un examen fondamental à intérêt étiologique dans le cas d'une insuffisance cardiaque(1). C'est une technique précise pour mesurer les volumes cardiaques, les épaisseurs pariétales et la masse du ventricule gauche (8).L'IRM cardiaque est surtout recommandé en cas de coronarographie normale pour rechercher des séquelles d'infarctus du myocarde, des signes de myocardite et d'amylose cardiaque. Il a aussi un intérêt pronostique: actuellement c'est une technique de référence pour mesurer la FEVG(1,31).

7.7. Coronarographie

La cardiopathie ischémique est la première cause d'IC: la coronarographie est indispensable à réaliser pour tout patient présentant une insuffisance cardiaque systolique(1).

7.8. Épreuve d'effort

L'épreuve d'effort est une technique qui permet de quantifier la gêne fonctionnelle du patient par mesure de la VO_2 max à l'effort donc la mesure de la durée totale de l'effort. Pour suivre l'évolution du patient cette technique peut être répétée. Elle est nécessaire à réaliser avant une transplantation cardiaque (bilan pré-greffe)(1,29).

8. Evolution et complications de l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est une pathologie chronique, très complexe et peut s'accompagner d'épisodes de décompensations cardiaques si elle n'est pas bien traitée(1). Différents facteurs sont à l'origine de ces décompensations nécessitant alors une hospitalisation (4,32). L'insuffisance cardiaque décompensée est aussi appelée insuffisance cardiaque aigüe et son diagnostic repose sur l'apparition de symptômes et de signes typiques comme par exemple l'orthopnée, des râles crépitants et un essoufflement à l'effort (33). Le taux de réhospitalisation pour insuffisance cardiaque aigüe est estimé à 44 % après six mois(34).

8.1. Evolution de l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque peut s'aggraver progressivement par des « poussées évolutives » et atteindre un stade ultime que l'on appelle « l'insuffisance cardiaque globale ». Sous traitement, il y a une amélioration des signes fonctionnels en général mais malgré tout, la fonction ventriculaire se dégrade progressivement. L'insuffisance cardiaque globale correspond ainsi à l'association des signes d'IC gauche et droite(1).

Différents facteurs sont à l'origine des décompensations d'IC et donc sont à risque de réhospitalisation (1) :

- Les écarts au régime sans sel
- La non observance/arrêt du traitement
- Facteurs cardiovasculaires : Troubles du rythme (fibrillation auriculaire ++), poussée hypertensive et poussée ischémique, traitement bradycardisant
- Facteurs extra-cardiologiques : fièvre, infection, anémie, aggravation d'une BPCO, médicaments (AINS/Corticoïdes), surinfection bronchique

Nombre de séjours pour décompensation cardiaque par région pour 100 000 habitants en 2008 ^(a)

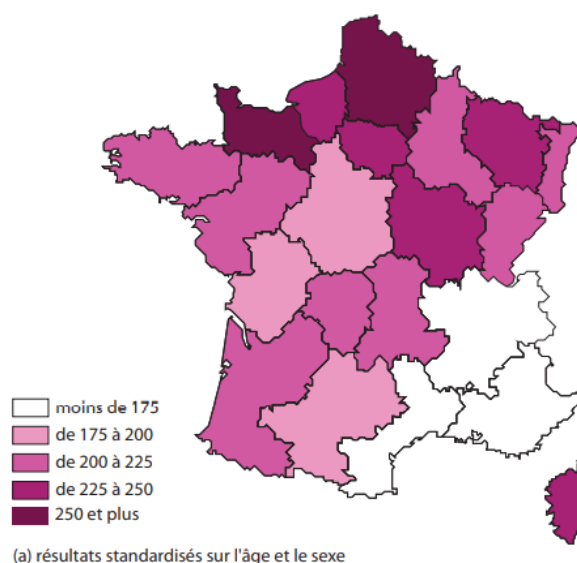


Figure 13: Nombre de séjours pour décompensation cardiaque par région pour 100 000 habitants en 2008 en France(35)

Cette carte montre que le taux d'hospitalisation pour décompensation cardiaque standardisé sur le sexe et l'âge est variable selon les régions. Ce taux est le plus élevé en Picardie, Nord-Pas-De-Calais et en Basse Normandie. On note une morbi-mortalité cardiovasculaire importante en Nord-Pas-De-Calais et en Picardie.

8.2. Complications

Les complications de l'insuffisance cardiaque chronique sont nombreuses mais la plus fréquente est la mort subite qui est secondaire aux troubles du rythme ventriculaire. Suite à la dégradation de la fonction ventriculaire gauche, la fréquence des troubles du rythme

ventriculaire augmente. Les accidents thrombo-emboliques et l'insuffisance cardiaque globale sont d'autres complications de l'IC gauche(1).

8.3. Pronostic

En général, la moitié des malades décèdent 4 ans après le diagnostic et le pronostic de l'IC est sévère: la mortalité à 1 an est de 35% à 55% chez les patients insuffisants cardiaques de stade III et IV (classification de la *NYHA*). Les facteurs de mauvais pronostic sont: la vieillesse, l'augmentation des peptides natriurétiques (BNP élevé ++), les antécédents de mort subite, la cardiopathie ischémique, les troubles du rythme, les stades III/IV d'IC selon la *NYHA* et les insuffisances rénales sévères(1).

Partie 2: Stratégie thérapeutique « classique » dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

1. Objectifs thérapeutiques

Avec l'arrivée des nouvelles stratégies thérapeutiques, le traitement de l'insuffisance cardiaque a beaucoup évolué durant ces dernières années (19). Le traitement médicamenteux est primordial et doit être envisagé en même temps que les règles hygiéno-diététiques et avant la mise en place d'un traitement électrique/dispositif implantable. L'objectif du traitement médicamenteux est donc de réduire la mortalité liée à l'insuffisance cardiaque, prévenir les hospitalisations liées à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque, améliorer la qualité de vie et la capacité fonctionnelle des malades et soulager leur symptômes(6,29). Le traitement initial associe donc le traitement pharmacologique aux mesures hygiéno-diététiques et si cela n'est pas suffisant, le recours aux dispositifs implantables peut être envisagé (36). Le but du traitement est de ralentir la progression de la maladie pour éviter d'arriver à un stade très avancé de l'IC (36,37).

Il faut traiter la cardiopathie causale pour éviter la progression de la maladie mais aussi traiter les symptômes pour améliorer la qualité de vie des patients. L'objectif du traitement vise à augmenter le débit cardiaque et/ou diminuer les pressions de remplissage du ventricule gauche dans le but d'améliorer les signes de congestion(38).

Les objectifs principaux du traitement symptomatique visent à (38) :

- ✓ Lutter contre la rétention hydro-sodée dans le but de réduire les signes congestifs
- ✓ Augmenter la contractilité myocardique donc l'inotropisme
- ✓ Diminuer la précharge
- ✓ Diminuer la post-charge
- ✓ Réduire la toxicité liée aux systèmes neuro-hormonaux : le système sympathique et le système rénine-angiotensine aldostérone (SRAA)

2. Traitement médicamenteux spécifique de l'insuffisance cardiaque chronique

2.1. Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique à FEVG réduite

Selon les nouvelles recommandations de l'ESC 2021, le traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite/altérée ($\leq 40\%$) repose sur quatre classes thérapeutiques principales que l'on nomme « les 4 piliers ». Ce traitement a pour but de prolonger la durée de vie du patient qui a une insuffisance cardiaque, réduire la mortalité/hospitalisation et limiter l'aggravation de l'insuffisance cardiaque. Cette stratégie associe quatre classes thérapeutiques : (6,19,29,39,40) :

- ✓ Les IEC (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II) ou ARA2 (Antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II) ou ARNI (Antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II/ inhibiteurs de la néprilysine soit l'association sacubitril-valsartan)

- ✓ Les bêtabloquants
- ✓ Les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone
- ✓ Les inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose de type 2 (isGLT2)

Cette quadrithérapie est associée aux diurétiques de l'anse en cas de signes congestifs mais aussi pour limiter les hospitalisations liées à l'IC (39).

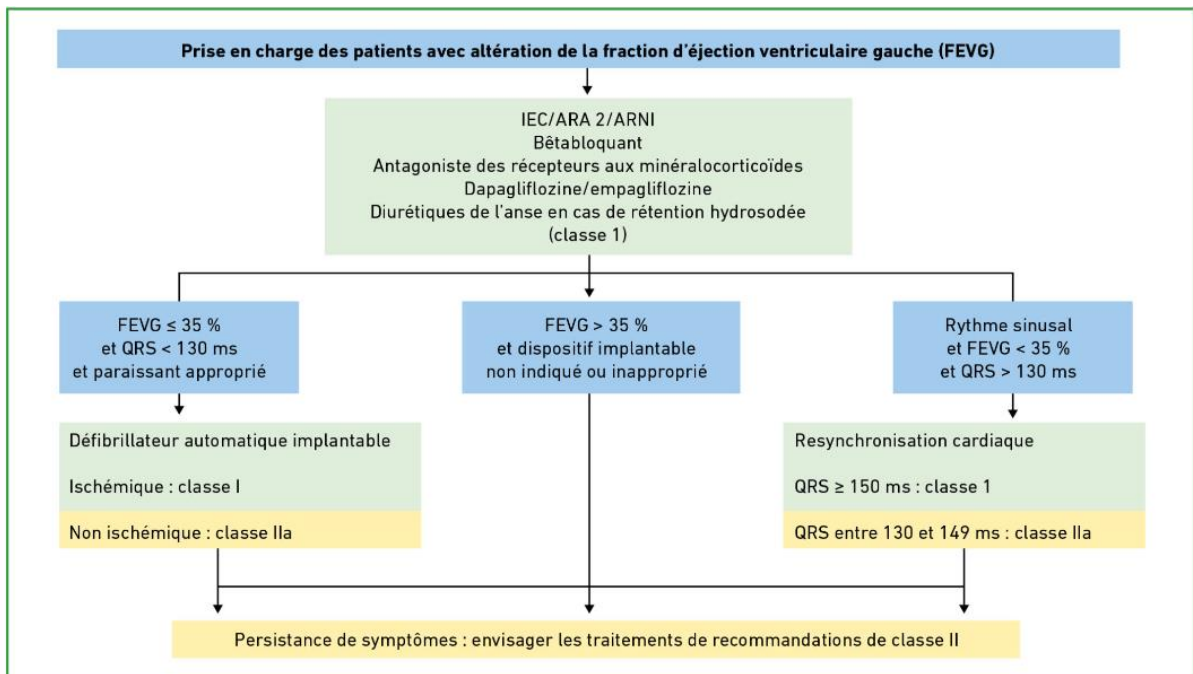


Figure 14: Algorithme thérapeutique de la prise en charge de l'IC à FEVG réduite selon les recommandations ESC 2021(40).

Il faut que les 4 classes thérapeutiques soient prescrites simultanément, le plus rapidement possible et dans n'importe quel ordre. Les isGLT2 (empagliflozine et dapagliflozine) sont avantageux par rapport aux autres classes : ils ont une posologie unique de 10 mg par jour. Les diurétiques sont utilisés en cas de signes congestifs, ils ont une indication symptomatique. La situation clinique est réévaluée une fois que le traitement est instauré et que la dose cible est atteinte, cela permettra d'adapter le traitement par la suite en fonction de l'évolution clinique de la maladie et selon la valeur de la FEVG. S'il n'y a pas d'amélioration de l'état du patient, le recours aux dispositifs implantables de type défibrillateur automatique implantable ou resynchronisation bi-ventriculaire peut être envisagé(40).

Dans cette partie, nous allons aborder la stratégie thérapeutique classique qui comprend : IEC/ARA2, bêtabloquants, diurétiques de l'anse, antagonistes des récepteurs à l'aldostérone, ivabradine, digoxine, sacubitril-valsartan et l'omecamtiv mecarbil. La dernière partie sera consacrée à la classe des isGLT2.

Les doses des médicaments utilisés dans le traitement de l'IC à FEVG réduite sont disponibles en Annexe 1.

2.1.1. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II(IEC)

Les IEC sont recommandés en première intention dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite ($\leq 40\%$) et sont utilisables à tous les stades symptomatiques (stades II à IV) (41). Ils ont un intérêt dans la réduction de la mortalité et des risques d'hospitalisations liées à l'IC(29). Les IEC indiqués dans le traitement de l'IC sont le ramipril, le captopril, l'énalapril, le lisinopril et le trandolapril (4). Ils sont introduits à faible dose au début et ensuite la posologie est augmentée progressivement pour atteindre une dose maximale tolérée(38).

Mécanisme d'action: Les IEC inhibent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, donc ils diminuent les effets liés à la fixation de l'angiotensine II sur les récepteurs AT1 (vasoconstriction, stimulation du système sympathique et libération d'aldostérone et d'ADH) et sur les récepteurs AT2. Ils inhibent aussi la dégradation de la bradykinine qui a des propriétés vasodilatatrices. En conséquence, le taux de bradykinine augmente donc la synthèse de prostaglandines augmente et le taux d'angiotensine II diminue, ceci est à l'origine d'un double effet vasodilatateur(22,42,43).

Les principaux effets indésirables liés aux IEC sont la toux sèche, l'hyperkaliémie, l'hypotension orthostatique avec un risque d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle en début de traitement ce qui impose une augmentation progressive des posologies et une surveillance de la tension artérielle surtout chez le sujet âgé (41).

Intérêt dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque: L'inhibition de l'enzyme de conversion est à l'origine d'une diminution de la vasoconstriction et d'une diminution de la rétention hydrosodée induite par l'aldostérone. L'intérêt de cette classe thérapeutique est qu'elle limite le remodelage ventriculaire lié aux effets de l'angiotensine II et de l'aldostérone sur le myocarde. Il en résulte une réduction de la post-charge et de la pression de remplissage, une augmentation du VES donc une augmentation du débit cardiaque et une baisse de la pression artérielle (22).

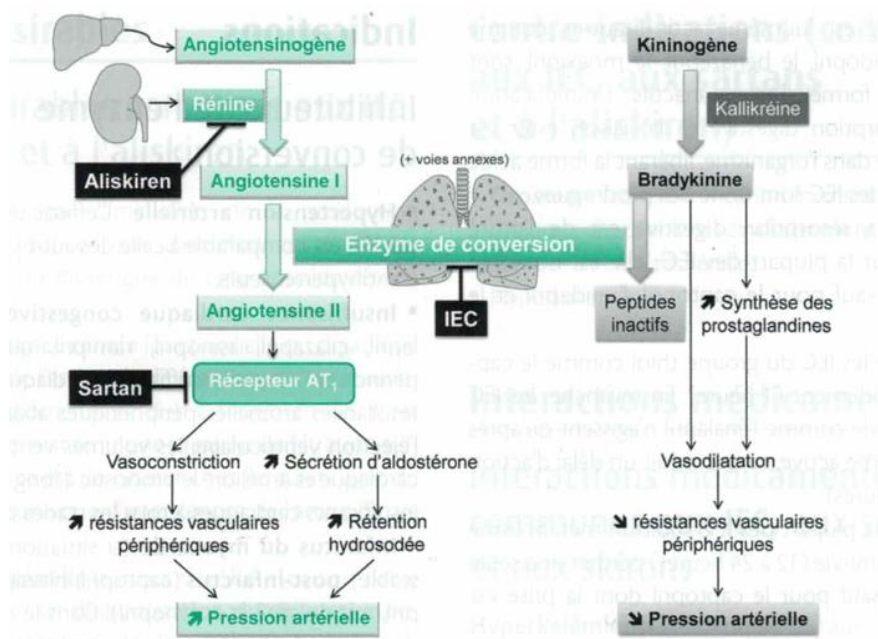


Figure 15: Système rénine-angiotensine aldostérone(41)

2.1.2. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2)

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) sont indiqués dans l'IC à FEVG réduite ($\leq 40\%$) en cas d'intolérance aux IEC ou en cas d'intolérance à l'association sacubitril-valsartan(ARNI). Ils peuvent être utilisés à différents stades de la NYHA (stades II à IV) en association avec les autres médicaments formant la quadrithérapie (19,38). Ils peuvent être associés aux IEC chez les patients avec des symptômes persistants en l'absence d'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'aldostérone(41). Les ARA2 permettent une réduction du risque d'hospitalisation et de mortalité cardio-vasculaire(29). Dans le traitement de l'IC cardiaque, les ARA2 utilisés sont le candésartan, le valsartan et le losartan(4).

Mécanisme d'action : Les ARA2 sont des antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Cet effet antagoniste sur les récepteurs AT1 est à l'origine d'une augmentation dose dépendante des taux plasmatiques de rénine, d'angiotensine I, d'angiotensine II et une diminution de la concentration plasmatique en aldostérone. En conséquence, il en résulte un effet vasodilatateur. Les effets sont ainsi similaires aux IEC à l'exception de l'accumulation de bradykinine(22,41,43).

Les effets indésirables principaux des ARA2 sont l'hyperkaliémie, l'hypotension orthostatique avec un risque d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle en début de traitement ce qui impose une augmentation progressive des posologies et une surveillance de la tension artérielle surtout chez le sujet âgé(4,41).

Concernant la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, les conséquences hémodynamiques liées à l'utilisation des ARA2 sont similaires à celles induites par les IEC(22).

2.1.3. Bétabloquants

Les bêtabloquants ont montré un bénéfice dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, leur utilisation est recommandée en cas d'IC stable et permet une réduction des hospitalisations et des mortalités liées à l'IC(19,29).

Les bêtabloquants sont prescrits en cas d'IC systolique avec une FEVG $\leq 40\%$, et à différents stades de la NYHA (stades II à IV) ou au stade NYHA I en cas de post-infarctus(38).

Quatre bêtabloquants sont indiqués dans le traitement de l'IC : le bisoprolol, le métoprolol, le carvedilol et le nébivolol(44).

L'initiation du traitement se fait à très faible dose (1/10^e de la dose finale) et cette dose est augmentée progressivement par paliers tous les 7 à 15 jours et est évaluée 3 mois après le traitement(38,44). Si le patient ne tolère pas la dose augmentée, il vaut mieux prescrire une dose plus faible que d'arrêter totalement le traitement (45).

Tableau 6: Rappels sur la distribution des récepteurs β -adrénergiques (46)

Sous type prédominant	Tissu, organe	Effet des bêtabloquants
β_1	Myocarde : tissu conduction	Chronotrope (fréquence), dromotrope (conduction) et bathmotrope (excitabilité) négatifs
	Myocarde : myocytes	Inotrope (contractilité) et lusitrope (relaxation) négatifs
	Appareil juxtaglomérulaire	Réduction de la sécrétion de rénine
	Tissu adipeux	Lipolyse
β_2	Artères musculaires	Vasoconstriction
	Bronches	Bronchoconstriction
	Œil	Diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse
	Vessie (relaxation)	/
	Utérus gravidé (relaxation)	
	Foie, muscle	Diminution de la glycogénolyse
	Pancréas	Diminution de la sécrétion d'insuline induite par le glucose
β_3	Tissu adipeux	Lipolyse

Mécanisme d'action : Les bêtabloquants sont des antagonistes compétitifs des récepteurs β -adrénergiques (β_1 et β_2)(44). Ils s'opposent ainsi aux effets négatifs de la stimulation du système adrénergique(4).

Les effets indésirables les plus fréquents liés à la prise des bêtabloquants sont l'asthénie, l'hypotension orthostatique et la bradycardie (4,46). Il faut une surveillance de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et un ECG de contrôle à chaque instauration de traitement ou en cas d'augmentation de la posologie(38).

Intérêt dans la prise en charge de l'IC : Les bêtabloquants s'opposent aux effets de la stimulation sympathique (4,38), ils entraînent:

- ✓ Une réduction de la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif)
- ✓ Une amélioration de la capacité d'effort et des symptômes
- ✓ Une amélioration de la contractilité
- ✓ Une amélioration du remodelage ventriculaire
- ✓ Une augmentation du VES et de la FEVG avec une augmentation possible de la FEVG de 25 à 30% (effet apparaissant qu'à partir du deuxième mois de traitement)
- ✓ Une diminution des troubles du rythme ventriculaire donc du risque de mort subite

2.1.4. Diurétiques de l'anse

Les diurétiques de l'anse sont prescrits dans l'insuffisance cardiaque en cas de symptômes/signes congestifs (œdème pulmonaire, œdèmes des membres inférieurs). Ils permettent d'améliorer la capacité à l'effort et de réduire les risques d'hospitalisations(19,38,40,47).

Tous les diurétiques peuvent être utilisés en cas d'insuffisance cardiaque mais les diurétiques de l'anse représentent le traitement de référence(22,41). Ils sont plus puissants que les diurétiques thiazidiques (diurèse plus intense et plus courte) et sont plus efficaces en cas d'insuffisance rénale(22,25,38). Les diurétiques thiazidiques peuvent être associés aux diurétiques de l'anse en cas d'œdèmes résistants mais cela nécessite une surveillance

biologique et clinique à cause du risque de déshydratation, d'hypovolémie et de troubles hydroélectrolytiques(41).

Les diurétiques de l'anse qu'on utilise en cas d'IC sont le furosémide et le bumétanide(38), ils vont agir sur la rétention hydro-sodée. Les posologies des diurétiques sont généralement faibles en début de traitement et sont augmentées progressivement par la suite(41).

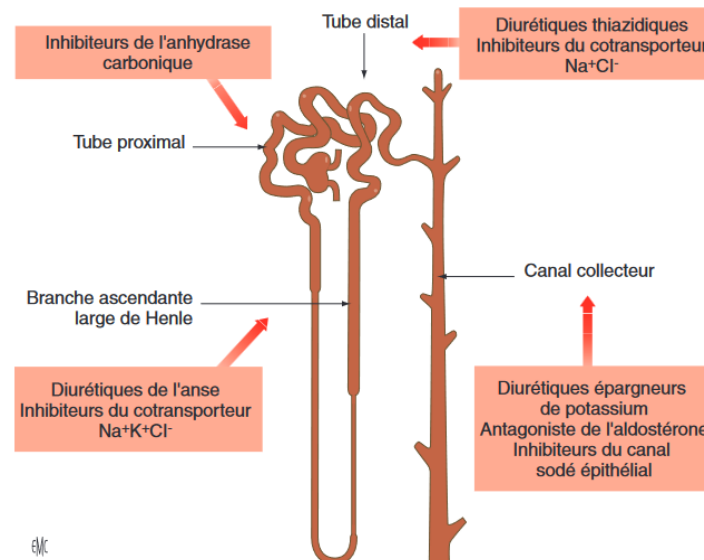


Figure 16: Cibles pharmacologiques des diurétiques(48)

Mécanisme d'action : Les diurétiques de l'anse agissent en inhibant le co-transporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé ce qui favorise la diminution de la réabsorption de potassium et de sodium(43,49). Ils agissent aussi en inhibant la réabsorption d'eau au niveau de la branche descendante de l'anse de Henlé ce qui permet donc de traiter la rétention hydro-sodée et de maintenir un état d'euvolémie(4,25,43).

Les effets indésirables principaux des diurétiques de l'anse sont l'hypokaliémie et la déshydratation(38).

2.1.5. Antagonistes des récepteurs de l'aldostérone

Les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone sont recommandés dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite ($\leq 40\%$) car ils permettent de réduire la mortalité et les risques d'hospitalisations(19,29). Ils sont indiqués à des doses qui sont faibles, et peuvent être utilisés à différents stades de la NYHA (II à IV) en association avec les autres médicaments de la quadrithérapie(38). Du fait de leur effet hyperkaliémiant, l'utilisation de ces médicaments est contre-indiquée chez les patients qui ont une hyperkaliémie et une insuffisance rénale(25). Dans l'insuffisance cardiaque, les médicaments utilisés sont la spironolactone et l'éplérénone(38).

Les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone sont également appelés « antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM) »(4).

Mécanisme d'action : Les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone sont des diurétiques épargneurs de potassium, ils agissent au niveau du tube contourné distal et permettent de diminuer l'expression de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{H}^+$, ce qui est à l'origine d'une diminution de la réabsorption de Na^+ et de l'excrétion du potassium(43). Ils s'opposent aux effets de l'aldostérone qui est responsable de la rétention hydro-sodée et diminuent la fibrose au niveau du myocarde(38). Ils permettent de limiter le remodelage ventriculaire(4).

Les effets secondaires les plus fréquents des ARM sont l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale, ce qui oblige à faire des contrôles de la kaliémie et de la fonction rénale avec le traitement(25,38).

2.1.6. Ivabradine

L'ivabradine (Procoralan®) est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à **FEVG ≤ 35% chez les patients symptomatiques, en rythme sinusal et ayant une fréquence cardiaque ≥ 70bpm**(38) :

- ✓ En cas d'intolérance ou de contre-indication aux bêtabloquants, dans le but de diminuer le risque d'hospitalisations et de décès, mais toujours associé aux IEC et ARM(29).
- ✓ En cas de persistance des symptômes (NYHA II-IV) malgré la prise de bêtabloquants, d'IEC et d'ARM, dans le but de réduire les hospitalisations et la mortalité liée à l'IC(29).

Mécanisme d'action : L'ivabradine agit en inhibant le courant pacemaker I_f qui contrôle la dépolarisation diastolique au niveau du nœud sinusal et qui régule la fréquence cardiaque, cette inhibition entraîne une diminution de la fréquence cardiaque au repos et à l'effort (effet chronotrope négatif)(41,50,51). En conséquence, le travail du cœur et sa consommation en oxygène diminuent et il y aura une meilleure tolérance à l'effort(41,51).

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'hypotension et la bradycardie(50).

2.1.7. Digoxine

La digoxine est un traitement de 2^e intention dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque(38). Elle n'a pas d'effet sur la mortalité mais améliore les symptômes, la qualité de vie(4) mais aussi la tolérance à l'effort(47). Elle est surtout recommandée dans l'IC chez les patients ayant une fibrillation atriale à rythme ventriculaire rapide(4,22,52). Elle est utilisée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque pour réduire les hospitalisations chez les patients en rythme sinusal avec des symptômes persistants, malgré la prise de bêtabloquants, d'IEC/ARA2 et d'ARM(22,29,37).

Mécanisme d'action : La digoxine inhibe la pompe $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$, entraînant ainsi une accumulation intracellulaire de Na^+ et une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire(43,53). Il en résulte une augmentation de la contractilité myocardique (effet inotrope positif).

La digoxine permet également de diminuer l'automatisme (effet chronotrope négatif) et de ralentir la conduction atrioventriculaire (effet dromotrope négatif) mais à des concentrations thérapeutiques. Ceci est lié à une augmentation du tonus vagal et à une diminution du tonus sympathique. La digoxine permet aussi d'augmenter l'excitabilité ventriculaire (effet bathmotrope positif) mais à des concentrations plus élevées(53).

Les effets vasculaires de la digoxine sont une diminution de la précharge et une diminution de la post-charge(41) ce qui permet d'améliorer le débit cardiaque chez les patients qui ont une IC.

Il faut un contrôle régulier de la kaliémie et de la digoxinémie surtout chez les sujets âgés et chez les personnes qui ont une insuffisance rénale(37).

2.1.8. Association Sacubitril-Valsartan

L'association Sacubitril-Valsartan « Entresto® » fait partie de la classe des ARNI : antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II / inhibiteurs de la néprilysine(25).

L'Entresto® associe le valsartan et le sacubitril et a un intérêt dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque par une double action: il agit à la fois sur le système rénine-angiotensine-aldostérone mais aussi sur les peptides natriurétiques(54). Cette association est recommandée dans l'IC à FEVG réduite ($\leq 35\%$), aux stades NYHA II à IV, en remplacement d'un IEC dans le but de réduire les risques d'hospitalisations et de décès, chez les patients qui restent symptomatiques malgré la prise d'IEC, de bêtabloquants et d'ARM(6,29,40). L'Entresto® peut être aussi recommandé en 1^{ère} intention à la place d'un IEC(40).

Tableau 7: Indications et précautions de l'association sacubitril-valsartan(55)

Tableau. Prescription de sacubitril/valsartan, indication et principales précautions.		
Indication	Précautions	Contre-indications
<ul style="list-style-type: none"> • NYHA 2 à 4 • Stabilité clinique d'environ 4 semaines • FEVG < 35 % • Patient sous IEC à au moins 50 % de la posologie maximale recommandée • Décompensation cardiaque l'année précédente et BNP > 100, ou BNP > 150 	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt IEC 36 h avant initiation • Posologie faible (24/26) si PAS 100-110, clairance < 30 • Anticiper la diminution de la posologie des diurétiques de l'anse 	<ul style="list-style-type: none"> • PAS < 100 mmHg • Kaliémie > 5,4 • Insuffisance rénale terminale • Traitement concomitant par IEC

Mécanisme d'action: L'Entresto® a une double action : il agit sur le système rénine-angiotensine-aldostérone par un effet antagoniste sur les récepteurs AT1 de l'angiotensine II (valsartan) mais aussi par une inhibition de la néprilysine qui est responsable de la dégradation des peptides natriurétiques (sacubitril)(38). Le système rénine-angiotensine-aldostérone est donc inhibé et les concentrations de peptides natriurétiques sont augmentées(BNP)(38).

L'augmentation de la concentration en peptides natriurétiques (BNP) est responsable d'une diminution de la rétention hydro-sodée donc d'une amélioration de la diurèse et de la natriurèse. La rénine et la sécrétion d'aldostérone sont inhibées par les peptides natriurétiques(25).

L'effet indésirable le plus fréquent avec ce médicament est l'hypotension orthostatique(6).

L'Entresto® inhibe la dégradation du BNP et non du NT-proBNP. Il faut donc réaliser le dosage sanguin du NT-proBNP chez un patient traité par Entresto® pour le suivi de l'IC(38,56).

2.1.9. Omecamtiv Mecarbil

L'Omecamtiv Mecarbil a prouvé une efficacité significative importante dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite, il permet une réduction des hospitalisations pour IC et des décès d'origine cardiovasculaire. Ce traitement est encore plus efficace quand la FEVG est basse(57,58).

Ces résultats ont été démontrés dans l'étude GALACTIC-HF. C'est une étude de phase 3, multicentrique, randomisée en double aveugle, testant l'efficacité de l'omecamtiv mecarbil *vs placebo* dans l'IC à FEVG réduite (**≤35%**) chez des patients symptomatiques (stades NYHA II à IV), avec un critère principal de jugement: hospitalisations pour IC ou décès cardiovasculaires(57,58).

Mécanisme d'action : L'omecamtiv mecarbil est un activateur de la myosine cardiaque et agit au niveau du sarcomère. Il se fixe sur la myosine et agit en augmentant les interactions actine-myosine, sans augmenter la consommation du myocarde en oxygène. Il en résulte ainsi une augmentation dose dépendante de la contractilité cardiaque(59).

L'omecamtiv mecarbil entraîne une augmentation du VES donc du débit cardiaque, une diminution de la fréquence cardiaque, une amélioration de la fonction cardiaque et favorise le remodelage du ventricule gauche. Il est à l'origine d'une diminution des peptides natriurétiques (NT-proBNP). Plus la FEVG est basse (**≤22%**), plus ce traitement est efficace dans la prise en charge de l'IC systolique(57,58).

2.2. Le mavacamten dans la cardiomyopathie hypertrophique obstructive

La cardiomyopathie hypertrophique est caractérisée par une hypertrophie du muscle cardiaque et elle est à l'origine d'une hypercontractilité avec une dysfonction diastolique. Le Mavacamten est considéré comme le premier traitement spécifique de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive(57,60).

Mécanisme d'action : Le Mavacamten est un inhibiteur allostérique de la myosine ATPase cardiaque. Il permet de diminuer les interactions entre l'actine et la myosine qui aura comme conséquence une réduction de l'hypercontractilité et une amélioration du métabolisme énergétique(57,60).

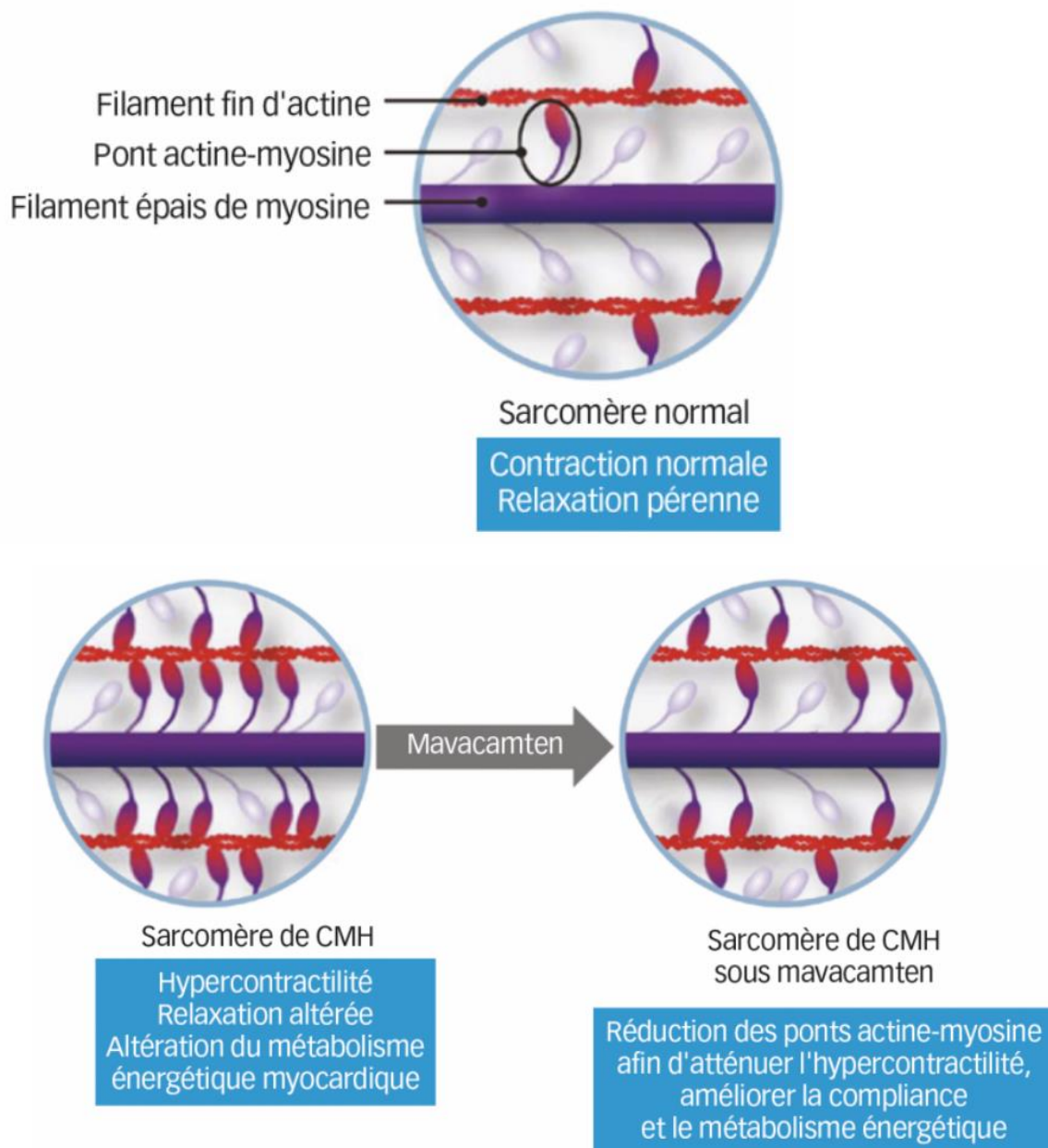


Figure 17: Mécanisme d'action du Mavacamten(61)

L'efficacité du Mavacamten dans le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive a été prouvée dans l'étude « EXPLORER-HCM ». C'est une étude de phase 3, multicentrique, randomisée en double aveugle testant l'efficacité du mavacamten *vs placebo* dans le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive, pendant une durée de 30 semaines. Elle a été effectuée chez des patients symptomatiques (stades II à III de la NYHA) porteurs d'une cardiomyopathie hypertrophique(CMH) obstructive, recevant un traitement médical mavacamten *vs placebo*. Les patients sous disopyramide étaient exclus de l'étude (57,60).

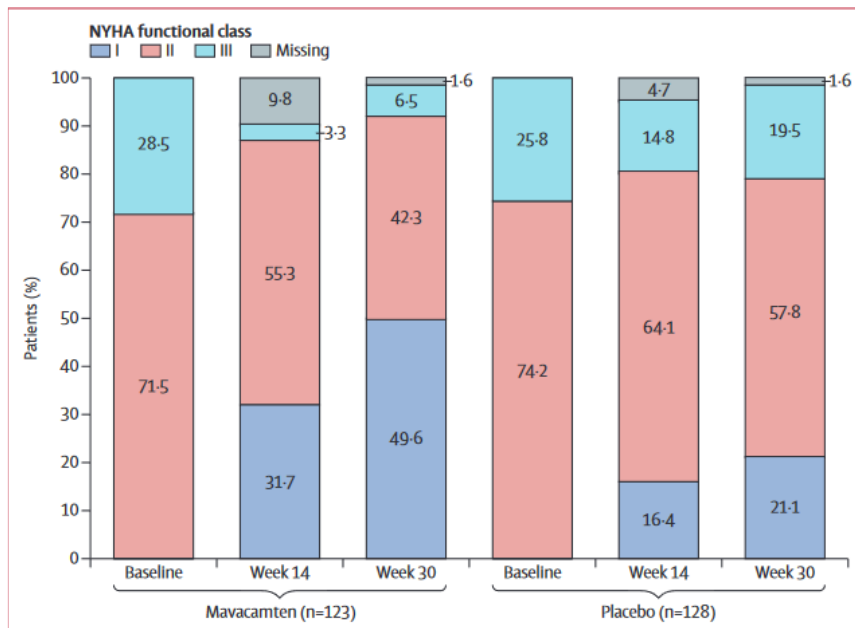


Figure 18: Comparaison des stades NYHA chez les patients recevant le Mavacamten vs Placebo(60)

Les résultats de l'étude étaient favorables mais avec un profil de tolérance satisfaisant à 30 semaines. D'autres études sont actuellement en cours pour évaluer l'efficacité de ce médicament à long terme(57,60).

Selon l'étude « EXPLORER-HCM », le Mavacamten entraîne (57,60) :

- Une amélioration de la tolérance à l'effort/capacité fonctionnelle
- Une réduction du gradient maximal intra-ventriculaire gauche donc une réduction de l'obstruction
- Une amélioration des symptômes
- Une amélioration de la qualité de vie
- Une amélioration du métabolisme énergétique

Le Mavacamten peut entraîner une réduction « transitoire » de la FEVG, et pour l'instant il n'y a aucune preuve sur l'efficacité du médicament sur la mortalité. Les effets secondaires du Mavacamten sont légers, il peut entraîner des vertiges et des étourdissements (57,60).

2.3. Cas de l'insuffisance cardiaque à FEVG légèrement réduite

Selon les recommandations de l'ESC 2021 sur le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, le traitement médicamenteux de l'IC à FEVG légèrement réduite (**FEVG 41-49%**) chez les patients symptomatiques NYHA II à IV repose surtout sur l'utilisation de diurétiques en cas de congestion pour diminuer les symptômes/signes. Concernant les autres classes de médicaments, l'utilisation d'un IEC, ARA2, bêtabloquant ,ARM et ARNI(Sacubitril-Valsartan) peut être envisagée pour réduire les risques de décès et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque(6).

2.4. Cas de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée

Selon les recommandations de l'ESC 2021 sur le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, le traitement médicamenteux de l'IC à FEVG préservée (**FEVG \geq 50%**) repose sur un traitement médicamenteux à visée symptomatique. L'utilisation de diurétiques est recommandée en cas de signes de congestion pour réduire les symptômes(6,38).

Aucun traitement n'a prouvé son efficacité sur la mortalité chez les patients qui ont une IC à FEVG préservée. Cependant le dépistage, le traitement étiologique et le contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires (HTA, dyslipidémie, diabète, obésité...) est nécessaire pour la prévention de l'IC à FEVG préservée(6,38).

L'HTA doit être traitée pour réduire les hospitalisations et prévenir l'apparition d'une IC. Chez les patients à haut risque cardiovasculaire, la prise de statines est recommandée pour prévenir les risques d'apparition d'IC et prévenir les hospitalisations. Chez les personnes diabétiques à haut risque cardio-vasculaire, l'utilisation des iSGLT2 est recommandée et s'avère utile dans la prévention des hospitalisations pour IC(6).

À ce jour, seuls les iSGLT2 semblent avoir un bénéfice sur la prise en charge de l'IC à FEVG préservée. Ils diminuent les risques d'hospitalisations pour IC (premières ou récidives) de 27% (cf. Étude EMPEROR-PRESERVED).

3. Autre traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

3.1. Traitement électrique

3.1.1. Défibrillateur automatique implantable

Un défibrillateur automatique implantable (DAI) est un dispositif qui délivre des chocs électriques dans le but d'arrêter rapidement les troubles du rythme ventriculaire responsables de risques de mort subite s'ils ne sont pas traités(62,63). Ce dispositif est composé d'un boîtier positionné sous le muscle pectoral et relié à des électrodes qui seront introduites jusqu'au cœur(36).

L'implantation de cet appareil doit se faire chez les personnes à risque de mort subite d'origine rythmique et surtout chez les personnes qui ont une insuffisance cardiaque à FEVG altérée. Le DAI peut être associé à une technique de resynchronisation bi-ventriculaire(4,38).

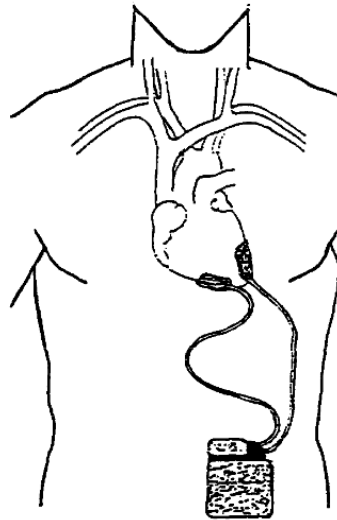


Figure 19: Défibrillateur automatique implantable épicardique(63)

Le DAI est indiqué en prévention primaire et en prévention secondaire (38) :

- En prévention primaire donc avant un épisode de tachycardie/fibrillation ventriculaire, chez les personnes qui ont une IC à FEVG altérée($\leq 35\%$) et qui restent symptomatiques (stades NYHA II à III) malgré la prise de 3 mois de traitement médical et dont l'espérance de vie est supérieure à 1 an.
- En prévention secondaire : peu importe la valeur de la FEVG, chez les patients qui ont présenté un arrêt cardiaque ressuscité sur fibrillation ventriculaire ou une tachycardie ventriculaire avec instabilité hémodynamique et dont l'espérance de vie est supérieure à un an avec un bon état fonctionnel. Il ne faut pas qu'il y ait de cause à cette arythmie comme par exemple un infarctus du myocarde ou une hyperkaliémie.

L'implantation d'un DAI n'est pas recommandée dans les 40 jours suivant un infarctus du myocarde, en effet une implantation à ce moment-là n'améliore pas le pronostic. Il faut donc attendre 40 jours post-infarctus pour réévaluer la FEVG. L'implantation d'un DAI n'est pas recommandée chez les personnes symptomatiques de stade IV de la NYHA, qui présentent des symptômes sévères réfractaires au traitement médicamenteux, sauf s'il sont candidats à une resynchronisation, à une assistance circulatoire mécanique (ACM) ou à une greffe cardiaque (29,38).

Tableau 8: Recommandations de l'ESC 2021 sur le DAI(64)

DAI	INDICATION
PRÉVENTION SECONDAIRE	Un DAI est recommandé pour réduire le risque de mort subite et de mortalité toutes causes chez les patients qui ont récupéré d'une arythmie ventriculaire avec instabilité hémodynamique, avec une espérance de vie ≥ 1 an en bon état fonctionnel, en l'absence de cause réversible, sauf si < 48 h post-IDM.
CMI	Un DAI est recommandé pour réduire le risque de mort subite et de mortalité toutes causes chez les patients avec IC symptomatique (NYHA II-III) d'étiologie ischémique (> 40 jours post-IDM), et une FEVG $\leq 35\%$ après ≥ 3 mois d'un traitement médical optimal, avec une espérance de vie ≥ 1 an en bon état fonctionnel.
CMD	Un DAI est recommandé pour réduire le risque de mort subite et de mortalité toutes causes chez les patients avec IC symptomatique (NYHA II-III) d'étiologie non ischémique, et une FEVG $\leq 35\%$ après ≥ 3 mois d'un traitement médical optimal, avec une espérance de vie ≥ 1 an en bon état fonctionnel.
LIFE VEST	Un gilet portable « défibrillant » peut être envisagé pour les patients avec IC et présentant un risque de mort subite pendant une période limitée ou comme transition vers un dispositif implantable.
POST-IDM	L'implantation d'un DAI n'est pas recommandée ≤ 40 jours post-IDM.
IC TERMINALE	Le traitement par DAI n'est pas recommandé chez les patients de NYHA IV avec IC réfractaire, sauf s'ils sont candidats à une resynchronisation, une assistance circulatoire ou une transplantation cardiaque.

3.1.2. Resynchronisation bi-ventriculaire

La thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT) bi-ventriculaire ou « Pacemaker bi-ventriculaire » est indiquée chez les patients qui ont une IC symptomatique (stades II à IV de la NYHA) en rythme sinusal, une FEVG altérée ($\leq 35\%$), une durée de QRS large (≥ 150 millisecondes) avec une morphologie de bloc de branche gauche (BBG) malgré la prise de traitement médical optimal et à condition que l'espérance de vie soit supérieure à 1 an(25,38,64). Cette technique est contre-indiquée chez les personnes ayant un QRS < 130 millisecondes(25,65).

Chez les personnes ayant une IC systolique, la présence d'un bloc de branche gauche (BBG) aggrave la dysfonction cardiaque car il est responsable d'un déphasage de contraction entre le ventricule droit et le ventricule gauche. Ce BBG est donc à l'origine d'un asynchronisme interventriculaire mais entraîne aussi un asynchronisme intraventriculaire gauche(38).

Le but de cette technique est donc de diminuer l'asynchronisme de la contractilité intraventriculaire gauche et interventriculaire mais aussi d'obtenir un délai optimal de contraction entre les oreillettes et les ventricules(25).

Le dispositif est composé de trois sondes fixées au muscle cardiaque: une sonde dans l'oreillette droite, une sonde à l'apex du ventricule droit et une sonde au niveau de la paroi latérale du ventricule gauche. Ce dispositif comporte aussi un générateur d'impulsions introduit au niveau de la partie supérieure du thorax ou dans l'abdomen(36,38).

La resynchronisation est responsable d'une amélioration de la FEVG, de la capacité fonctionnelle et permet d'optimiser le débit cardiaque. Elle entraîne une diminution des symptômes, une réduction des hospitalisations et de la mortalité(25,38).

3.2. Traitement chirurgical

3.2.1. Transplantation cardiaque

La transplantation cardiaque est proposée aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique irréversible et réfractaire au traitement médicamenteux. Les patients souffrent alors d'une IC « terminale » avec des symptômes sévères (stade III ou IV de la NYHA). Chez ces patients, malgré la prise d'un traitement optimal (médicamenteux ou électrique), l'IC s'aggrave et évolue rapidement d'une manière défavorable et peut entraîner des décompensations cardiaques menant à des hospitalisations(66).

La réalisation d'un bilan pré-greffe est nécessaire car certaines personnes ne sont pas éligibles à la transplantation cardiaque comme les personnes âgées de plus de 65 ans, les personnes qui souffrent d'un cancer évolutif ou d'un cancer récent. Dans ce cas, ces personnes peuvent avoir recours à une assistance circulatoire mécanique. Il faut donc faire des bilans cardiologiques (ETT, coronarographie ...), immunologiques (VHA,VHB,VHC,VIH...) avant la greffe et rechercher s'il y a des contre-indications à cette greffe(66).

C'est une greffe dite « orthotopique », c'est-à-dire que le cœur du receveur est excisé et remplacé par le cœur du donneur. Cependant, il peut y avoir des complications après la greffe comme les rejets aigus/chroniques ou des complications infectieuses(66).

3.2.2. Dispositifs d'assistance circulatoire mécanique

Les dispositifs d'assistance circulatoire mécanique sont des dispositifs médicaux implantables qui ont pour objectif de compléter une défaillance importante de la pompe cardiaque. Leur durée d'utilisation est longue (≥ 30 jours)(67).

Ils ont la fonction d'une pompe mécanique qui aide un cœur affaibli à pomper le sang dans tout le corps, et sont recommandés en cas d'IC avec une défaillance aiguë ou chronique à risque vital. Ils sont utilisés dans deux situations, soit temporairement en attente de greffe ou plus rarement en attente de récupération myocardique, soit définitivement pour les patients qui ne peuvent pas être transplantés(67).

Les indications des dispositifs d'assistance circulatoire mécanique (66,67) :

- En cas de défaillance cardiaque aiguë lorsque l'IC n'est pas contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique (médicamenteuse/ chirurgicale).
- En cas d'IC chronique sévère avec une défaillance cardiaque lorsque le pronostic vital est engagé malgré la prise d'un traitement optimal.

4. Conseils au patient

4.1. Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) s'inscrit dans le parcours de soins et s'avère utile pour améliorer la qualité de vie du patient et pour diminuer les hospitalisations et les événements aigus. Grâce à l'ETP, le patient devient plus compétent, plus autonome et connaîtra mieux sa maladie. Il sera donc capable de s'adapter à sa situation, de gérer lui-même sa maladie, de réaliser les gestes liés aux soins et de prévenir des complications graves(34,37,68).

L'objectif de l'ETP est de diminuer la survenue d'événements aigus, d'améliorer la compliance au traitement et de diminuer les coûts liés aux soins. L'ETP se fait dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire qui a pour objectif de renforcer l'adhésion du patient à son traitement et à ses soignants. Les séances d'ETP peuvent être individuelles ou collectives et différents sujets concernant la maladie sont abordés comme par exemple les facteurs de risque, les conduites à tenir etc. (34,68,69).

L'ETP est donc responsable d'une meilleure prise en charge des facteurs de risque, d'une meilleure compliance au traitement, d'une amélioration de la qualité de vie et permet de réduire la morbidité(69).

4.2. Repos et exercice physique

Une activité physique régulière est recommandée chez toute personne qui a une IC, quelle que soit la FEVG et elle est adaptée à chaque patient selon son âge, son état clinique et ses comorbidités(37). Chez une personne qui est en stade NYHA II, une marche 3 fois 1h/ semaine est recommandée. Chez une personne qui a une IC stable au stade NYHA II-III, une réadaptation cardiovasculaire à l'effort doit être envisagée c'est-à-dire la pratique d'un exercice physique fractionné, régulier et progressif(38).

La pratique d'un exercice physique entraîne une amélioration de la tolérance à l'effort, de la qualité de vie et une réduction des hospitalisations et de la mortalité(70). Chez les patients qui ont une IC, la réadaptation a un effet est très bénéfique sur le pronostic (69). En cas de décompensation cardiaque aigüe ou de dyspnée selon le stade IV de la NYHA le repos est obligatoire(38).

La réalisation d'un test de marche de 6 minutes ou d'un test d'effort maximal par mesure du pic de VO₂ permet d'évaluer la performance à l'effort (37,71).

4.3. Observance, automédication et autosurveillance

L'observance du traitement médicamenteux est indispensable pour améliorer la qualité de vie des patients et leurs symptômes et permet d'éviter les décompensations cardiaques à l'origine d'hospitalisations graves. Il faut donc bien expliquer aux patients les règles à respecter pour une bonne observance (72) :

- Les médicaments doivent être pris à l'heure
- En cas d'oubli, il faut prendre le médicament immédiatement et ne pas attendre le lendemain pour le prendre
- Il ne faut pas doubler la dose en cas d'oubli
- Ne pas arrêter un médicament sans l'avis d'un médecin

L'automédication est à éviter, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)(38). Il faut faire une autosurveillance de l'état de santé pour suivre l'évolution de la maladie, elle consiste à surveiller le poids (2 fois par semaine), surveiller l'apparition d'œdèmes au niveau de la cheville et évaluer l'essoufflement(72).

Le questionnaire d'évaluation de l'observance médicamenteuse est disponible en Annexe 2.

4.4. Consultation diététicienne

La nutrition occupe une place très importante dans la prise en charge des patients qui ont une insuffisance cardiaque. Il faut lutter contre l'obésité, la malnutrition et respecter les règles hygiéno-diététiques. La restriction sodée est nécessaire dans le but de diminuer la volémie et de faciliter l'action des diurétiques(73).

En général, un régime hyposodé habituel modéré est de 6g de sel par jour, mais ce régime est encore plus stricte et se limite à 2g de sel par jour en cas de décompensation cardiaque aiguë. Il faut absolument limiter la consommation de certains aliments riches en sel comme le fromage et les charcuteries. Chez les sujets âgés, il faut faire attention au régime hyposodé car un régime sans sel strict (5g / jour) peut entraîner un défaut de réabsorption tubulaire et peut donc être à l'origine d'une hyponatrémie(37,38,73).

Un excès d'apport hydrique est à éviter chez les patients insuffisants cardiaques. En cas de symptômes sévères associés à une hyponatrémie ou une dysfonction du ventricule gauche sévère, l'apport hydrique journalier doit se limiter à 1,5 à 2 litres/jour(38,73).

La consommation d'alcool doit être modérée et doit se limiter à 1 verre/jour maximum. L'arrêt du tabac est obligatoire(72,73).

Un état de malnutrition voire un état de cachexie peut être causé par l'insuffisance cardiaque. Ceci impose un suivi par une diététicienne qui va donner des conseils pour avoir des apports alimentaires/caloriques suffisants dans le but d'éviter la survenue d'une carence(73).

Il faut lutter contre l'obésité ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) qui est responsable d'une augmentation des risques de maladies ischémiques et d'insuffisance cardiaque. Une perte de poids est recommandée dans ce cas afin d'éviter la progression et l'aggravation de la maladie. Ainsi, la surveillance du poids 2 fois par semaine est nécessaire. En cas de prise de poids $>3 \text{ kg}$ en 2 jours, une consultation médicale et/ou une augmentation du traitement diurétique sont recommandés(37,73), cette prise de poids peut être liée à une rétention d'eau (œdèmes).

4.5. Vaccination

Les vaccinations contre la grippe tous les ans et le pneumocoque tous les 5 ans sont recommandées en cas d'IC car les infections respiratoires peuvent aggraver la maladie et entraîner des décompensations cardiaques(37,38).

Récemment, avec l'apparition de la pandémie de covid-19, la vaccination contre le SARS-CoV-2 chez les patients insuffisants cardiaques est recommandée et doit se faire le plus tôt possible pour éviter les décompensations cardiaques, l'aggravation de la maladie et la mortalité. Il a été prouvé qu'en cas d'infection au SARS-CoV-2 hospitalisée, les patients insuffisants cardiaques ont une surmortalité à 30 jours comparés aux patients qui n'ont pas d'insuffisance cardiaque(39,74,75).

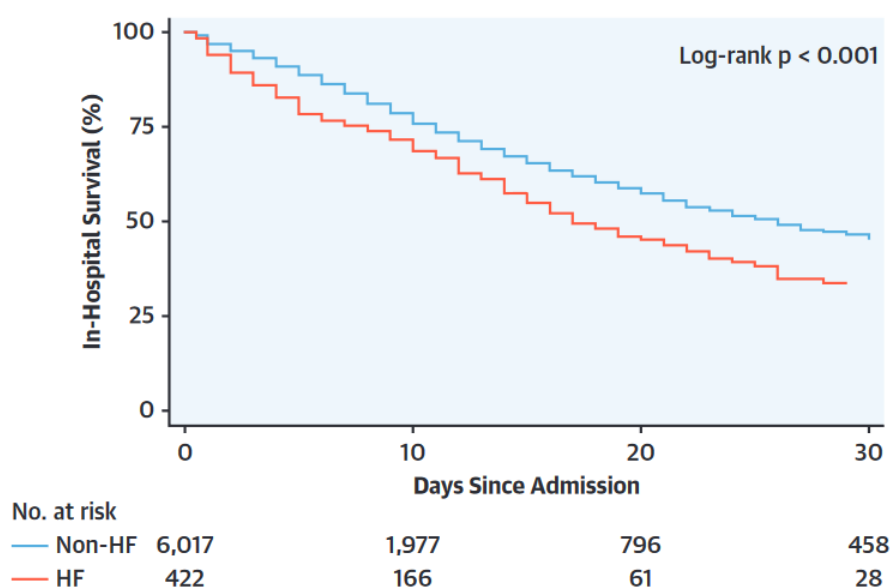


Figure 20: Surmortalité chez les patients ayant une IC en cas d'hospitalisation pour le Covid-19(74)

5. Organisation du suivi du patient

Après leur sortie de l'hôpital, les patients insuffisants cardiaques sont exposés à un risque de ré-hospitalisation. Il est indispensable d'assurer un bon suivi de l'IC pour ces patients dès leur sortie de l'hôpital et cela nécessite une intervention pluridisciplinaire de professionnels de santé(34,76).

5.1. Objectifs du suivi

Le suivi des patients insuffisants cardiaques a plusieurs objectifs (37,38) :

- ✓ Diminuer la mortalité, les hospitalisations et les décompensations cardiaques
- ✓ Améliorer la qualité de vie et les symptômes du patient
- ✓ Améliorer la prise en charge
- ✓ Identifier les facteurs de risque et les pathologies concomitantes qui peuvent avoir un impact sur l'IC et son traitement
- ✓ S'assurer de la bonne observance du patient vis-à-vis de son traitement
- ✓ S'assurer que le patient ait bien compris les règles hygiéno-diététiques qu'il doit respecter

5.2. Professionnels impliqués

Le suivi des patients insuffisants cardiaques nécessite une bonne coordination entre une équipe pluridisciplinaire composée de personnels médicaux, paramédicaux, libéraux et hospitaliers. Le diagnostic et le suivi sont réalisés par le médecin traitant et/ou le cardiologue qui sont les principaux acteurs de ce parcours de soins. Les autres professionnels de santé impliqués dans le parcours de soins sont les infirmières, les diététiciennes, les pharmaciens, les kinésithérapeutes et les psychologues(34,37).

Tableau 9: Prise en charge de l'IC selon le parcours de soins de la HAS 2014(37)

	NYHA I	NYHA II	NYHA III
Fréquence des consultations en cas d'IC stable	<u>Médecin traitant</u> : Au moins 2 fois/an <u>Cardiologue</u> : 1 fois/an	<u>Médecin traitant</u> : Au moins 4 fois/an <u>Cardiologue</u> : 2 fois/an	<u>Médecin traitant</u> : 4-12 fois/an <u>Cardiologue</u> : 4-12 fois/an
Consultations supplémentaires	Évènement intercurrent : décompensation, complication, épisode infectieux Détérioration de l'état clinique		
Au décours d'une décompensation	Consultation par le médecin traitant dans la semaine après la sortie d'hospitalisation Consultation de contrôle par le cardiologue : 1 semaine à 2 mois après la sortie Si état de base non atteint : Consultations supplémentaires selon l'évolution		

La coordination et le partage d'informations et de données sont indispensables pour une meilleure prise en charge du patient. L'articulation ville/hôpital est donc nécessaire pour une prise en charge de qualité. Il faut bien organiser le retour à domicile du patient, prévenir les hospitalisations en urgence et accompagner le patient dans ses difficultés psychologiques et sociales. Le patient aura un document contenant toutes les informations nécessaires pour le bon suivi de sa maladie le jour de sa sortie de l'hôpital(37,38).

5.3. Suivi et examens complémentaires

Les patients insuffisants cardiaques doivent faire une évaluation clinico-biologique mais aussi des examens complémentaires pour s'assurer de la poursuite de l'optimisation thérapeutique et afin de suivre l'évolution de leur maladie. Ce suivi est plus fréquemment réalisé chez les personnes qui ont été hospitalisées récemment ou en cas de changement de posologie(29).

Le suivi de l'IC commence par un interrogatoire sur les activités réalisées tous les jours, le respect des règles hygiéno-diététiques (consommation de sel/apports hydriques, régime et nutrition), un questionnaire d'évaluation de l'observance médicamenteuse et la pratique d'une activité physique(37,38). Le suivi repose également sur une évaluation clinique des symptômes de type dyspnée/fatigue mais aussi sur une évaluation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, une recherche des signes de rétention hydrosodée, la présence de complications et de signes de dépression/troubles cognitifs (37,38).

Le suivi de l'IC repose sur une surveillance biologique adaptée selon l'évolution clinique. Il faut contrôler la kaliémie, la natrémie et la fonction rénale au moins deux fois par an et à chaque fois qu'il y a une modification thérapeutique(37,38). Un contrôle de l'INR sera recommandé en cas de prise d'un traitement anticoagulant et les peptides natriurétiques (BNP et NT-proBNP) doivent être contrôlés en cas de suspicion de décompensation (37,38).

D'autres examens complémentaires sont à réaliser dans le suivi de l'IC (37,38):

- ✓ ECG une fois par an minimum
- ✓ Échocardiogramme en cas de symptômes ou d'aggravation de l'IC

Selon la situation clinique et l'état du patient, certains examens peuvent être indispensables à réaliser comme un holter rythmique et une échographie doppler trans-thoracique (ETT)(37,38).

Il faut également réévaluer de façon fréquente le traitement médicamenteux et s'assurer que le patient respecte bien son traitement(38).

Partie 3: Les inhibiteurs du SGLT2 : une nouvelle ère pour nos patients pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque

Au-delà de leur bénéfice dans la prise en charge du diabète de type 2 et de leur protection pour la maladie rénale chronique, les inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose de type 2 (iSGLT2) ont montré leur intérêt et leur efficacité dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite et préservée. À ce jour aucun traitement n'a prouvé son efficacité sur la mortalité et la morbidité de l'IC à FEVG préservée: l'empagliflozine est donc le 1^{er} traitement efficace de l'IC à FEVG préservée.

1. Les gliflozines : quelle place sur le marché ?

1.1. Autorisation de mise sur le marché et remboursement

Les stratégies de prise en charge du diabète de type 2 (DT2) se sont enrichies avec l'arrivée des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) ou « gliflozines » au cours de ces dernières années(77).

Quatre molécules ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la stratégie de prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique (DT2) en France à ce jour : la dapagliflozine, l'empagliflozine, la canagliflozine et l'ertugliflozine (78,79).

Dans cette thèse, on s'intéressera à l'empagliflozine, la dapagliflozine et la canagliflozine : leur AMM a été obtenue en 2014 dans la prise en charge du DT2 chez l'adulte(79). Les spécialités concernées sont les suivantes (78,80) :

- FORXIGA® (dapagliflozine) 10 mg
- XIGDUO® (dapagliflozine/metformine) 5 mg/1 000 mg
- JARDIANCE® (empagliflozine) 10 mg et 25 mg
- SYNJARDY® (empagliflozine/metformine) 5 mg/1 000 mg et 12,5 mg/1 000 mg
- INVOKANA® (canagliflozine) 100 mg et 300 mg
- VOKANAMET®(canagliflozine/metformine) 50mg/1000mg et 150mg/1000mg

Les études de sécurité cardio-vasculaires (EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58 et CANVAS) menées respectivement avec l'empagliflozine, la dapagliflozine et la canagliflozine vs placebo chez des patients diabétiques (DT2) à haut risque cardiovasculaire ont montré des résultats très intéressants dans la prise en charge du diabète de type 2 mais aussi au niveau de la sécurité cardiovasculaire. Les résultats ont montré une diminution du risque cardiovasculaire et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez des patients diabétiques (DT2). Une autre étude menée avec la canagliflozine (étude CREDENCE) a montré l'intérêt de la prise en charge de la maladie rénale chronique par la canagliflozine chez des patients avec un diabète de type 2(81).

Ainsi un service médical rendu (SMR) important a été donné à ces trois gliflozines et leur indication dans la prise en charge du diabète de type 2 était recommandée en 2^e ou 3^e intention et toujours en association avec la metformine ou en cas de contre-indication aux sulfamides. Par la suite, une ASMR de niveau IV (amélioration du service médical rendu) a été

donnée aux trois gliflozines dans la prise en charge du DT2 avancé et une ASMR de niveau II a été donnée à la canagliflozine pour sa protection rénale(81).

Pour qu'un médicament soit remboursé et commercialisé en France, il faut passer par la commission de la transparence de la HAS (CT) et le comité économique des produits de santé (CEPS). Une fois l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament, la commission de transparence (CT) intervient pour le remboursement du médicament. La CT donne son avis sur le SMR en répondant à la question « le médicament a-t-il assez d'intérêt clinique démontré pour être pris en charge par la solidarité nationale ? » et sur l'ASMR en répondant à la question « le médicament présente-t-il un avantage clinique démontré par rapport aux traitements existants ? » (82).

Le remboursement est conditionné par le SMR. Il existe 4 niveaux de SMR : important, modéré, faible et insuffisant. L'ASMR fait partie des critères de négociation du prix par le CEPS(83). L'ASMR a 5 niveaux (83) :

- ASMR I = Majeure
- ASMR II : Importante
- ASMR III : Modérée
- ASMR IV : Mineure
- ASMR V : Pas de progrès thérapeutique

L'étape d'après correspond à la fixation du prix du médicament par le CEPS qui prend en compte l'ASMR et d'autres critères(82). Faute d'accord de la fixation du prix par le CEPS, certaines gliflozines ne sont pas encore commercialisées aujourd'hui (78).

1.2. Commercialisation en France

À ce jour, deux gliflozines sont commercialisées en France : la dapagliflozine et l'empagliflozine(80).

La dapagliflozine a été commercialisée en France le 1^{er} avril 2020, c'est donc la première gliflozine qui a été commercialisée et remboursée en France pour le traitement du diabète de type 2 chez les adultes qui ont 18 ans et plus(77). Aujourd'hui, elle a une indication pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite et la maladie rénale chronique (80,84).

FORXIGA®10mg (Dapagliflozine) a obtenu un avis favorable au remboursement dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite ($\leq 40\%$) chez les patients qui ont une insuffisance cardiaque symptomatique (stades II à IV de la NYHA). Son indication est recommandée en traitement de recours, en association avec les autres médicaments optimisés dans la stratégie thérapeutique de l'IC à FEVG réduite(85).

L'empagliflozine est la deuxième gliflozine à être commercialisée en France, après la dapagliflozine(80).

JARDIANCE® 10mg (Empagliflozine) a obtenu un avis favorable au remboursement dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite($\leq 40\%$) chez les patients

symptomatiques (stades II à IV de la NYHA). Son indication est recommandée en traitement de recours, en association avec les autres médicaments classiques dans la stratégie thérapeutique de l'IC à FEVG réduite(86).

Désormais, la prescription initiale des spécialités à base de dapagliflozine et d'empagliflozine (FORXIGA®, XIGDUO®, JARDIANCE® et SYNJARDY®) peut être initiée ou renouvelée par les médecins généralistes ce qui n'était pas le cas avant(80,84).

Tableau 10: Indications des spécialités à base de dapagliflozine (80) :

	FORXIGA® 10 mg (Dapagliflozine)	XIGDUO® 5mg/1000mg (Dapagliflozine/Metformine)
Indications chez l'adulte	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Diabète de type 2 <ul style="list-style-type: none"> • En monothérapie en cas de contre-indication à la metformine • En association avec les autres traitements du diabète de type 2 ✓ Insuffisance cardiaque chronique à FEVG réduite/altérée ✓ Maladie rénale chronique 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Diabète de type 2 <ul style="list-style-type: none"> • En bithérapie si le diabète est insuffisamment contrôlé par la metformine seule • En association avec les autres traitements du diabète de type 2

Tableau 11: Indications des spécialités à base d'empagliflozine (80) :

	JARDIANCE® (Empagliflozine) 10 mg et 25mg	SYNJARDY®(Empagliflozine/Metformine) 5mg/1000 mg et SYNJARDY® 12,5mg/1000mg
Indications chez l'adulte	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Diabète de type 2 <ul style="list-style-type: none"> • En monothérapie en cas de contre-indication à la metformine • En association avec les autres traitements du diabète de type 2 ✓ Insuffisance cardiaque chronique à FEVG réduite/altérée (JARDIANCE® 10mg uniquement) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Diabète de type 2 <ul style="list-style-type: none"> • En bithérapie si le diabète est insuffisamment contrôlé par la metformine seule • En association avec les autres traitements du diabète de type 2

1.3. Mode d'action des iSGLT2

Chez un sujet sain, un mécanisme physiologique est responsable d'une réabsorption de la totalité de glucose au niveau du tubule proximal du rein. Ce mécanisme se fait indépendamment de l'insuline. Les co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) sont responsables de 90% de la réabsorption du glucose et les cotransporteurs sodium-glucose de type 1 (SGLT1) sont responsables de 10% de la réabsorption du glucose. Cette réabsorption se fait contre un gradient de concentration. Chez une personne qui a un diabète de type 2, il y a une surexpression des SGLT2 dans le tubule rénal, ce qui est donc à l'origine d'une augmentation de l'hyperglycémie(87).

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose de type 2 (iSGLT2) inhibent la réabsorption du glucose et du sodium au niveau du tube contourné proximal, indépendamment de l'insuline. Ils induisent une glycosurie (excrétion urinaire du glucose) et une natriurèse. En conséquence, il y aura une diminution de la glycémie, une perte de poids et l'élimination du sodium dans les urines entraîne une diminution de la pression artérielle(88).

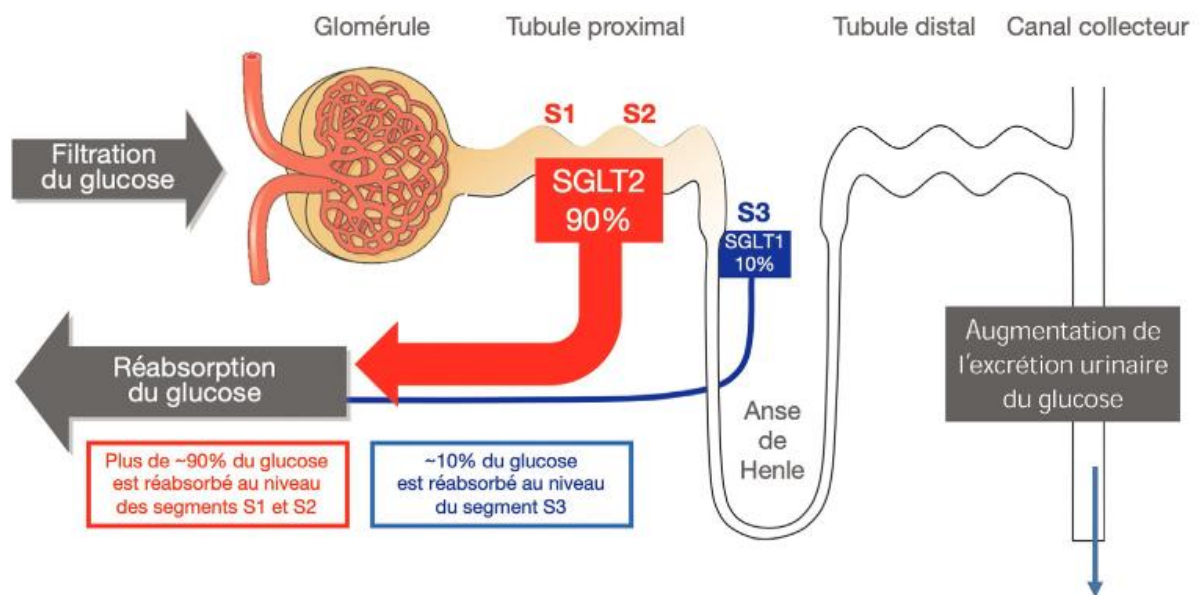


Figure 21: Mécanisme d'action des iSGLT2(88)

1.4. Effets secondaires des iSGLT2

Les effets secondaires liés à l'utilisation des iSGLT2 sont les infections urinaires, les mycoses génitales, les hypovolémies, l'insuffisance rénale aiguë et les gangrènes de fourrier(79,88).

2. Dapagliflozine et Empagliflozine : un nouvel espoir dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite et préservée ?

Les études de sécurité cardiovasculaire DECLARE-TIMI-58 et EMPA-REG-OUTCOME menées respectivement avec la dapagliflozine et l'empagliflozine versus placebo chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire ont démontré la non-infériorité de la dapagliflozine et de l'empagliflozine vs placebo sur les événements cardiovasculaires. Ces études ont prouvé l'efficacité des gliflozines dans la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de la mortalité cardiovasculaire mais aussi dans la réduction des événements rénaux chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire(89,90).

Le but des études analysées dans cette partie était de prouver l'efficacité des iSGLT2 sur la mortalité et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez des patients qui ont une IC à FEVG réduite mais aussi une IC à FEVG préservée et cela indépendamment de leur statut diabétique.

2.1. Méta-analyse des études DAPA-HF et EMPEROR-REDUCED : Efficacité de la dapagliflozine et de l'empagliflozine dans l'IC à FEVG réduite/altérée

2.1.1. Objectif de la méta-analyse

Les études DAPA-HF et EMPEROR-REDUCED sont des études de phase III, randomisées, en double aveugle vs placebo, évaluant l'efficacité des gliflozines (dapagliflozine et empagliflozine) chez des patients qui ont une IC à FEVG réduite, diabétiques ou non (91,92).

Le critère de jugement principal dans ces deux études est un critère de jugement composite qui associe le décès cardiovasculaire et l'hospitalisation pour IC avec en plus la notion de visite urgente pour insuffisance cardiaque dans l'étude DAPA-HF. Les deux essais ont démontré que les iSGLT2 sont à l'origine d'une réduction du risque combiné de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et cela indépendamment du statut diabétique des patients (91–93).

Cependant, ces deux études n'étaient pas assez puissantes pour réaliser une analyse fiable des critères secondaires comme la mortalité totale, la mortalité cardiovasculaire ou les événements rénaux et pour caractériser l'effet des gliflozines dans des sous-groupes(93).

Dans l'étude DAPA-HF le suivi médian était de 18 mois alors que dans EMPEROR-REDUCED il était de 16 mois. La méta-analyse a été effectuée en utilisant les données des études DAPA-HF et EMPEROR-REDUCED et en intention de traiter tous les patients randomisés des deux études(93).

Dans cette méta-analyse, les effets de la dapagliflozine et de l'empagliflozine étaient testés sur un spectre large de patients qui ont une insuffisance cardiaque à FEVG altérée/réduite et cela indépendamment de leur statut diabétique(93).

2.1.2. Patients inclus

Au total, 8474 patients ont été réunis dans cette méta-analyse. Les patients avaient des caractéristiques similaires dans les deux études mais avec quelques différences. En effet, ce sont des patients ayant une IC à FEVG réduite ($\leq 40\%$) , symptomatiques (stades II à IV selon la NYHA) et diabétiques ou non(93).

Les patients dans l'étude EMPEROR-REDUCED avaient des critères plus sévères que les patients dans l'étude DAPA-HF. En effet, les patients avaient une FEVG plus basse dans EMPEROR-REDUCED (27%) vs (31%) dans DAPA-HF et le taux des peptides natriurétiques NT-proBNP était plus élevé chez les patients dans EMPEROR-REDUCED par rapport aux patients dans l'étude DAPA-HF. En plus, les patients avaient un DFG plus bas dans l'étude EMPEROR-REDUCED et ils étaient plus souvent traités par sacubitril/valsartan par rapport aux patients dans DAPA-HF (20% vs 11%) (93).

Dans chaque étude, les patients inclus étaient traités soit par un iSGLT2 (dapagliflozine 10mg/jour dans DAPA-HF ou empagliflozine 10 mg/jour dans EMPEROR-REDUCED) soit par un placebo en plus du traitement optimal classique de l'IC à FEVG réduite (IEC, ARA2, ARM, ARNI..)(93).

	EMPEROR-Reduced		DAPA-HF	
	Empagliflozin	Placebo	Dapagliflozin	Placebo
Number of participants	1863	1867	2373	2371
Age, years	67.2 (10.8)	66.5 (11.2)	66.2 (11.0)	66.5 (10.8)
Sex				
Men	1426 (76.5%)	1411 (75.6%)	1809 (76.2%)	1826 (77.0%)
Women	437 (23.5%)	456 (24.4%)	564 (23.8%)	545 (23.0%)
NYHA functional classification				
II	1399 (75.1%)	1401 (75.0%)	1606 (67.7%)	1597 (67.4%)
III	455 (24.4%)	455 (24.4%)	747 (31.5%)	751 (31.7%)
IV	9 (0.5%)	11 (0.6%)	20 (0.8%)	23 (1.0%)
Mean LVEF, %	27.7 (6.0)	27.2 (6.1)	31.2 (6.7)	30.9 (6.9)
NT-pro BNP, pg/mL	1887 (1077–3429)	1926 (1153–3525)	1428 (857–2655)	1446 (857–2641)
Medical history				
Hospitalisation for heart failure*	577 (31.0%)	574 (30.7%)	1124 (47.4%)	1127 (47.5%)
Diabetes†	927 (49.8%)	929 (49.8%)	1075 (45.3%)	1064 (44.9%)
eGFR, mL/min per 1.73 m ² ‡	61.8 (21.7)	62.2 (21.5)	66.0 (19.6)	65.5 (19.3)
Heart failure medications				
ACE inhibitor	867 (46.5%)	836 (44.8%)	1332 (56.1%)	1329 (56.1%)
ARB	451 (24.2%)	457 (24.5%)	675 (28.4%)	632 (26.7%)
Mineralocorticoid receptor antagonist	1306 (70.1%)	1355 (72.6%)	1696 (71.5%)	1674 (70.6%)
ARNI	340 (18.3%)	387 (20.7%)	250 (10.5%)	258 (10.9%)
Device therapy				
ICD or CRT-D	578 (31.0%)	593 (31.8%)	622 (26.2%)	620 (26.1%)
CRT-D or CRT-P	220 (11.8%)	222 (11.9%)	190 (8.0%)	164 (6.9%)

Data are n (%), mean (SD), or median (IQR). ACE=angiotensin converting enzyme. ARB=angiotensin receptor blocker. ARNI=angiotensin receptor neprilysin inhibitor. CRT-D=cardiac resynchronisation therapy defibrillator. CRT-P=cardiac resynchronisation therapy pacemaker. eGFR=estimated glomerular filtration rate. ICD=implantable cardiac defibrillator. LVEF=left ventricular ejection fraction. NT-pro BNP=N-terminal pro B-type natriuretic peptide. NYHA=New York Heart Association. *For EMPEROR-Reduced: preceding 12 months. †Determined by a combination of medical history and pre-treatment glycated haemoglobin. ‡Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula.

Figure 22: Caractéristiques des patients inclus dans les études DAPA-HF et EMPEROR-REDUCED(93).

2.1.3. Critères de jugement

Dans cette méta-analyse, la mortalité toute cause est le critère de jugement principal. Les critères de jugement secondaires sont la mortalité cardiovasculaire, le critère composite qui associe l'hospitalisation pour IC ou décès cardiovasculaire, première hospitalisation pour IC, mortalité cardiovasculaire ou hospitalisations récurrentes pour IC et le critère composite rénal associant une diminution du DFG $\geq 50\%$, insuffisance rénale chronique terminale ou mort rénale(93).

Des analyses en sous-groupes sur le critère de jugement composite associant mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour IC ont été réalisées. Elles étaient basées sur plusieurs critères comme le statut diabétique, le sexe, l'âge, le traitement par ARNI, le stade NYHA, la race, la situation géographique, les antécédents d'hospitalisations pour IC, le DFG et l'IMC(93).

2.1.4. Résultats et analyses en sous-groupes

Sur les 8474 patients inclus et en comparaison avec le placebo, les gliflozines ont entraîné (93) :

- ✓ Une réduction significative de 13% de la mortalité totale (HR Hazard Ratio=0.87, IC95%[0.77-0.98], p=0.018)
- ✓ Une réduction significative de 14% de la mortalité cardiovasculaire (HR=0.86, IC95%[0.76-0.98], p=0.027)
- ✓ Une réduction significative de 26% du critère composite qui associe mortalité cardiovasculaire ou première hospitalisation pour IC (HR= 0.74 ; IC95%[0.68-0.82], p<0.0001)
- ✓ Une réduction significative de 25% du critère composite qui associe mortalité cardiovasculaire ou hospitalisations récurrentes pour IC (HR=0.75, IC95%[0.68–0.84], p<0.0001).
- ✓ Une réduction significative de 31% du risque de première hospitalisation pour IC (HR=0.69, IC95%[0.62-0.78], p<0.0001).

Les iSGLT2 ont permis aussi une réduction significative de 38% du critère composite secondaire rénal qui associe une diminution du DFG $\geq 50\%$, une insuffisance rénale chronique terminale ou mort rénale en comparaison au placebo (HR= 0.62 ; IC95% [0.43-0.90], p=0.013) (93).

La réduction du critère de jugement composite associant hospitalisation pour IC ou décès cardiovasculaire était similaire dans la plupart des sous-groupes analysés en fonction de l'âge, du sexe, de l'IMC($< 30 \text{ kg/m}^2$ vs $> 30 \text{ kg/m}^2$), du statut diabétique (diabétique vs non diabétique) et de la fonction rénale (DFG $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ vs DFG $> 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$)(93).

Par contre, l'analyse en sous-groupe selon le stade NYHA a montré un effet moins important des gliflozines chez les patients symptomatiques en stade III ou IV de la NYHA en comparaison avec les patients en stade II. Il y a aussi un effet moins important des gliflozines chez les patients d'origine européenne et de race blanche par rapport aux asiatiques, aux latino-américains et aux nord-américains (93), ceci a été prouvé dans l'analyse en sous-groupes selon la région et la race.

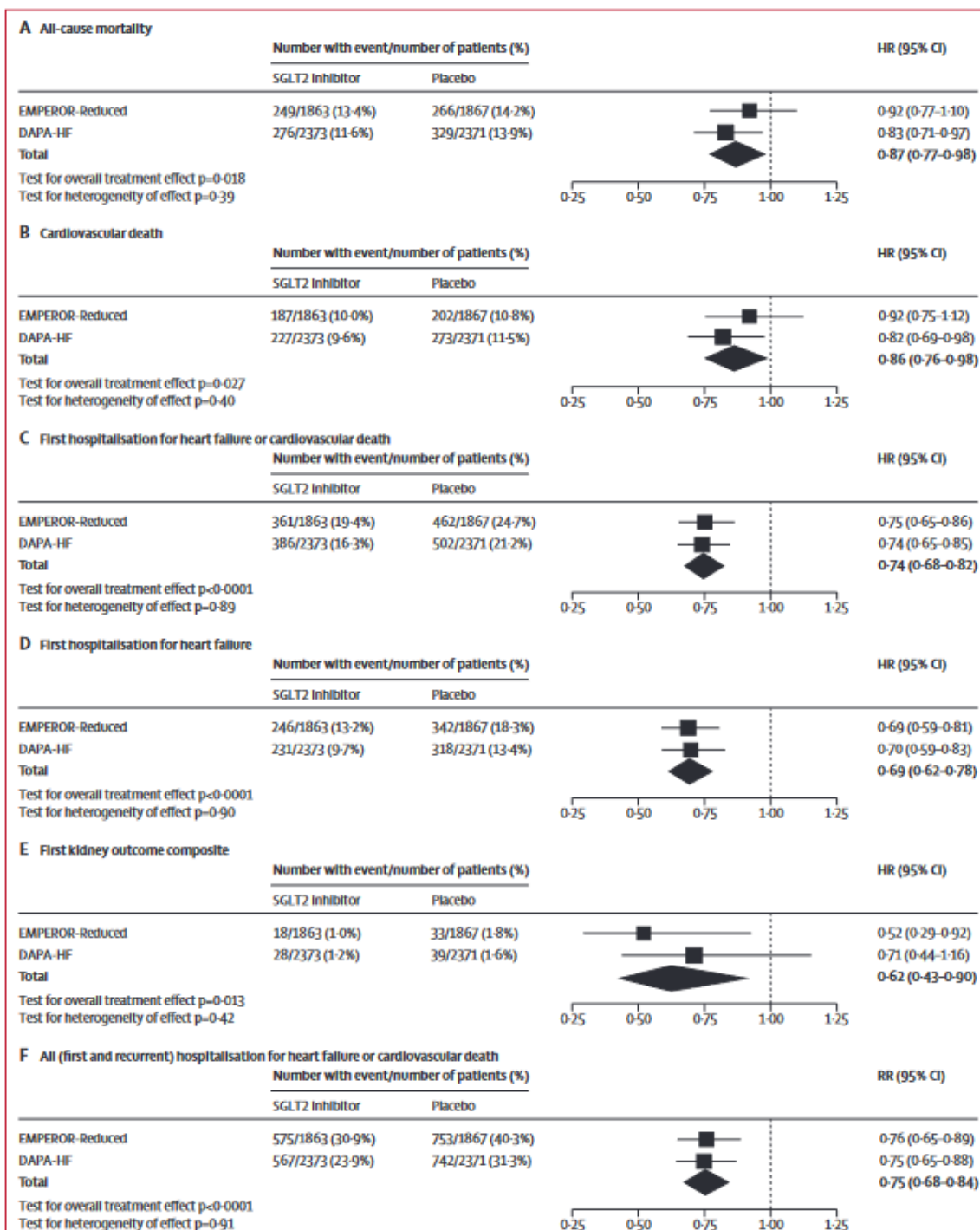


Figure 23: Comparaison des effets des iSGLT2 vs placebo sur les décès, les hospitalisations pour décompensations cardiaques et les événements rénaux dans la méta-analyse de DAPA-HF et EMPEROR REDUCED(93)

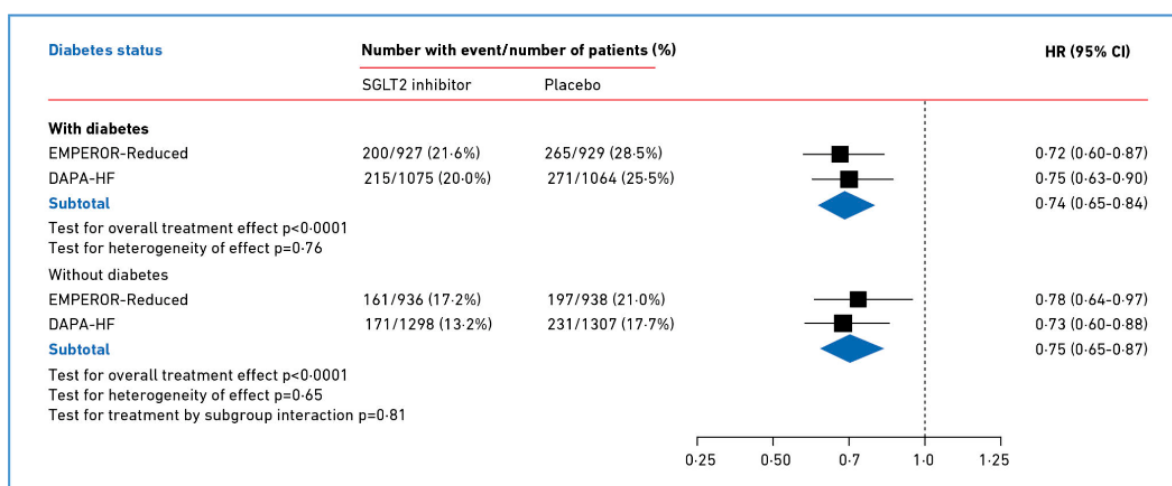


Figure 24: Effets des iSGLT2 sur la mortalité cardiovasculaire ou l'hospitalisation pour IC vs placebo en fonction du statut diabétique des patients dans la méta-analyse de DAPA-HF et EMPEROR-REDUCED(93).

2.1.5. Conclusion

Dans cette méta-analyse réalisée sur 8474 patients, l'efficacité de la dapagliflozine et de l'empagliflozine dans l'IC à FEVG réduite a été bien prouvée. En effet, la dapagliflozine et l'empagliflozine sont responsables d'une diminution de la mortalité totale, la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour IC indépendamment du statut diabétique des patients qui ont une IC à FEVG altérée. En plus, elles sont responsables d'une réduction du déclin de la fonction rénale (93).

L'efficacité des iSGLT2 dans l'IC à FEVG réduite est indépendante de l'âge, du statut diabétique, du sexe, de l'IMC ou de la fonction rénale. Cependant, cette efficacité est moins importante chez les patients d'origine européenne et de race blanche et chez les patients symptomatiques en stade III à IV de la NYHA (93).

2.2. Étude EMPEROR-PRESERVED: L'empagliflozine, premier traitement efficace de l'IC à FEVG préservée

2.2.1. Objectif et design de l'étude

L'étude EMPEROR-PRESERVED a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'empagliflozine vs placebo dans le traitement de l'IC à FEVG préservée, notamment sur le risque combiné de décès cardiovasculaire et d'hospitalisation pour IC et cela indépendamment du statut diabétique chez des patients qui ont une IC à FEVG préservée(94).

EMPEROR-PRESERVED est une étude de phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée et menée en double aveugle vs placebo. Les patients inclus dans l'étude ont été traités soit par l'empagliflozine 10 mg/jour soit par un placebo en plus du traitement habituel classique : plus que 80 % des patients étaient sous bêtabloquants, un IEC/ARA2, et au moins un tiers étaient sous ARM (94).

Au total, 5988 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 et stratifiés selon le statut diabétique, la fonction rénale (DFG < ou > 60 ml/min/1,73 m) et la FEVG (< ou > 50 %). Les effets indésirables et les symptômes des patients ont été évalués d'une façon périodique. L'état de santé des patients a été évalué avec le questionnaire sur la cardiomyopathie de Kansas City(94).

Dans cette étude, 2997 patients étaient sous empagliflozine en association avec un traitement standard et 2991 patients étaient sous placebo en association avec un traitement standard(94).

2.2.2. Critères d'inclusion

Pour que les patients soient inclus dans l'étude EMPEROR-PRESERVED, ils devaient être insuffisants cardiaques avec une FEVG supérieure à 40%, symptomatiques en stade II à IV de la NYHA, diabétiques (DT2) ou non diabétiques, ayant un taux de NT-proBNP supérieur à 300 pg/mL en absence de FA ou un taux de NT-proBNP supérieur à 900 pg/mL en cas de FA. Les patients devaient avoir un DFG supérieur ou égal à 20 mL/min/1,73 m²(94,95). D'autres critères d'inclusion faisaient partie de cette étude notamment la présence d'une anomalie structurale du cœur (dilatation de l'oreillette gauche ou hypertrophie ventriculaire gauche) ainsi que l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque au cours des 12 derniers mois(94,95).

Characteristic	Empagliflozin (N = 2997)	Placebo (N = 2991)
Age — yr	71.8±9.3	71.9±9.6
Female sex — no. (%)	1338 (44.6)	1338 (44.7)
Race — no. (%)†		
White	2286 (76.3)	2256 (75.4)
Black	133 (4.4)	125 (4.2)
Asian	413 (13.8)	411 (13.7)
Other or missing	165 (5.5)	199 (6.7)
Geographic region — no. (%)		
North America	360 (12.0)	359 (12.0)
Latin America	758 (25.3)	757 (25.3)
Europe	1346 (44.9)	1343 (44.9)
Asia	343 (11.4)	343 (11.5)
Other	190 (6.3)	189 (6.3)
NYHA functional classification — no. (%)		
Class I	3 (0.1)	1 (<0.1)
Class II	2432 (81.1)	2451 (81.9)
Class III	552 (18.4)	531 (17.8)
Class IV	10 (0.3)	8 (0.3)
Body-mass index‡	29.77±5.8	29.90±5.9
Heart rate — beats per minute	70.4±12.0	70.3±11.80
Systolic blood pressure — mm Hg	131.8±15.6	131.9±15.7
Left ventricular ejection fraction		
Mean left ventricular ejection fraction — %	54.3±8.8	54.3±8.8
Left ventricular ejection fraction >40% to <50% — no. (%)§	995 (33.2)	988 (33.0)
Left ventricular ejection fraction ≥50% to <60% — no. (%)	1028 (34.3)	1030 (34.4)
Left ventricular ejection fraction ≥60% — no. (%)	974 (32.5)	973 (32.5)
Median NT-proBNP (interquartile range) — pg/ml	994 (501–1740)	946 (498–1725)
Heart failure category — no. (%)		
Ischemic	1079 (36.0)	1038 (34.7)
Nonischemic	1917 (64.0)	1953 (65.3)
Cardiovascular history — no. (%)		
Hospitalization for heart failure during previous 12 mo	699 (23.3)	670 (22.4)
Atrial fibrillation	1543 (51.5)	1514 (50.6)
Diabetes mellitus	1466 (48.9)	1472 (49.2)
Hypertension	2721 (90.8)	2703 (90.4)
Mean eGFR — ml/min/1.73 m²	60.6±19.8	60.6±19.9
eGFR <60 ml/min/1.73 m² — no./total no. (%)	1504/2997 (50.2)	1484/2989 (49.6)

Figure 25: Caractéristiques des patients inclus dans l'étude EMPEROR-PRESERVED(94).

2.2.3. Critères de jugement

Le critère de jugement principal de l'étude est un critère composite associant première hospitalisation pour IC ou décès cardiovasculaire(94,95).

Les critères de jugement secondaires sont les hospitalisations pour IC (premières/récidives) et la variation du DFG (94,95).

2.2.4. Analyses et résultats

À l'inclusion, l'âge moyen des 5988 patients était de 72 ans et 45% de ces patients étaient des femmes. La FEVG moyenne des patients inclus était de 54%, et 50% des patients étaient diabétiques et avaient un DFG inférieur à 60 ml/min/ 1,73 m². La majorité des patients étaient peu symptomatiques (82% des patients étaient en stade II de la NYHA) et plutôt bien traités. 90% des patients avaient une hypertension artérielle, 50% des patients avaient une FA(94,96).

Le suivi médian de cette étude était de 26 mois. Dans 23% des cas, il y a eu un arrêt de traitement et 0,6% des patients étaient perdus de vue (94,96).

L'empagliflozine a entraîné une réduction significative de 21% du critère de jugement principal qui associe mortalité cardiovasculaire ou hospitalisations pour IC (HR =0.79 ; IC95 % : 0.69-0.90 ; p <0.001) et cela est surtout lié à la baisse des hospitalisations pour IC. Ce critère a concerné 415 patients soit 13,8% des patients qui étaient sous empagliflozine et 511 patients soit 17,1% des patients qui étaient sous placebo(94–96).

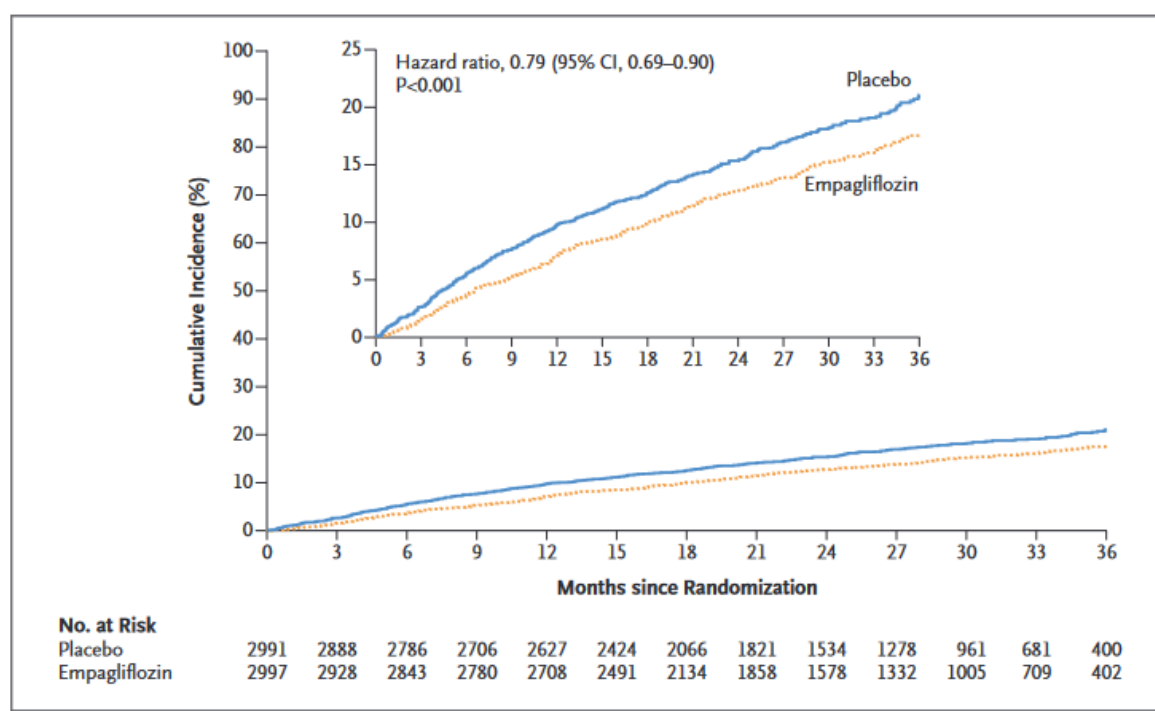


Figure 26: EMPEROR-PRESERVED-Analyse du critère de jugement principal(94)

Critères de jugement secondaires :

L'empagliflozine a été responsable d'une réduction significative de 27% des hospitalisations pour IC (premières ou récidives) soit 407 événements sous empagliflozine vs 541 événements sous placebo (HR = 0.73, IC95% : 0.61- 0.88 ; p < 0.001)(94–96).

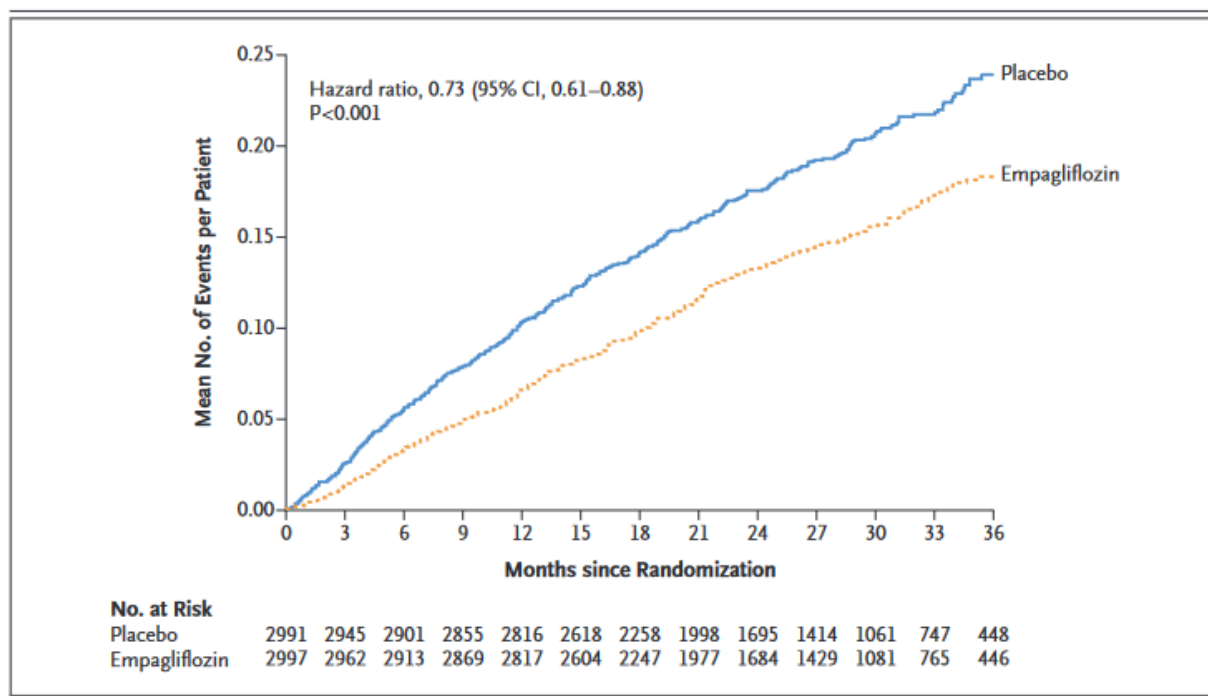


Figure 27: EMPEROR PRESERVED- Résultats sur les hospitalisations pour IC(94).

Aucun effet significatif n'a été observé sur la mortalité cardiovasculaire avec une diminution de 9% seulement (HR = 0.91, IC95% : 0.75-1.09) ni sur la mortalité totale qui était inchangée (HR= 1.00 ; IC95 % : 0.87-1.15). On note juste une légère amélioration de la qualité de vie qui est évaluée par le questionnaire de cardiomyopathie de Kansas City (94–96).

Le groupe ayant reçu l'empagliflozine avait une diminution moins importante du DFG par rapport au groupe ayant reçu le placebo. La différence de variation du DFG entre les 2 groupes était de 1,36 ml/min/1,73 m²/an [IC95% : 1.06-1.66 ; p < 0.001] mais cette différence n'a pas vraiment d'impact clinique(94–96).

Analyse en sous-groupes :

L'analyse en sous-groupes était basée sur plusieurs critères comme le statut diabétique, la valeur de la FEVG, l'âge, le DFG, le stade selon la NYHA, l'IMC et d'autres critères . Cette analyse montre qu'il y a une homogénéité de l'effet de l'empagliflozine sur le critère de jugement principal associant décès cardiovasculaire ou hospitalisations pour IC dans les sous-groupes quels que soient le statut diabétique, le sexe, la valeur du DFG (inférieur ou supérieur à 60 mL/min/1,73 m²), l'âge (> ou < à 70 ans) et l'IMC. Cependant, quelques différences ont été observées selon la valeur de la FEVG. Lorsque la FEVG est ≥60% l'empagliflozine n'est pas efficace et lorsque la FEVG est entre 50 et 60% l'efficacité est faible. Ceci montre que lorsque la FEVG augmente, l'efficacité de l'empagliflozine est moins importante (94–96).

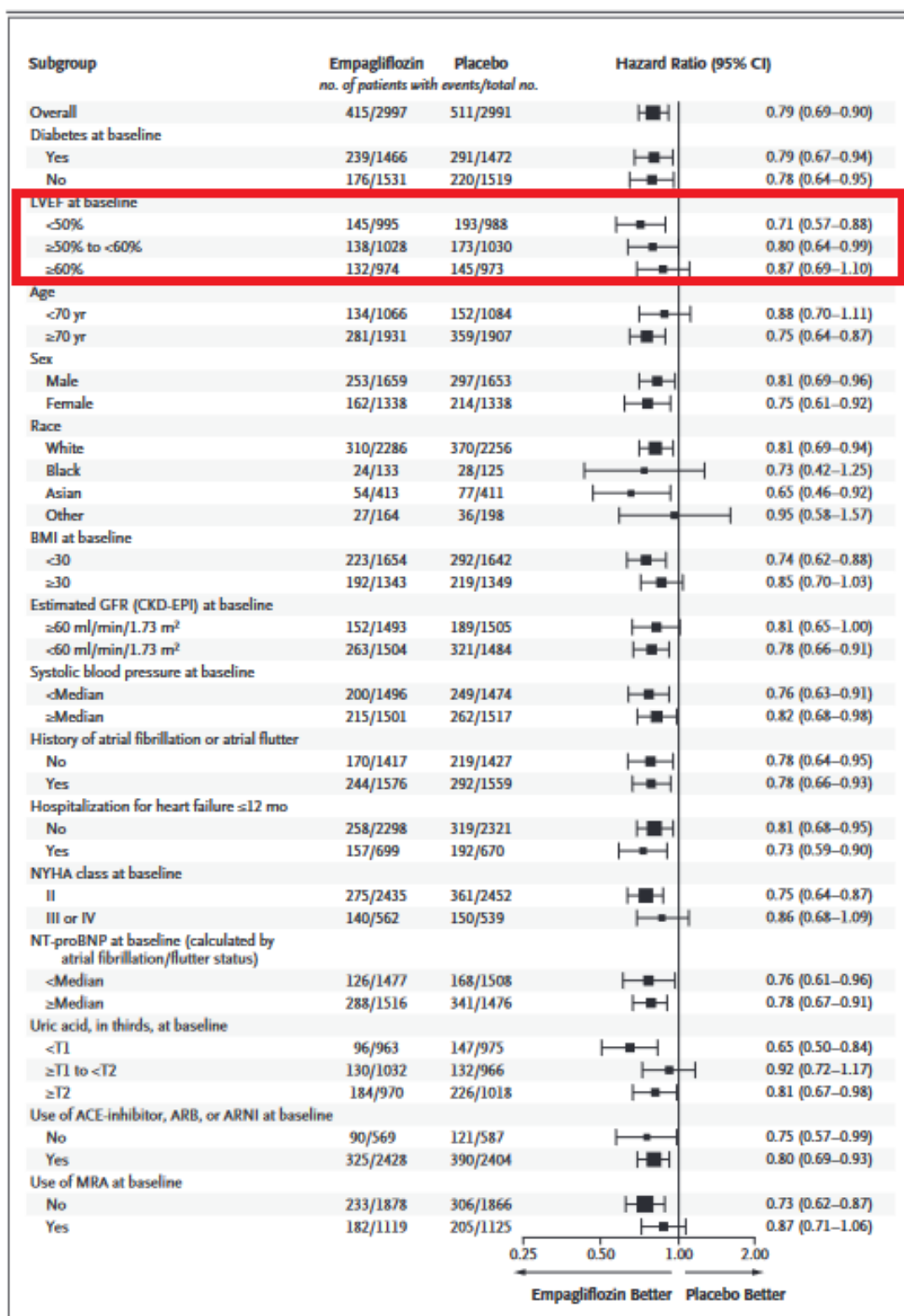


Figure 28: Analyse des sous-groupes dans l'étude EMPEROR PRESERVED(94)

Les effets indésirables principaux constatés avec l'empagliflozine sont les infections urinaires (9,9 % empagliflozine vs 8,1 % placebo), l'hypotension (10,4 % empagliflozine vs 8,6 % placebo), les infections génitales (2,2 % empagliflozine vs 0,7 % placebo)(94–96).

D'autres résultats sont apparus avec l'empagliflozine (vs placebo) sur des critères intermédiaires comme la diminution de 1,2 mmHg de la pression artérielle systolique, la baisse du poids de 1,28 kg et la baisse du NT-proBNP de 20 pg/mL et l'augmentation de l'hématocrite de 2,36%(95).

2.2.5. Conclusion

L'étude EMPEROR PRESERVED montre que l'empagliflozine permet une réduction significative des hospitalisations pour IC et des décès cardiovasculaires par rapport au placebo et cela indépendamment du statut diabétique chez des patients qui ont une IC à FEVG préservée ou modérément altérée. Cet effet est surtout lié à la diminution des hospitalisations pour IC. L'empagliflozine a donc un bénéfice important sur la morbidité et c'est le premier traitement efficace de l'IC à FEVG préservée surtout que la valeur seuil de la FEVG choisie dans cette étude était de 40% et non de 50% (comme dans les recommandations)(94–96).

Les résultats de l'étude DELIVER attendus en 2022 avec la dapagliflozine sur l'IC à FEVG préservée confirmeront ou non les résultats d'EMPEROR-PRESERVED. Si les résultats de l'étude DELIVER sont positifs, la dapagliflozine et l'empagliflozine seront considérés comme le traitement de base de l'IC à FEVG préservée(95,96).

2.3. Étude EMPULSE : Efficacité de l'empagliflozine dans l'IC aiguë stabilisée

Dans l'insuffisance cardiaque aiguë, les capacités à l'effort des patients sont limitées et la qualité de vie de ces patients est dégradée. À ce jour, aucun essai clinique n'a prouvé l'efficacité des iSGLT2 sur la mortalité, les hospitalisations et les symptômes dans l'insuffisance cardiaque aiguë (97).

2.3.1. Design de l'étude

L'étude EMPULSE était une étude multicentrique, randomisée en 1:1 et menée en double aveugle versus placebo. Au total, 530 patients ont été randomisés pendant 90 jours et recevaient soit de l'empagliflozine 10 mg/jour soit du placebo en plus du traitement habituel : IEC/ARA2, ARNI, ARM, bêtabloquants, diurétiques.

Les patients inclus dans l'étude devaient avoir une IC aiguë (de novo/ décompensation d'IC chronique connue) et cela indépendamment de leur statut diabétique et quelle que soit la valeur de la FEVG. Les patients étaient inclus pendant leur hospitalisation une fois que leur état clinique devenait stable (délai de 24 h jusqu'à 5 jours après leur admission)(98).

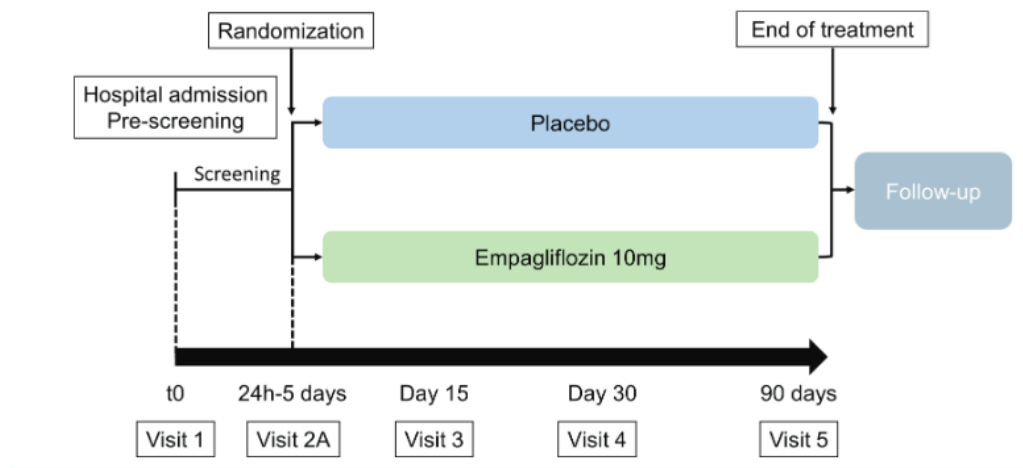


Figure 29: Design de l'étude EMPULSE(98)

2.3.2. Sélection des patients

Les patients inclus dans l'étude devaient être hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë (*de novo* ou pour décompensation d'IC chronique connue), ils étaient inclus une fois que leur état clinique était stabilisé. Leur pression artérielle systolique devait être supérieure ou égale à 100 mmHg et ils ne devaient pas avoir de signes d'hypotension dans les 6 heures précédant la randomisation(98).

Dans les 24 heures précédant la randomisation l'utilisation d'inotropes en IV était interdite. Dans les 6 heures précédant la randomisation, l'utilisation de vasodilatateurs en IV et l'augmentation de la posologie des diurétiques en IV étaient interdites(98).

Les autres critères d'inclusion se caractérisaient par un taux de NT-proBNP supérieur ou égal à 1600 pg/mL et/ou un taux de BNP supérieur ou égal à 400 pg/mL. Chez les patients ayant une fibrillation atriale, ces taux devaient être plus élevés c'est-à-dire un taux de NT-proBNP supérieur ou égal à 2400 pg/mL et/ou un taux de BNP supérieur ou égal à 600 pg/mL(98).

Les patients inclus dans l'étude devaient être traités par une dose minimale de 40 mg de furosémide en IV et devaient avoir des signes cliniques de type dyspnée (à l'effort ou au repos) et des signes de congestion (98).

Les patients qui ont un choc cardiogénique et un DFG <20mL/min/1.73 m² étaient exclus de l'étude(98). Le choc cardiogénique correspond à l'incapacité de la pompe ventriculaire à assurer un débit sanguin suffisant pour permettre aux organes périphériques de répondre à leurs besoins métaboliques. Le choc cardiogénique associe une diminution du débit cardiaque et des signes d'hypoxie tissulaire en l'absence de signes d'hypovolémie. Le choc cardiogénique est caractérisé par (99) :

- ✓ Une PA systolique inférieure à 90 mmHg pendant au moins une demi-heure
- ✓ Une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) supérieure à 15 mmHg

Le caractère cardiogénique est confirmé par la dysfonction de la pompe ventriculaire, après exclusion ou correction d'une hypovolémie.

2.3.3. Critères de jugement

Le critère de jugement principal dans cette étude est un critère composé de la mortalité toutes causes, le nombre d'hospitalisations pour décompensation cardiaque, le délai de survenue de la première hospitalisation pour décompensation cardiaque et l'amélioration ≥ 5 points du questionnaire de qualité de vie KCCQ-TSS de l'inclusion jusqu'à 90 jours de traitement. C'est donc l'ensemble des bénéfices cliniques à 90 jours de traitement. L'analyse du critère de jugement principal était basée sur le calcul du « win ratio »(98).

D'autres critères secondaires ont été analysés comme la perte de poids, la variation du DFG, l'amélioration ≥ 10 points du questionnaire de qualité de vie KCCQ-TSS à 90 jours de traitement, l'amélioration du questionnaire KCCQ-TSS de l'inclusion jusqu'à 3 mois de traitement, la variation du taux de Nt-proBNP de l'inclusion jusqu'à 30 jours de traitement et le critère composite associant décès cardiovasculaire ou événements d'IC (hospitalisations/visites urgentes)(98).

2.3.4. Résultats et analyses

Sur les 530 patients randomisés, 265 patients ont reçu l'empagliflozine et 265 patients ont reçu le placebo pendant 90 jours(100).

À l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 71 ans, 66% des patients étaient des hommes et 34% des patients étaient des femmes. Il y avait 47% de patients diabétiques et seulement 30% des patients avaient une FEVG $>40\%$ (100).

Analyse du critère de jugement principal :

Dans le groupe sous empagliflozine, le bénéfice clinique (réduction de la mortalité toutes causes, diminution du nombre d'hospitalisations pour décompensation cardiaque et amélioration du questionnaire de qualité de vie KCCQ-TSS) a été supérieur à celui du groupe sous placebo (53,9% vs 39,7%) (Win ratio= 1.36 ; IC 95 % : 1.09-1.68 ; $p = 0.0054$)(100).

Une amélioration significative de 36% des événements du critère primaire a été constatée dans le groupe sous empagliflozine comparativement au groupe sous placebo. En effet, la mortalité totale dans le groupe sous empagliflozine a été inférieure par rapport au groupe sous placebo (4,2% vs 8,3%) et il y avait plus de risque d'aggravation de l'IC dans le groupe sous placebo comparativement au groupe sous empagliflozine (14,7% chez les patients sous placebo vs 10,6% chez les patients sous empagliflozine)(100).

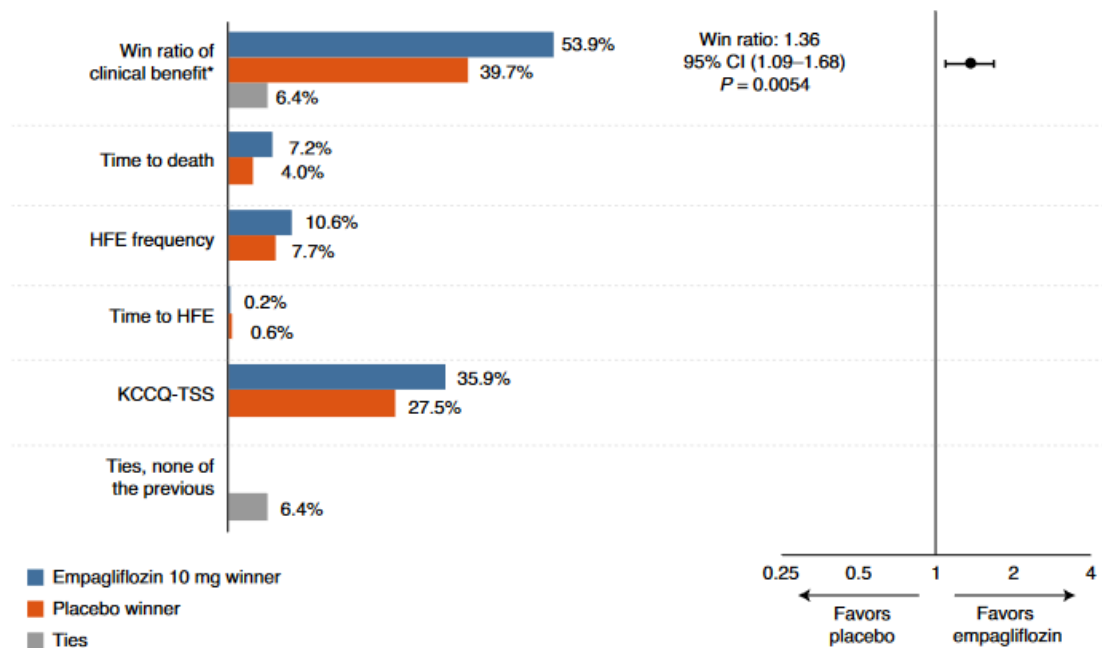


Figure 30: Étude EMPULSE: Résultats sur le critère de jugement principal(100)

Analyse en sous-groupes :

L'analyse en sous-groupes a montré que l'effet de l'empagliflozine sur le critère de jugement principal était plutôt homogène chez les patients quel que soit le statut diabétique, l'âge, le sexe, la valeur de la FEVG, le taux de NT-proBNP, la région et quel que soit le type d'IC aiguë (de novo ou une décompensation d'IC connue)(100).

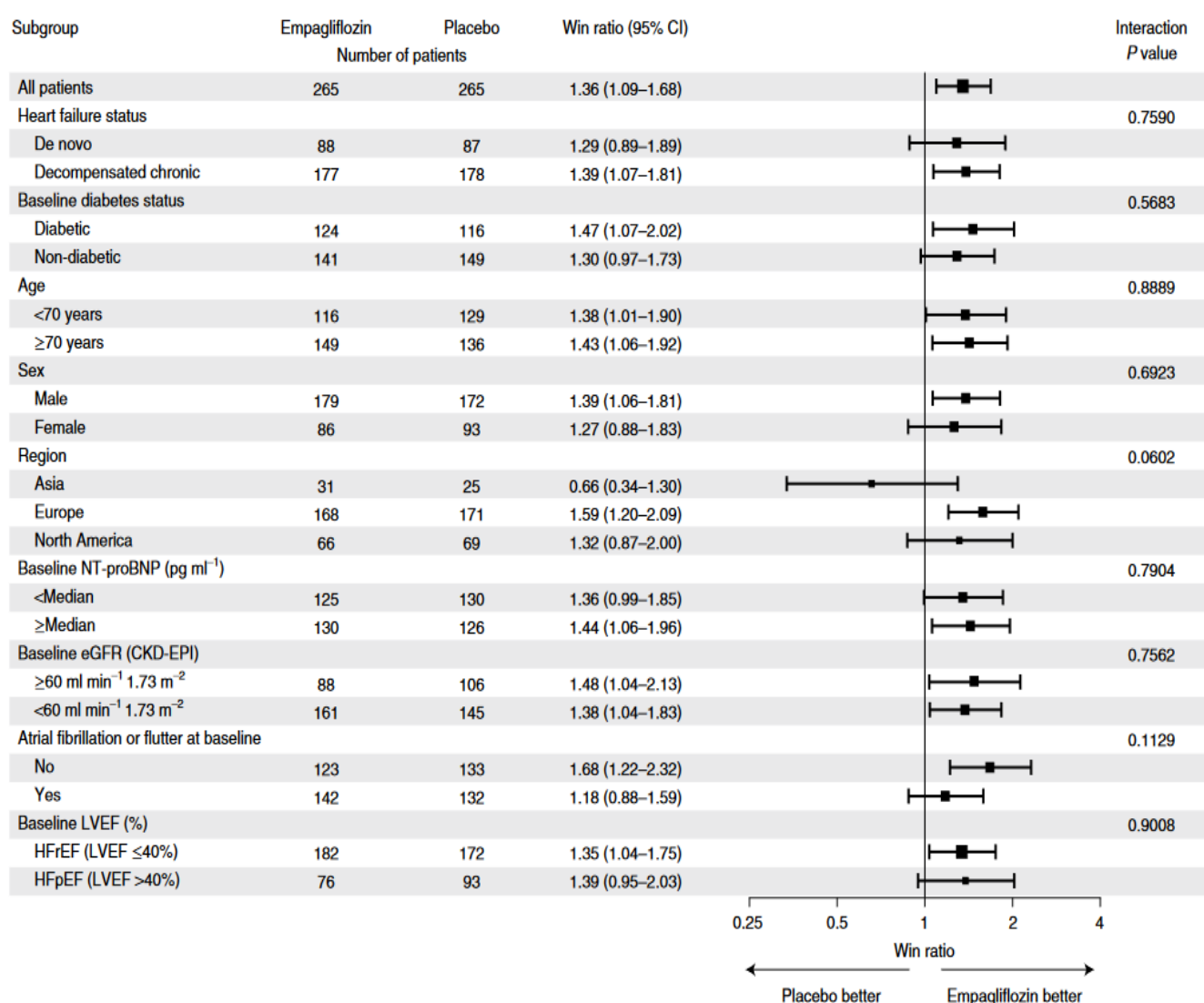


Figure 31: Analyse en sous-groupes du critère de jugement principal dans l'étude EMPULSE(100)

Analyse des critères de jugement secondaires :

Concernant le questionnaire de qualité de vie KCCQ-TSS évalué à 90 jours de traitement, une différence moyenne de 4,45 points en faveur du groupe sous empagliflozine (IC95%: 0.32–8.59) a été constatée entre les deux groupes (100).

Une différence significative entre les deux groupes a été constatée sur l'incidence de décès cardiovasculaire ou d'événements d'IC (hospitalisations/visites urgentes). En effet, cette incidence était de 12,9% dans le groupe sous empagliflozine alors qu'elle était de 18,5% dans le groupe sous placebo (HR=0.69 ; IC95% : 0.45–1.08)(100).

Concernant le critère d'amélioration ≥ 10 points du questionnaire de qualité de vie KCCQ-TSS à 90 jours de traitement, aucune différence significative n'a été constatée entre les deux groupes(100).

Une réduction significative du taux de NT-proBNP a été constatée dans le groupe sous empagliflozine par rapport au groupe sous placebo à 30 jours de traitement (adjusted geometric mean ratio= 0.90; IC95%: 0.82–0.98)(100).

Une différence significative concernant la perte de poids a été constatée dans le groupe sous empagliflozine vs le groupe sous placebo. La perte de poids était de 1,5 kg dans le groupe sous empagliflozine ($p = 0.0137$)(101).

Il y a un risque de 7,7% d'insuffisance rénale aiguë dans le groupe sous empagliflozine vs 12,1% dans le groupe sous placebo et il y a moins d'effets indésirables graves dans le groupe sous empagliflozine (32,3%) par rapport au groupe sous placebo (43,6%)(100,101).

2.3.5. Conclusion

L'étude EMPULSE a prouvé l'efficacité de l'empagliflozine dans l'IC aiguë (de novo/décompensation d'IC chronique connue) quel que soit le statut diabétique des patients et quelle que soit la valeur de la FEVG. Cependant, l'initiation de l'empagliflozine doit être envisagée pendant l'hospitalisation des patients une fois que leur état clinique est stable(100).

Cette étude a prouvé que l'empagliflozine est responsable d'une réduction de la mortalité et des hospitalisations pour décompensations cardiaques, d'une amélioration de la qualité de vie et d'une perte de poids. Le bénéfice clinique est significatif à 90 jours de traitement(100).

Concernant les limites de cette étude, le nombre de patients inclus était faible(100,101).

Une autre analyse de l'étude EMPULSE a été effectuée pour étudier plus spécifiquement les effets de l'empagliflozine sur les symptômes, la qualité de vie et les capacités à l'effort chez des patients qui ont une IC aiguë (de novo ou décompensation d'IC chronique connue) et cela indépendamment du statut diabétique et de la FEVG. Différents paramètres ont été évalués depuis l'inclusion jusqu'à 90 jours de traitement comme les symptômes, la qualité de vie et la limitation de l'activité physique. Les résultats ont montré que l'empagliflozine a permis une réduction significative des symptômes mais aussi une amélioration de la qualité de vie et des capacités à l'effort des patients dès 15 jours de traitement avec une persistance de l'effet jusqu'à 90 jours de traitement, d'où l'importance de l'initiation du traitement par empagliflozine en phase précoce d'IC aiguë(97).

	Empagliflozin (n = 265)	Placebo (n = 265)	P value
Primary endpoint			Win ratio (95% CI) ^a
Primary endpoint (% wins) ^b	53.89	39.71	1.36 (1.09–1.68)
Time to death (% wins)	7.15	4.01	
HFE frequency (% wins) ^c	10.59	7.65	
Time to first HFE (% wins)	0.24	0.57	
≥5 point difference in the KCCQ-TSS change from baseline to day 90 (% wins) ^d	35.91	27.48	
Percentage of ties	6.41	6.41	
Components described separately in the whole study population			
Deaths, n (%)	11 (4.2)	22 (8.3)	
Patients with HFE, n (%)	28 (10.6)	39 (14.7)	
Total HFEs, n	36	52	
Change from baseline in KCCQ-TSS at day 90 ^d	See secondary endpoint		
Secondary endpoints			Hazard ratio (95% CI)
CVD or HFE until end-of-trial visit, n (%), events per 100 patient years (95% CI)	34 (12.8), 55.01 (38.10–74.99)	49 (18.5), 80.45 (59.52–104.49)	0.69 (0.45–1.08)
KCCQ-TSS improvement ≥10 points at day 90, n (%)	220.1 (83.1)	202.1 (76.3)	Odds ratio (95% CI) 1.522 (0.927–2.501)
KCCQ-TSS change from baseline to day 90, adjusted mean (95% CI)	36.19 (33.28–39.09)	31.73 (28.80–34.67)	Adjusted mean difference (95% CI) 4.45 (0.32–8.59)
Diuretic response (kg weight loss per mean daily loop diuretic dose) ^e , adjusted mean (95% CI)			
At day 15	–3.33 (–4.38 to –2.29)	–1.02 (–2.04 to 0.00)	–2.31 (–3.77 to –0.85)
At day 30	–3.80 (–5.39 to –2.20)	–1.01 (–2.59 to 0.57)	–2.79 (–5.03 to –0.54)
AUC of change from baseline in NT-proBNP at day 30, adjusted geometric mean (95% CI) ^d	24.07 (22.61–25.62)	26.77 (25.15–28.48)	Adjusted geometric mean ratio (95% CI) 0.90 (0.82–0.98)
Percentage of days alive and out of hospital from study drug initiation until 30 days after initial hospital discharge, mean (s.d.)	81.37 (18.62)	80.90 (21.25)	Adjusted mean difference (95% CI) 0.47 (–2.97 to 3.91)
Days alive and out of hospital from study drug initiation until 30 days after initial hospital discharge, mean (s.d.)	28.00 (6.15)	27.47 (6.63)	NA
Percentage of days alive and out of hospital from study drug initiation until 90 days after randomization, mean (s.d.)	87.55 (19.54)	85.79 (22.76)	1.76 (–1.91 to 5.43)
Days alive and out of hospital from study drug initiation until 90 days after randomization, mean (s.d.)	78.29 (20.17)	76.13 (22.85)	NA
Hospitalizations for heart failure until 30 days after initial hospital discharge, n (%)	14 (5.3)	12 (4.5)	Odds ratio (95% CI) 1.179 (0.534–2.601)
Occurrence of chronic dialysis or renal transplant or sustained reduction of ≥40% eGFR _{CKD-EPI} or sustained eGFR _{CKD-EPI} <15 ml min ^{–1} 1.73 m ^{–2} for patients with baseline eGFR ≥30 ml min ^{–1} 1.73 m ^{–2} , sustained eGFR _{CKD-EPI} <10 ml min ^{–1} 1.73 m ^{–2} for patients with baseline eGFR <30 ml min ^{–1} 1.73 m ^{–2} , n (%)	0	2 (0.8)	Not possible to fit a model

Figure 32: Analyse des critères de jugement primaires et secondaires dans l'étude EMPULSE(100).

2.4. Étude DELIVER : une nouvelle étude en cours avec la dapagliflozine dans l'IC à FEVG préservée/modérément altérée

L'étude DELIVER est une nouvelle étude réalisée avec la dapagliflozine et dont les résultats seront présentés en 2022 lors d'un prochain congrès. C'est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle et qui a pour but d'étudier l'efficacité et la sécurité de la dapagliflozine 10mg/jour vs placebo chez des patients qui ont une insuffisance cardiaque chronique à FEVG préservée ou modérément altérée et cela indépendamment de leur statut diabétique. Le critère de jugement principal de cette étude est un critère composite associant mortalité cardiovasculaire, première hospitalisation pour IC ou visite urgente pour IC (102,103).

Les résultats de l'étude DELIVER attendus confirmeront ou non les résultats d'EMPEROR-PRESERVED. Si ces résultats sont positifs, la dapagliflozine et l'empagliflozine seront considérés comme le traitement de base de l'IC à FEVG préservée et pourront ainsi être prescrits (95,96).

3. La Canagliflozine : un espoir dans les années à venir pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque ?

À ce jour, la canagliflozine n'est pas commercialisée en France et elle n'a pas d'indication dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Il faut qu'elle obtienne un avis favorable au remboursement dans le traitement de l'IC et son prix doit être fixé par le CEPS pour qu'elle puisse être commercialisée.

3.1. Programme CANVAS

3.1.1. Objectif

Le programme CANVAS est un essai de sécurité cardiovasculaire résultant de la combinaison de 2 études CANVAS et CANVAS-R sur la canagliflozine chez des patients atteints de diabète de type 2 et à haut risque cardiovasculaire. Ces 2 études (CANVAS et CANVAS-R) sont des études multicentriques, randomisées et menées en double aveugle versus placebo. Le but de ce programme est de prouver la non-infériorité de la canagliflozine versus placebo sur la diminution des risques cardiovasculaires (104).

3.1.2. Sélection des patients

Les critères d'inclusion étaient similaires dans les études CANVAS et CANVAS-R. Les patients inclus sont des hommes ou des femmes diabétiques (DT2) avec un taux d'hba1c compris entre 7% et 10,5% et à haut risque cardiovasculaire. Ce sont soit des patients qui ont 30 ans ou plus avec des antécédents de maladie athéroscléreuse symptomatique comme par exemple un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un infarctus du myocarde (IDM), soit des patients qui ont 50 ans ou plus avec deux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire minimum comme par exemple une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg malgré la prise d'un ou de plusieurs médicaments antihypertenseurs ou par exemple un diabète datant de 10 ans ou plus. Pour être inclus, les patients devaient avoir un DFG >30 mL/min/1.73 m² (78,104).

3.1.3. Schéma des études

Dans l'étude CANVAS, les patients étaient traités par un placebo pendant une période de 2 semaines qui correspond à une période de « pré-inclusion ». Après cette période, les patients inclus ont été randomisés selon un rapport 1 :1 :1 pour recevoir un traitement par placebo ou par canagliflozine à 100 mg/jour ou par canagliflozine à 300mg/jour en plus du traitement habituel(104).

Dans l'étude CANVAS-R, les patients étaient traités par un placebo pendant une période de 2 semaines qui correspond à une période de « pré-inclusion », comme dans l'étude CANVAS. Après cette période, les patients inclus ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir un traitement par placebo ou par canagliflozine à 100 mg/jour en plus du traitement habituel. Cette dose de 100 mg/jour pouvait être augmentée jusqu'à 300 mg/jour mais qu'à partir de 13 semaines de traitement(104).

3.1.4. Critères de jugement

Le critère de jugement principal du programme CANVAS est le critère MACE qui correspond à un critère composite associant mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal et accident vasculaire cérébral non fatal (78,104).

Pour prouver la non-infériorité de la canagliflozine versus placebo sur le critère de jugement principal MACE, une marge de non-infériorité de 1,3 a été fixée (78,104).

Les critères de jugement secondaires étaient la mortalité toute cause, la mortalité cardiovasculaire, l'augmentation de l'albuminurie d'au moins 30% par rapport à sa valeur initiale et le critère composite qui associe mortalité cardiovasculaire et hospitalisation pour IC (104).

3.1.5. Résultats

Dans les 2 études, il y avait un total de 10142 patients inclus : 4330 patients dans l'étude CANVAS et 5812 dans l'étude CANVAS-R. Au total, 96% des patients ont terminé l'étude et 35,8% des patients étaient des femmes. L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 63,3 ans (104).

Le suivi médian était de 126,1 semaines et le DFG moyen était de 76,5 mL/min/1.73 m² (104).

Par rapport au placebo, la survenue du critère de jugement principal était significativement moindre chez les patients sous canagliflozine (HR= 0.86; IC95%, 0.75 -0.97; p de non infériorité <0.001 et p de supériorité= 0.02)(104). La non-infériorité et la supériorité de la canagliflozine par rapport au placebo sur le critère composite MACE ont été donc prouvées.

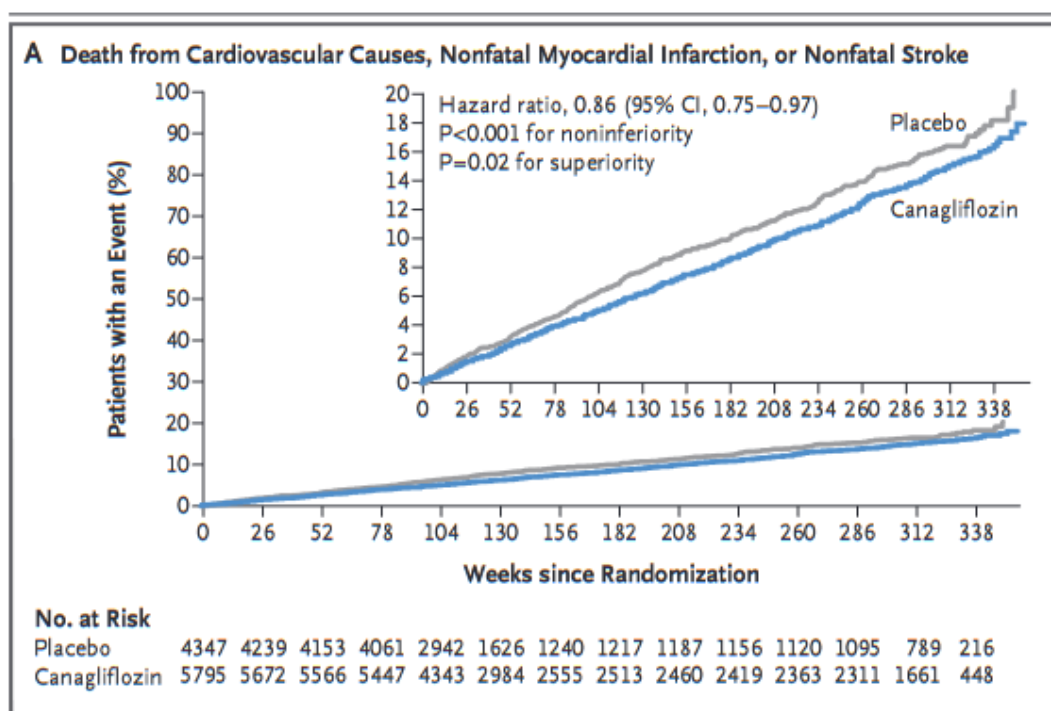


Figure 33: Analyse du critère de jugement principal dans le programme CANVAS(104)

Concernant les critères de jugement secondaires, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les 2 groupes en terme de mortalité toute cause (HR= 0.87; IC95%, 0.74 -1.01) et en terme de mortalité cardiovasculaire (HR=0.87; IC95%, 0.72-1.06) (104).

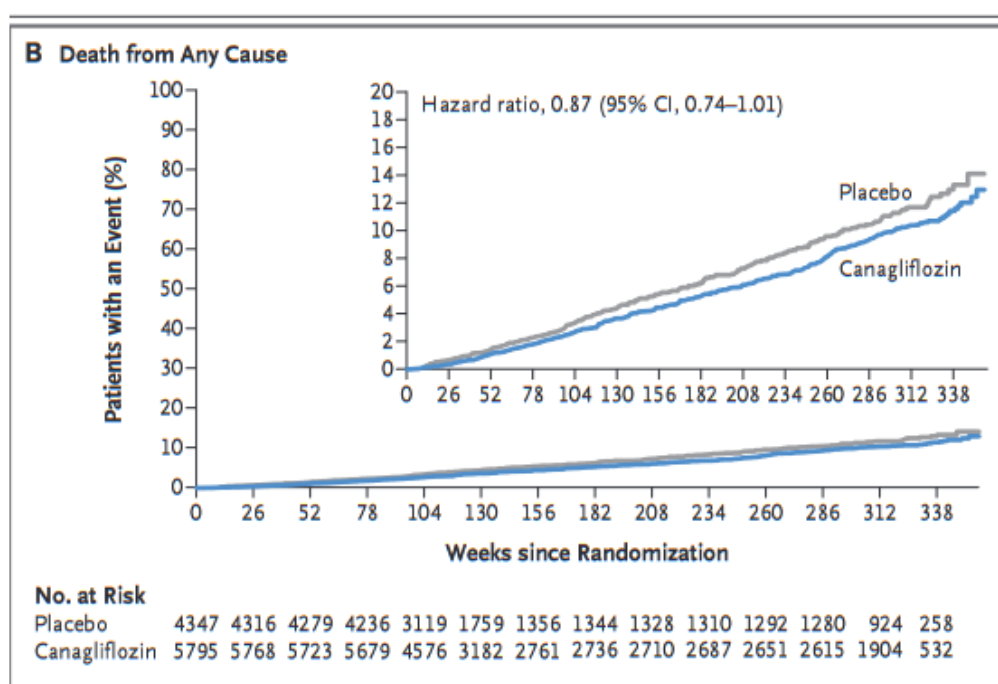


Figure 34: Programme CANVAS: résultats sur la mortalité toute cause(104).

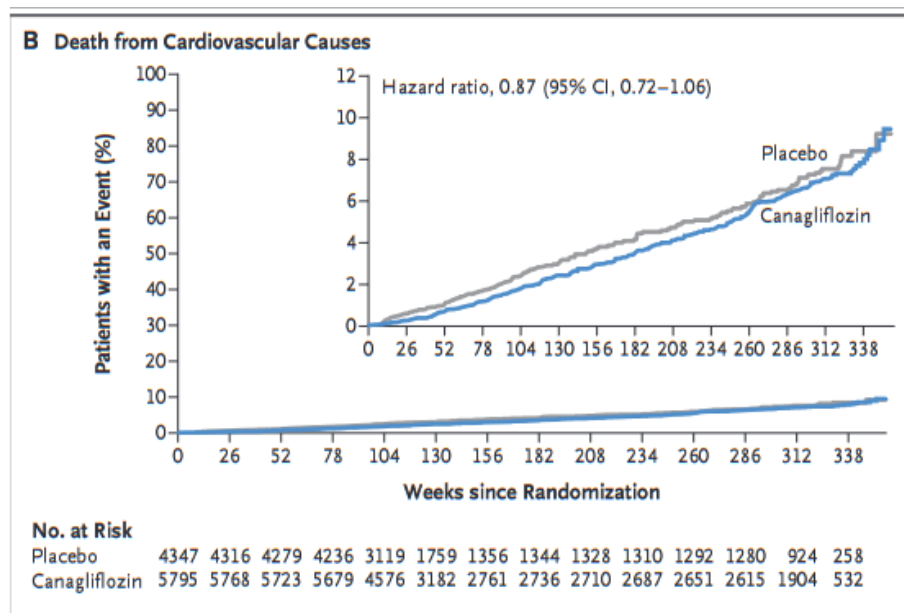


Figure 35: Programme CANVAS: résultats sur le décès cardiovasculaire(104).

Le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était significativement moindre dans le groupe sous canagliflozine par rapport au groupe sous placebo (HR=0,67 ; IC95%,0.52-0.87) (104).

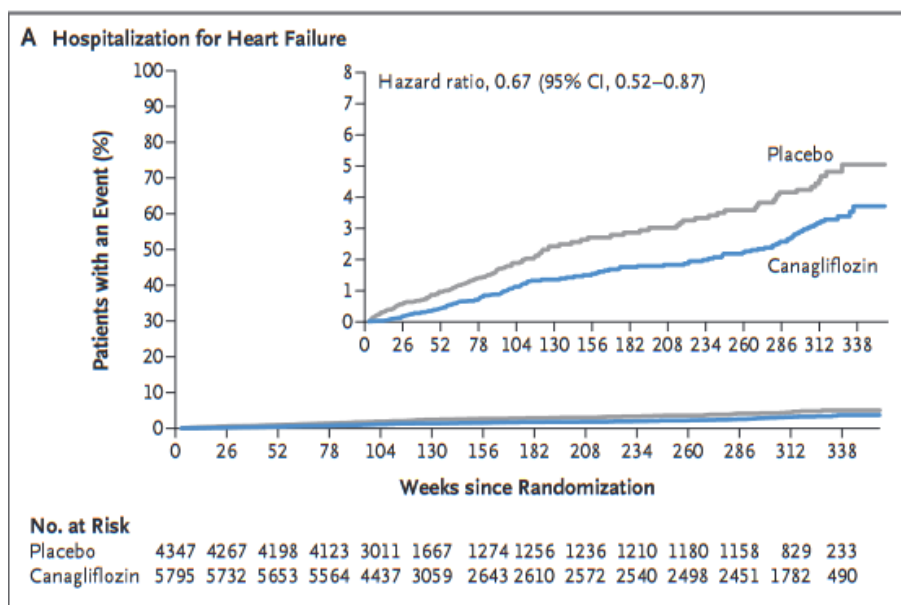


Figure 36: Programme CANVAS: résultats sur le critère hospitalisation pour IC(104)

Concernant les événements indésirables, la canagliflozine peut être responsable d'un risque d'amputations (surtout au niveau des orteils) (104).

3.1.6. Conclusion

Le programme CANVAS a prouvé la non-infériorité et la supériorité de la canagliflozine versus placebo sur la réduction des événements cardiovasculaires chez des patients atteints de diabète de type 2 et à haut risque cardiovasculaire. En effet la survenue du critère composite MACE (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal) est significativement plus faible dans le groupe sous canagliflozine par rapport au groupe sous placebo. En plus, le risque d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque est plus faible chez les patients sous canagliflozine comparativement au groupe sous placebo(104).

3.2. Étude CHIEF-HF : la canagliflozine améliore les symptômes et la qualité de vie chez les patients insuffisants cardiaques

L'étude CHIEF-HF est une étude multicentrique, randomisée, menée en double aveugle et réalisée pendant la pandémie du COVID-19. En raison du confinement, le recueil de données s'est effectué à l'aide d'un smartphone. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour former deux groupes comparables pendant 12 semaines : un groupe sous placebo et un groupe sous canagliflozine à 100mg/jour(105).

Les patients inclus dans l'étude devaient avoir une insuffisance cardiaque (préservée ou réduite) quelle que soit la FEVG et quel que soit leur statut diabétique (DT2 ou absence de DT2). Pour être inclus, ils devaient avoir un smartphone de type iPhone 6 (ou plus récent) ou de type Samsung Galaxy avec en plus une montre connectée. Les patients éligibles à l'inclusion devaient avoir un score au questionnaire de cardiomyopathie de Kansas City (KCCQ-TSS) inférieur ou égal à 80 et ils ne devaient pas avoir un autre traitement par iSGLT2. En plus, pour être inclus, les patients ne devaient pas avoir un diabète de type 1 ou un antécédent d'acidocétose diabétique et leur DFG devait être supérieur à 30mL/min(105).

Le critère de jugement primaire de cette étude est l'amélioration du score du questionnaire de cardiomyopathie de Kansas City (KCCQ-TSS) à 12 semaines de traitement(105).

Au total, 448 patients ont été analysés sur les 476 patients inclus (222 patients sous canagliflozine et 226 sous placebo). L'âge moyen des patients était de 63 ans et 45% des patients étaient des femmes. Au total, il y avait 28% de patients diabétiques (DT2) et 40% des patients avaient une FEVG réduite(105).

Il y avait une différence significative de 4,3 points entre les 2 groupes en faveur de la canagliflozine sur le critère de jugement principal (IC95%, 0.8–7.8; $P = 0.016$) à 12 semaines de traitement. Les résultats étaient identiques chez les patients quel que soit leur statut diabétique et quelle que soit la valeur de la FEVG(105).

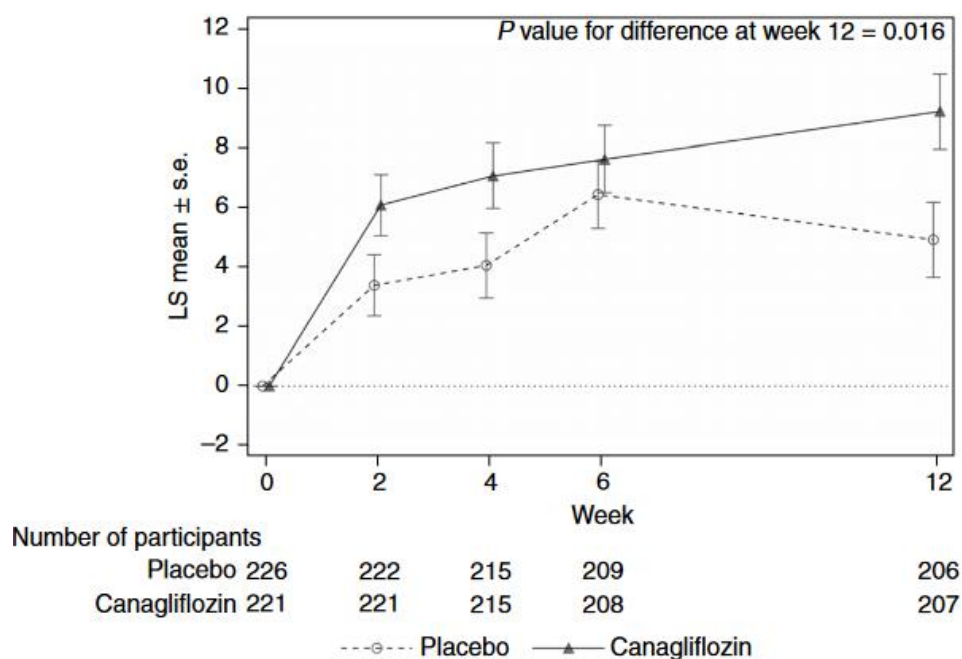


Figure 37: Analyse du critère de jugement principal dans l'étude CHIEF-HF(105)

L'étude CHIEF-HF a montré que la canagliflozine à 100mg/jour permet d'améliorer les symptômes et la qualité de vie des patients atteints d'insuffisance cardiaque à FEVG réduite et/ou préservée et cela indépendamment de leur statut diabétique. Cette amélioration a été constatée dès 2 semaines de traitement et cet effet était persistant jusqu'à 12 semaines (3mois) de traitement. En terme de limites, le nombre de patients inclus dans l'étude était faible (105).

4. Recommandations des sociétés savantes de cardiologie sur l'usage des iSGLT2

4.1. Recommandations selon l'ESC 2021

Selon les nouvelles recommandations de l'ESC 2021 (6) :

- ✓ La dapagliflozine et l'empagliflozine sont recommandés pour les patients qui ont une insuffisance cardiaque à FEVG réduite pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC et/ou de décès (Recommandation de classe I)
- ✓ Les iSGLT2 (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine, ertugliflozine, sotagliflozine) sont recommandés chez les patients diabétiques (DT2) à risque d'évènements cardiovasculaires pour réduire les hospitalisations pour IC, les évènements cardiovasculaires majeurs, l'insuffisance cardiaque terminale et/ou les décès cardiovasculaires (Recommandation de classe I)
- ✓ Les iSGLT2 (dapagliflozine, empagliflozine et sotagliflozine) sont recommandés chez les patients qui ont une IC à FEVG réduite atteints de DT2 pour réduire les hospitalisations pour IC et/ou les décès cardiovasculaires (Recommandation de classe I)

4.2. Recommandations selon l'ACC/AHA 2022

Selon les nouvelles recommandations de l'ACC/AHA 2022 (106) :

- ✓ Les iSGLT2 sont recommandés chez les patients qui ont une IC à FEVG réduite pour réduire les hospitalisations pour IC et réduire les décès cardiovasculaires indépendamment du statut diabétique des patients (Recommandation de classe I)
- ✓ Les iSGLT2 peuvent être bénéfiques pour réduire les hospitalisations pour IC et les décès cardiovasculaires chez les patients atteints d'IC à FEVG légèrement réduite (Recommandation de classe IIa)
- ✓ Les iSGLT2 peuvent être bénéfiques pour réduire les hospitalisations pour IC et les décès cardiovasculaires chez les patients atteints d'IC à FEVG préservée (Recommandation de classe IIa)
- ✓ L'utilisation des iSGLT2 est recommandée chez les patients qui ont une IC atteints de diabète (DT2) pour réduire la mortalité liée à l'IC et réduire l'hyperglycémie (Recommandation de classe I)

5. iSGLT2 et insuffisance cardiaque : Quel mécanisme ?

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine de l'effet bénéfique cardiovasculaire des iSGLT2 dans l'insuffisance cardiaque (107). À ce jour, aucun mécanisme n'a été clairement identifié comme étant à l'origine de l'effet bénéfique des iSGLT2 dans l'insuffisance cardiaque.

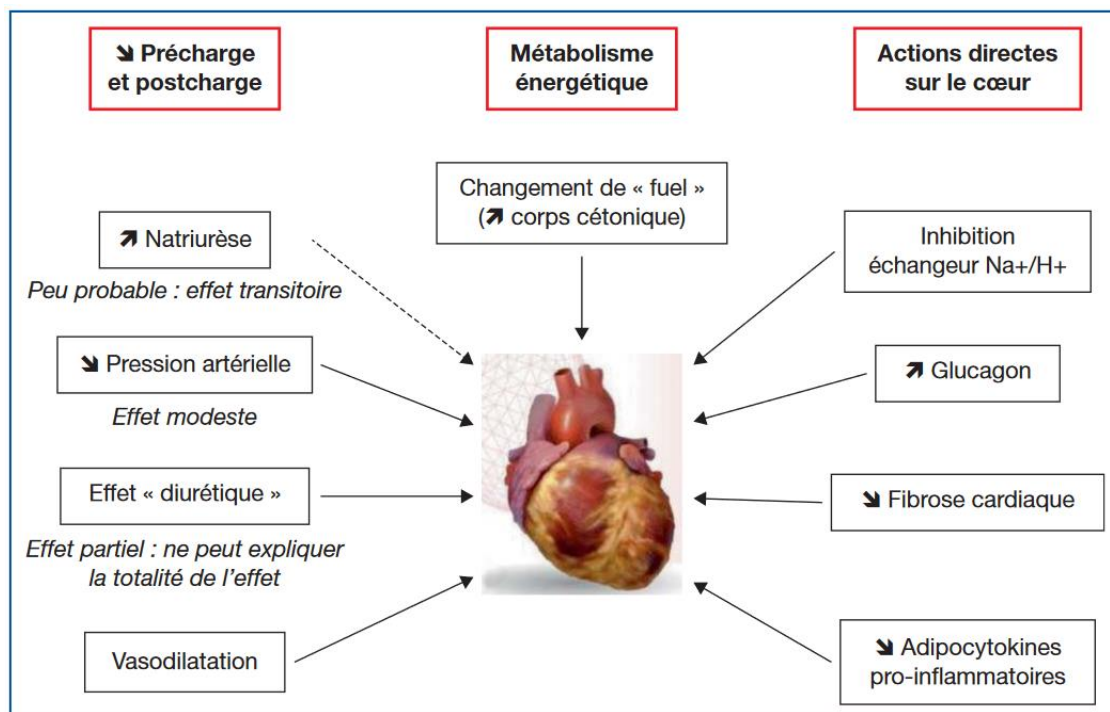


Figure 38: Bénéfices cardiovasculaires des iSGLT2 (107)

5.1. Réduction de la précharge et de la post-charge

Plusieurs mécanismes sont à l'origine de la diminution de la précharge et de la post-charge : l'augmentation de la natriurèse, la diminution de la pression artérielle, l'effet diurétique et la vasodilatation artérielle(107).

Les iSGLT2 inhibent la réabsorption du glucose et du sodium au niveau du tube contourné proximal et entraînent donc une natriurèse. Cependant, l'augmentation de la natriurèse n'est que « transitoire » car cette augmentation n'est observée qu'en début de traitement. L'effet natriurétique des iSGLT2 est donc « peu probable » dans l'IC car c'est un effet transitoire (107).

Les iSGLT2 sont responsables d'une diminution de la pression artérielle de 4 mmHg qui pourrait donc être responsable d'un effet bénéfique cardiovasculaire, mais cette diminution n'est que « modeste ». En effet, pour que le risque des événements cardiovasculaires diminue, il faut une diminution de la pression artérielle de 10 mmHg ou plus. L'effet résultant ainsi n'est que « partiel » et n'explique pas la totalité de l'effet bénéfique cardiovasculaire des iSGLT2(107).

Les iSGLT2 sont responsables d'une diurèse osmotique qui pourrait expliquer partiellement leur effet bénéfique cardiovasculaire dans l'IC. Selon les études, aucune diminution significative de la mortalité cardiovasculaire n'a été observée avec les diurétiques. L'effet diurétique n'est donc que partiel et ne peut pas expliquer la totalité de l'effet bénéfique cardiovasculaire des iSGLT2(107).

Dans l'insuffisance cardiaque, il y a une accumulation de liquide dans le compartiment sanguin et dans le compartiment interstitiel. L'accumulation de liquide dans le compartiment interstitiel chez les patients ayant une insuffisance cardiaque est responsable de la formation d'œdèmes.

Les iSGLT2 sont responsables d'une diminution du volume interstitiel et du volume plasmatique. En effet, sous iSGLT2, la réduction du volume interstitiel est deux fois plus élevée que la perte de volume plasmatique comparativement aux diurétiques qui ont une action plus spécifique sur le volume plasmatique(107,108).

La diminution du volume plasmatique sous iSGLT2 entraîne une diminution de la précharge sans altération du débit cardiaque et de la perfusion tissulaire(107,108).

Selon plusieurs études, les iSGLT2 sont responsables d'une vasodilatation. Une diminution de la rigidité artérielle a été constatée avec l'empagliflozine chez des patients qui ont un diabète de type 2 et une hypertension artérielle. En plus, une augmentation de la vasodilatation a été constatée avec la dapagliflozine chez des patients qui ont un diabète de type 2 et cela indépendamment de son effet sur la pression artérielle. L'empagliflozine a la capacité de favoriser une vasodilatation via la modulation du système rénine-angiotensine. La vasodilatation entraîne une diminution de la post-charge, en conséquence la fonction cardiaque s'améliore (107).

5.2. Inhibition de l'échangeur Na⁺/H⁺

Dans l'insuffisance cardiaque, il y a une augmentation de l'expression des échangeurs Na⁺/H⁺ (NHE) ce qui contribue à une augmentation des concentrations en sodium et en calcium dans le cytoplasme des cardiomyocytes (107–109).

Les iSGLT2 ont une action directe sur le cœur. Ils agissent au niveau du myocarde en inhibant l'échangeur Na⁺/H⁺ et cette inhibition entraîne un effet diurétique et natriurétique. En conséquence, la fonction cardiaque s'améliore(107,108,110).

L'effet inhibiteur a été constaté dans des études réalisées avec l'empagliflozine. L'empagliflozine était responsable d'une diminution significative des concentrations en sodium et en calcium cytoplasmiques, mimant ainsi le cariporide qui est un inhibiteur de l'échangeur Na⁺/H⁺(107).

Cependant, une étude réalisée par Chung a prouvé que l'empagliflozine n'a pas d'effet inhibiteur sur l'échangeur Na⁺/H⁺. Dans cette étude, l'effet de l'empagliflozine a été testé sur des cardiomyocytes et des cœurs isolés de rats et de souris et cette étude n'a pas pu prouver cet effet inhibiteur des iSGLT2 sur l'échangeur Na⁺/H⁺ avec les modèles animaux utilisés (111,112).

Il y a une hypothèse qui permet d'expliquer la différence entre l'étude de Chung et les autres études : l'inhibition de l'échangeur Na⁺/H⁺ est favorisée par un pH bas (acide), ainsi l'inhibition augmente avec la diminution du pH. Les autres études prouvant l'effet inhibiteur des iSGLT2 sur l'échangeur Na⁺/H⁺ ont été réalisées à un pH plus bas que celui dans l'étude de Chung (111).

5.3. Diminution de la fibrose cardiaque

Les iSGLT2 ont une action anti-fibrotique : ils diminuent la fibrose cardiaque qui est considérée comme un facteur pathologique majeur dans le développement de l'IC(107).La fibrose cardiaque entraîne une rigidité accrue du myocarde et empêche la contraction et la relaxation des ventricules, ceci est à l'origine d'une distorsion de l'architecture et de la fonction du cœur. L'excès de dépôt de collagène et de fibrose est donc lié au dysfonctionnement diastolique et systolique. Cette fibrose peut donc être le résultat d'une hyperactivité de fibroblastes (prolifération rapide) et elle a des effets néfastes sur la structure et la fonction du cœur(110).

En effet, selon des études réalisées sur des modèles de rats, la dapagliflozine inhibe la différenciation des fibroblastes myocardiques et augmente l'activité des macrophages M2. Ce phénomène est responsable d'une diminution de la synthèse de collagène(107). Elle a donc une action anti-fibrotique au niveau cardiaque : elle diminue la fibrose.

Il a été démontré que, *in vitro*, l'empagliflozine agit en diminuant l'expression des enzymes clés de la fibrose (comme par exemple le collagène de type 1), en diminuant le remodelage de la matrice extracellulaire et en diminuant l'activation des fibroblastes induite par le Transforming Growth Factor-β1 (TGF-β1)(107). En effet, le TGF-β1 est responsable de la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes et de l'augmentation de l'expression du collagène(110). La différenciation des fibroblastes en myofibroblastes déplace l'équilibre du renouvellement de la matrice extracellulaire et ce phénomène est responsable d'une

accumulation de dépôts fibreux qui peuvent remplacer les myocytes conduisant ainsi à une altération globale de la fonction cardiaque. L'hyperactivité des fibroblastes joue ainsi un rôle important dans le remodelage pathologique du cœur. L'inhibition du SGLT2 a donc une action anti-fibrotique et a donc un effet direct favorable sur la fonction des fibroblastes cardiaques qui jouent un rôle important dans l'insuffisance cardiaque. L'empagliflozine diminue ainsi la fibrose cardiaque et le remodelage.

5.4. Effet sur les adipocytokines inflammatoires

La production de cytokines pro-inflammatoires par le tissu adipeux épicardique est un facteur physiopathologique important dans le développement de l'IC notamment via une action directe sur le myocarde (107).

Une réduction de la graisse épicardique a été constatée dans une étude réalisée avec la dapagliflozine chez des patients diabétiques (DT2) coronariens et cela après 6 mois de traitement. En effet, dans cette étude, il y avait une corrélation entre la diminution de la graisse épicardique et la réduction des taux plasmatiques de TNF- α (facteur de nécrose tumoral)(107).

Selon certaines études, les iSGLT2 induisent un équilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et les cytokines anti-inflammatoires et cela est bénéfique pour le myocarde (107).

5.5. Inhibition du courant sodique tardif

Le courant sodique tardif entraîne une augmentation du sodium intracellulaire et donc en conséquence une augmentation du calcium intracellulaire dans les cellules myocardiques. L'augmentation du calcium intracellulaire dans les cellules myocardiques entraîne un dysfonctionnement contractile et une altération de la relaxation du ventricule gauche (111).

Les iSGLT2 sont des inhibiteurs sélectifs du courant sodique tardif (late-INa). Cette inhibition va s'opposer à l'augmentation des concentrations en Na⁺ et en Ca²⁺ en intracellulaire dans les cellules myocardiques. Ainsi par ce mécanisme, l'accumulation de calcium et de sodium est diminuée et en conséquence la fonction cardiaque s'améliore (111).

Récemment, des études réalisées sur des cardiomyocytes de souris ont prouvé que l'empagliflozine inhibe d'une manière sélective le courant sodique tardif. Les effets de l'empagliflozine étaient donc similaires aux effets de la ranolazine qui est un anti-angoreux et un puissant inhibiteur du courant sodique tardif. La dapagliflozine et la canagliflozine sont également de puissants inhibiteurs sélectifs du courant sodique tardif et leurs effets sont similaires aux effets de l'empagliflozine (111).

La ranolazine inhibe le courant sodique tardif et entraîne donc une diminution de l'accumulation de calcium et de sodium induite par l'ischémie. Il en résulte une amélioration de la fonction du cœur et de la perfusion myocardique.

Il y a un essai clinique qui a étudié l'effet de la ranolazine chez des patients ayant une revascularisation incomplète après une intervention coronarienne percutanée(angioplastie percutanée), c'est l'essai clinique RIVER-PCI. Cette revascularisation incomplète est fréquente

après une angioplastie percutanée et peut avoir des conséquences graves pour le patient(113).

L'objectif de l'essai clinique RIVER-PCI était de tester si la ranolazine (anti-angoreux) améliore le pronostic des patients ayant une revascularisation incomplète après une angioplastie percutanée(113).

L'essai clinique RIVER-PCI est un essai clinique multicentrique, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo. Cet essai a donc évalué l'utilisation de la ranolazine chez des patients qui ont des antécédents d'angor chronique et qui avaient une revascularisation incomplète après une angioplastie percutanée(113).

Dans cet essai, 2651 patients ont été randomisés pour recevoir soit de la ranolazine 1000 mg 2 fois/jour soit le placebo(113).

Le critère de jugement principal dans cette étude était le délai avant la première survenue d'une revascularisation due à l'ischémie ou d'une hospitalisation due à l'ischémie sans revascularisation(113).

Aucune différence significative concernant le critère de jugement principal composite n'a été constatée entre les deux groupes et aucune différence significative n'a été constatée concernant les critères de jugement secondaires comme la mort subite et le décès cardiovasculaire. En plus, les patients sous ranolazine ont eu plus d'arrêts de traitement à cause d'évènements indésirables survenus(113).

La ranolazine n'a donc pas amélioré le pronostic des patients qui ont une revascularisation incomplète après avoir subi une angioplastie percutanée(113).

6. Apport des iSLT2 dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 correspondent à une classe thérapeutique qui joue un rôle très important dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

En effet, ils sont efficaces dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite mais aussi récemment dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée chez des patients qui ont une IC indépendamment de leur statut diabétique. L'empagliflozine est donc le premier traitement efficace de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée. Aucun autre traitement n'est efficace dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée à ce jour.

Chez les patients qui ont une insuffisance cardiaque, les iSGLT2 entraînent (114) :

- Une réduction des hospitalisations pour IC
- Une réduction des décès (décès cardiovasculaire et décès toute cause)
- Une amélioration de la qualité de vie et des symptômes

En plus, les iSGLT2 préviennent le remodelage du ventricule gauche et l'apparition d'une nouvelle insuffisance cardiaque(114).

Récemment, l'étude EMPULSE a montré que l'empagliflozine est efficace dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë stabilisée. En effet, l'empagliflozine était responsable d'une diminution de la mortalité et des hospitalisations pour décompensations cardiaques mais aussi d'une amélioration des symptômes et des capacités à l'effort chez des patients qui ont une IC aiguë stabilisée et cela indépendamment de la FEVG et du statut diabétique(97,100).

Les iSGLT2 sont donc efficaces dans la prise en charge de l'IC à FEVG réduite et préservée mais aussi dans la prise en charge de l'IC aiguë stabilisée indépendamment du statut diabétique des patients.

Conclusion

L'insuffisance cardiaque est un problème majeur de santé publique et touche principalement les personnes âgées. Elle s'accompagne d'épisodes de décompensations aiguës qui sont sources d'hospitalisations sévères et elle affecte fortement la qualité de vie des patients. Sa prévalence est en augmentation en France et son coût est élevé à cause de nombreuses hospitalisations.

Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque en clinique repose sur des signes fonctionnels mais aussi sur des signes cliniques. Certains symptômes/signes cliniques ne sont pas spécifiques de la maladie ce qui complique le diagnostic. Il faut donc bien établir le diagnostic pour adapter un traitement correct par la suite. La dyspnée et l'orthopnée sont des symptômes typiques de l'IC.

L'optimisation de l'observance du traitement médicamenteux, l'éducation thérapeutique (ETP) et la prise en charge pluridisciplinaire du patient sont des éléments indispensables pour une meilleure qualité de vie du patient.

Selon les recommandations de l'ESC 2021, le traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite/altérée ($\leq 40\%$) repose sur quatre classes thérapeutiques principales que l'on nomme « les 4 piliers » : IEC/ARA2/ARNI, bêtabloquants, antagonistes des récepteurs de l'aldostérone et les iSGLT2 (empagliflozine et dapagliflozine). Cependant, à ce jour, aucun traitement n'a prouvé son efficacité dans la prise en charge de l'IC à FEVG préservée ($\geq 50\%$).

Les iSGLT2 ont prouvé leur intérêt thérapeutique dans la prise en charge de l'IC à FEVG réduite, l'IC à FEVG préservée mais aussi dans la prise en charge de l'IC aiguë stabilisée.

Les résultats de l'étude EMPEROR-PRESERVED ont montré que l'empagliflozine est le premier traitement efficace de l'IC à FEVG préservée. En effet, elle permet une réduction significative des hospitalisations pour IC et des décès cardiovasculaires par rapport au placebo et cela indépendamment du statut diabétique des patients.

Les résultats de l'étude DELIVER attendus dans un prochain congrès confirmeront ou non les résultats d'EMPEROR-PRESERVED. Si ces résultats sont positifs, la dapagliflozine et l'empagliflozine pourront être prescrits pour la prise en charge de l'IC à FEVG préservée.

Annexe 1: Dose des médicaments utilisés dans l'IC à FEVG réduite(29)

	Dose initiale (mg)	Dose cible (mg)
IEC		
Captopril ^a	6,25, 3 fois par jour	50, 3 fois par jour
Énalapril	2,5, 2 fois par jour	10-20, 2 fois par jour
Lisinopril ^b	2,5-5,0, 1 fois par jour	20-35, 1 fois par jour
Ramipril	2,5, 2 fois par jour	5, 2 fois par jour
Trandolapril ^a	0,5, 1 fois par jour	4, 1 fois par jour
INRA2		
Sacubitril/valsartan	49/51, 2 fois par jour ^c	97/103, 2 fois par jour
Bêtabloquants		
Bisoprolol	1,25, 1 fois par jour	10, 1 fois par jour
Carvédilol	3,125, 2 fois par jour	25, 2 fois par jour ^d
Succinate de métoprolol (LP)	12,5-25, 1 fois par jour	200, 1 fois par jour
Néбивол ^e	1,25, 1 fois par jour	10, 1 fois par jour
ARM		
Éplérénone	25, 1 fois par jour	50, 1 fois par jour
Spironolactone	25, 1 fois par jour ^f	50, 1 fois par jour
Inhibiteurs du cotransporteur sodium/glucose de type 2		
Dapagliflozine	10, 1 fois par jour	10, 1 fois par jour
Empagliflozine	10, 1 fois par jour ^f	10, 1 fois par jour
Autres médicaments		
Candésartan	4, 1 fois par jour	32, 1 fois par jour
Losartan	50, 1 fois par jour	150, 1 fois par jour
Valsartan	40, 2 fois par jour	160, 2 fois par jour
Ivabradine	5, 2 fois par jour	7,5, 2 fois par jour
Véricigat	2,5, 1 fois par jour	10, 1 fois par jour
Digoxine	62,5 µg, 1 fois par jour	250 µg, 1 fois par jour
Hydralazine-dinitrate d'isosorbide	37,5/20, 3 fois par jour	75/40, 3 fois par jour
^a IEC dont la dose cible a été déterminée suite à des essais cliniques après IDM. ^b Médicaments pour lesquels une dose plus élevée a été associée à une réduction de la morbidité/mortalité par rapport à une dose moins élevée, mais pour lesquels aucun essai randomisé contrôlé vs placebo de taille importante n'a été mené et pour lesquels la dose optimale reste incertaine. ^c Doses plus basses de 24/26 mg 2 fois par jour en cas d'antécédent d'hypotension orthostatique. ^d Une dose maximale de 50 mg 2 fois par jour peut être administrée aux patients pesant plus de 85 kg. ^e Médicament qui n'a pas été associé à une réduction de la mortalité cardiovasculaire ou globale chez des patients en IC (ou qui a été démontré non inférieur à un traitement efficace). ^f Dose initiale de 12,5 mg lorsque la fonction rénale ou une hyperkaliémie justifient d'être prudent.		

Annexe 2: Questionnaire d'évaluation de l'observance médicamenteuse(37)

Questionnaire CNAM		
Respect du traitement prescrit : où en est votre patient ?	oui	non
Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ?		
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?		
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?		
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?		
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?		
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?		

Comment évaluer le niveau d'observance de votre patient ?

Votre patient répond par oui ou par non à chacune de ces 6 questions.

- Si votre patient répond non à toutes les questions, il est considéré comme un bon observant.
- Si votre patient répond oui une ou deux fois, il est considéré comme non-observant mineur.
- Si votre patient répond oui trois fois ou plus, il est considéré comme non-observant.

Références bibliographiques :

1. Attias D, Lellouche N. Chapitre 27 , item 232 : Insuffisance cardiaque chronique de l'adulte(sauf traitement). In: Cardiologie vasculaire , collège national des cardiologues français. 7e édition 2016. Vernazobres-Grego; 2015. p. 360–79. (La référence IKB).
2. Novartis Pharmaceuticals. L'insuffisance cardiaque et les Français: décryptage de l'étude de perception 'Le Cœur des Français'. 2016 Mar 10;1–8.
3. Bouhour JB. Insuffisance cardiaque. Epidémiologie – Perspectives d'avenir. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 2002 Jan;186(1):19–30.
4. J.-N. Trochu, Toquet C, Lamirault G, Le Tourneau T. Chapitre 4 : Insuffisance cardiaque. In: Collège National des Enseignants de Cardiologie, Société Française de Cardiologie Les fondamentaux de la pathologie cardiovasculaire. 1e ed. Elsevier Masson; 2014. p. 111–49.
5. L'insuffisance cardiaque [Internet]. Fédération Française de Cardiologie. 2016 [cited 2022 Mar 21]. Available from: <https://fedecardio.org/je-m-informe/l-insuffisance-cardiaque/>
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
7. Aghezzaf S, Coisne A. Définition de l'insuffisance cardiaque systolique : le point de vue du cardiologue. La Revue de Médecine Interne. 2021 Nov;42(11):753–5.
8. Pousset F, Isnard R, Komajda M. Insuffisance cardiaque : aspects épidémiologiques, cliniques et pronostiques. EMC - Cardiologie. 2006 Jan;1(1):1–17.
9. Insuffisance cardiaque, dossier thématique [Internet]. Santé publique France. 2019 [cited 2022 Mar 21]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/insuffisance-cardiaque>
10. DREES (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques). L'état de santé de la population en France-Rapport 2017. 7e édition. 2017. 436 p.
11. Vanzetto G, Cohen A, Wolf JE. Prérequis Rappels d'anatomie, physiologie, histologie et embryologie cardiaques. In: Collège National des Enseignants de Cardiologie, Société Française de Cardiologie Les fondamentaux de la pathologie cardiovasculaire. 1e ed. Elsevier Masson; 2014. p. 2–14.
12. Latrémouille C, Lintz F. Anatomie du cœur. EMC - Cardiologie-Angéiologie. 2005 Aug 1;2(3):231–51.
13. GILLOT C. CŒUR - Anatomie du cœur humain. In Encyclopædia Universalis; [cited 2022 Mar 20]. Available from: <http://www.universalis.edu.com/encyclopedie/coeur-anatomie-du-coeur-humain/>
14. Bessaguet F, Desmoulière A. Le cœur. Actualités Pharmaceutiques. 2020 Oct;59(599):57–61.

15. Qu'est-ce que l'insuffisance cardiaque ? - BWGHF [Internet]. Belgian Working Group on Heart Failure (BWGHF). 2021 [cited 2022 May 24]. Available from: <https://www.heartfailure.be/fr/quest-ce-que-linsuffisance-cardiaque-2/>
16. Le fonctionnement du cœur [Internet]. Fédération Française de Cardiologie. 2016 [cited 2022 Mar 18]. Available from: <https://fedecardio.org/je-m-informe/le-fonctionnement-du-coeur/>
17. Le système cardiovasculaire [Internet]. Fédération Française de Cardiologie. 2016 [cited 2022 Mar 21]. Available from: <https://fedecardio.org/je-m-informe/le-systeme-cardiovasculaire/>
18. Rahal S, Guérot C. Exploration hémodynamique et angiographie cardiaque. EMC - Cardiologie. 2007 Jan;2(3):1–24.
19. Puymirat E. Recommandations ESC 2021 sur le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance cardiaque [Internet]. Cardiologie Pratique. 2021 [cited 2022 Mar 20]. Available from: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0032509-recommandations-esc-2021-sur-diagnostic-prise-en-charge-linsuffisance>
20. Delahaye F. Recommandations de l'American College of cardiology- American Heart Association sur l'insuffisance cardiaque [Internet]. Réalités cardiologiques. 2013. Available from: https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2013/10/Delahaye_insuffisance_cardiaque.pdf
21. Fornes P. Histologie et cytologie du cœur normal et pathologique. EMC - Cardiologie. 2006 Jan;1(2):1–13.
22. Paysant M, Armoiry X, Aulagner G. Chapitre 8: Traitement de l'insuffisance cardiaque. In: Pharmacie clinique et thérapeutique. 4e ed. Elsevier Masson; 2012. p. 131–57.
23. Hanoune J. Adrénaline [Internet]. Universalis.fr. Available from: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/adrenaline/5-clinique/>
24. La prise en charge de votre cardiopathie valvulaire. Vivre avec une cardiopathie valvulaire [Internet]. HAS santé. 2008. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/gp_ald_cardiopathie_valvulaire.pdf
25. Keta A, Guessous I. Insuffisance cardiaque chronique [Internet]. Hôpitaux Universitaires de Genève. 2017. Available from: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_insuffisance_cardiaque.pdf
26. Gibelin P. Faut-il revoir la classification NYHA? :4.
27. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Masoudi FA, Butler J, McBride PE, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. 2013;163.
28. Galinier M. Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ? [Internet]. Réalités Cardiologiques. 2017 [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://www.realites-cardiologiques.com/2017/12/18/quoi-de-neuf-insuffisance-cardiaque-2/>
29. Delahaye F. Recommandations de la Société européenne de cardiologie sur l'insuffisance cardiaque [Internet]. Réalités Cardiologiques. 2022 [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.realites-cardiologiques.com/2022/03/07/recommandations-de-la-societe-europeenne-de-cardiologie-sur-linsuffisance-cardiaque-2/>

30. Andrès E. Insuffisance cardiaque : du NT-Pro-BNP à l'insuffisance cardiaque non systolique.... La Revue de Médecine Interne. 2016 Dec 1;37:A2–6.
31. Touche T. Qu'est-ce que la FEVG ? [Internet]. Cardiologie Pratique. 2010 [cited 2022 Jun 24]. Available from: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/quest-ce-que-la-fevg>
32. Symptômes, diagnostic et évolution de l'insuffisance cardiaque [Internet]. L'Assurance maladie. 2021 [cited 2022 Jun 24]. Available from: <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/assure/sante/themes/insuffisance-cardiaque/symptomes-diagnostic-evolution>
33. Attali P. Insuffisance cardiaque aiguë : diagnostic, évaluation et investigations [Internet]. Cardiologie Pratique. 2014 [cited 2022 Mar 21]. Available from: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0011118-insuffisance-cardiaque-aigue-diagnostic-evaluation-et-investigations>
34. Racine-Morel A, Deroche S, Bonnin C, Gérard C, Matagrin C. Prise en charge du patient insuffisant cardiaque: évolution, organisation, application à l'échelle locale. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie. 2006 Nov;55(6):352–7.
35. Points repères . Caractéristiques et trajet de soins des insuffisants cardiaques du régime général [Internet]. L'Assurance maladie. 2012. Available from: https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2012-08_caracteristiques-trajet-soins-insuffisants-cardiaque_points-de-repere-38_assurance-maladie.pdf
36. Traitement de l'insuffisance cardiaque [Internet]. L'Assurance maladie. [cited 2022 Jun 24]. Available from: <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/assure/sante/themes/insuffisance-cardiaque/traitement>
37. Guide du parcours de soin: insuffisance cardiaque [Internet]. HAS santé. 2014. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_ic_web.pdf
38. Attias D, Lellouche N. Chapitre 28 : Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique congestive. In: Cardiologie vasculaire , collège national des cardiologues français. 7e édition 2016. Vernazobres-Grego; 2015. p. 380–95. (La référence iKB).
39. Bodez D. L'insuffisance cardiaque aux JESFC 2022 [Internet]. Cardiologie Pratique. 2022 [cited 2022 May 25]. Available from: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0033311-linsuffisance-cardiaque-aux-jesfc-2022>
40. Dievart F. Les recommandations pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite : 4 piliers, 3 étapes [Internet]. Réalités Cardiologiques. 2021 [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.realites-cardiologiques.com/2021/10/22/les-recommandations-pour-la-prise-en-charge-de-linsuffisance-cardiaque-a-fraction-dejection-reduite-4-piliers-3-etapes/>
41. Etienne-Selloum N, Faure S. Chapitre 1: Médicaments du système cardiovasculaire. In: Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique. Elsevier Masson; 2015. p. 2–70.
42. Cracowski JL, Boutouyrie P. Chapitre 1: Inhibiteurs du système rénine angiotensine. In: Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire. Elsevier Masson; 2016. p. 3–10.
43. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. Bruxelles [Paris]: De Boeck; 2012.

44. Berthet V, Cracowski JL. Chapitre 6: Bêtabloquants. In: Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire. Elsevier Masson; 2016. p. 51–5.
45. Jondeau G. Bêtabloquants : jusqu'où en augmenter les doses, pourquoi ne pas les arrêter ? [Internet]. Réalités Cardiologiques. 2011 [cited 2022 Jun 25]. Available from: <https://www.realites-cardiologiques.com/2011/05/10/betabloquants-jusquou-en-augmenter-les-doses-pourquoi-ne-pas-les-arreter/>
46. Bejan-Angoulvant T, Angoulvant D. Mise au point sur les bêtabloquants en 2020. La Revue de Médecine Interne. 2020 Nov;41(11):741–7.
47. Rickenbacher P. Insuffisance cardiaque: traitement. Forum Med Suisse [Internet]. 2001 Jan 17 [cited 2022 May 25]; Available from: <https://doi.emh.ch/fms.2001.04010>
48. Briet M, Boutouyrie P. Diurétiques : aspects pharmacologiques et thérapeutiques. EMC - Cardiologie. 2009 Jan;4(1):1–10.
49. Andréjak M, Monassier L. Chapitre 4: Diurétiques. In: Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire. Elsevier Masson; 2016. p. 31–41.
50. Timour Q, Ribout C, Funck-Bretano C. Chapitre 11: Inhibiteurs du courant If. In: Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire. Elsevier Masson; 2016. p. 83–6.
51. Dievart F. Etude SHIFT : l'ivabradine devient un traitement de l'insuffisance cardiaque. Etude et résultats [Internet]. Réalités Cardiologiques. 2010 [cited 2022 Jun 24]. Available from: <https://www.realites-cardiologiques.com/2010/10/31/etude-shift-livabradine-devient-un-traitement-de-linsuffisance-cardiaque-partie-1-etude-et-resultats/>
52. Juillièr Y. Quelle place pour l'ivabradine et la digoxine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ? [Internet]. Réalités Cardiologiques. 2019 [cited 2022 Jun 24]. Available from: <https://www.realites-cardiologiques.com/2019/09/24/quelle-place-pour-livabradine-et-la-digoxine-dans-le-traitement-de-linsuffisance-cardiaque-a-fraction-dejection-reduite/>
53. Cracowski JL, Timour Q, Michel V, Muller B. Chapitre 10: Autres antiarythmiques: digitaliques et ATP. In: Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire. Elsevier Masson; 2016. p. 75–81.
54. Karimzadeh S, Mustafić H, Andres TS. ARNI, nouvelle abréviation pour un nouveau traitement de l'insuffisance cardiaque. Revue Médicale Suisse. 2017;13(552):496–9.
55. Mouquet F. Quelles évolutions dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée ? Des recommandations à la pratique clinique [Internet]. Cardiologie Pratique. 2018 [cited 2022 Mar 20]. Available from: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0026624-quelles-evolutions-prise-en-charge-linsuffisance-cardiaque-fraction>
56. Sehn E, McDonald T, Lindblad AJ. Sacubitril-valsartan : un nouveau traitement contre l'insuffisance cardiaque. Canadian Family Physician. 2017 Sep 1;63(9):698–698.
57. de Faria A, Owens AT. Novel therapies in inherited cardiomyopathies. Progress in Pediatric Cardiology. 2021 Dec;63:101444.

58. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated With Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021 Jul 13;78(2):97–108.
59. Isnard R. Nouveaux traitements dans l'insuffisance cardiaque systolique : quelle place pour le vericiguat et l'omecamtiv mecarbil ? *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique*. 2021 Mar;2021(296):6–8.
60. Olivotto I, Oreziak A, Barriaes-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020 Sep;396(10253):759–69.
61. Cohen R. Actualités dans l'insuffisance cardiaque et la cardiomyopathie hypertrophique [Internet]. *Cardiologie Pratique*. 2022 [cited 2022 Jun 25]. Available from: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0033598-actualites-linsuffisance-cardiaque-cardiomyopathie-hypertrophique>
62. DEFIBRILLATEUR AUTOMATIQUE IMPLANTABLE [Internet]. *Rythmologie.paris*. [cited 2022 May 25]. Available from: <https://rythmologie.paris/les-traitements-en-rythmologie/defibrillateur-automatique-implantable/>
63. Stojebal N, Steibl A, Fournierl S, Loewenthal A, Chauvin M. Anesthésie et défibrillateur automatique implantable. :9.
64. Clementy N, Babuty D. Quels changements dans les indications ESC 2021 de DAI et CRT chez les insuffisants cardiaques ? [Internet]. *Cardiologie Pratique*. 2022 [cited 2022 Jul 6]. Available from: <https://www.cardiologie-pratique.com/rythmologies/article/quels-changements-indications-esc-2021-dai-crt-chez-insuffisants-cardiaques>
65. De guillebon M. Que retenir des nouvelles recommandations ESC 2021 en stimulation cardiaque et resynchronisation ? [Internet]. *Cardiologie Pratique*. 2021 [cited 2022 Jul 6]. Available from: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0032541-que-retenir-nouvelles-recommandations-esc-2021-en-stimulation-cardiaque>
66. Attias D, Lellouche N. Chapitre 29, item 197: Transplantation cardiaque. In: *Cardiologie vasculaire , collège national des cardiologues français*. 7e edition 2016. Vernazobres-Grego; 2015. p. 396–8. (La référence iKB).
67. Dispositifs d'assistance circulatoire mécanique (DACM) [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2021 [cited 2022 May 25]. Available from: https://has-sante.fr/jcms/p_3106272/fr/dispositifs-d-assistance-circulatoire-mecanique-dacm
68. Juillièrre Y. L'éducation thérapeutique de l'insuffisance cardiaque. *La Revue de Médecine Interne*. 2008 Jun;29:S10.
69. Tabet JY. La réadaptation dans l'insuffisance cardiaque - Quels bénéfices ? Pour quels patients ? [Internet]. *Cardiologie Pratique*. 2017 [cited 2022 Mar 21]. Available from: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0025987-readaptation-linsuffisance-cardiaque-quels-benefices-quels-patients>
70. Delahaye F. Recommandations de l'ESC sur la cardiologie du sport et l'activité physique chez les personnes qui ont une maladie cardiovasculaire [Internet]. *Réalités Cardiologiques*. 2021 [cited

2022 Jun 24]. Available from: <https://www.realites-cardiologiques.com/2021/05/12/recommandations-de-lesc-sur-la-cardiologie-du-sport-et-lactivite-physique-chez-les-personnes-qui-ont-une-maladie-cardiovasculaire/>

71. Thibault R, Meyer P, Cano N. Activité physique, nutrition, et insuffisance cardiaque chronique. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2014 Dec 1;28(4):327–35.
72. Insuffisance cardiaque : suivi médical et vie quotidienne [Internet]. *L'Assurance maladie*. 2021 [cited 2022 May 25]. Available from: <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/assure/sante/themes/insuffisance-cardiaque/suivi-medical-vie-quotidienne>
73. Juillièrre Y, Bosser G, Jourdain P. La nutrition dans l'insuffisance cardiaque. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux - Pratique*. 2013 May 1;2013(218):26–31.
74. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, Cagliostro M, Joshi AA, Rivas-Lasarte M, et al. Prognostic Impact of Prior Heart Failure in Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 17;76(20):2334–48.
75. Roncalli J, Roubille F, Lamblin N, Girerd N, Mouquet F, Chapet N, et al. Coronavirus disease vaccination in heart failure: No time to waste. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2021 May;114(5):434–8.
76. Mouquet F, Zores F. Le parcours de soins des insuffisants cardiaques : le point de vue du cardiologue libéral [Internet]. *Réalités Cardiologiques*. 2020 [cited 2022 Jun 24]. Available from: <https://www.realites-cardiologiques.com/2020/10/23/le-parcours-de-soins-des-insuffisants-cardiaques-le-point-de-vue-du-cardiologue-liberal/>
77. Darmon P. Avril 2020 : la dapagliflozine (FORXIGA®, XIGDUO®) est disponible en France pour le traitement du diabète de type 2 de l'adulte. 2020;6.
78. Commission de la transparence- Rapport d'évaluation des antidiabétiques de type 2 de la classe des gliflozines ou inhibiteurs du SGLT2 [Internet]. *Haute Autorité de Santé*. 2020. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_reevaluation_gliflozines_avisdef_cteval506_epi706.pdf
79. Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, Cosson E, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2019 Mar;13(2):195–209.
80. FORXIGA, XIGDUO, JARDIANCE, SYNJARDY : les médecins généralistes autorisés à prescrire en initiation [Internet]. *VIDAL*. [cited 2022 Jul 14]. Available from: <https://www.vidal.fr/actualites/28275-forxiga-xigduo-jardiance-synjardy-les-medecins-generalistes-autorises-a-prescrire-en-initiation.html>
81. Médicaments du diabète de type 2 : la HAS actualise son évaluation des gliflozines [Internet]. *Haute Autorité de Santé*. [cited 2022 Jul 14]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3224377/fr/medicaments-du-diabete-de-type-2-la-has-actualise-son-evaluation-des-gliflozines
82. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 : évaluation des gliflozines par la HAS [Internet]. *Haute Autorité de Santé*. [cited 2022 Mar 20]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3136021/fr/traitement-medicamenteux-du-diabete-de-type-2-evaluation-des-gliflozines-par-la-has

83. Médicaments : une évaluation rigoureuse et scientifique par la HAS [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2022 Jul 14]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974176/en/medicaments-une-evaluation-rigoureuse-et-scientifique-par-la-has
84. Dekker M. Une nouvelle ère dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite [Internet]. Cardiologie Pratique. 2022 [cited 2022 Jun 19]. Available from: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0033321-nouvelle-ere-linsuffisance-cardiaque-fraction-dejection-reduite>
85. Commission de la transparence- Avis du 24 mars 2021-Forxiga® [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2021. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18989_FORXIGA_PIC_EI_AvisDef_CT18989.pdf
86. Commission de la transparence-Avis du 5 janvier 2022-Jardiance® [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2022. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19455_JARDIANCE_PIC_EI_AvisDef_modifi%C3%A914012022_CT19455.pdf
87. Girard J. Mécanisme d'action des inhibiteurs du cotransporteur sodiumglucose de type 2 (SGLT2). Médecine des Maladies Métaboliques. 2015 Jan;9(1):S10–6.
88. Bauduceau B, Bordier L. La dapagliflozine (Forxiga® et Xigduo®). Médecine des Maladies Métaboliques. 2020 Dec;14(8):744–53.
89. Scheen AJ. L'ETUDE CLINIQUE DU MOIS EMPA-REG OUTCOME : Rev Med Liège. :7.
90. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347–57.
91. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995–2008.
92. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1413–24.
93. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. The Lancet. 2020 Sep 19;396(10254):819–29.
94. Anker SD, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner–La Rocca HP, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021 Oct 14;385(16):1451–61.
95. Dievart F. L'étude EMPEROR-Preserved - Objectif et résultats principaux [Internet]. Réalités Cardiologiques. 2021 [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.realites-cardiologiques.com/2021/10/11/letude-emperor-preserved-objectif-et-resultats-principaux/>
96. Cohen R. EMPEROR-Preserved - 1er traitement efficace dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée ? [Internet]. Cardiologie Pratique. 2021 [cited 2022 Mar 23]. Available from: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0032515-emperor-preserved-1er-traitement-efficace-linsuffisance-cardiaque-fevg>
97. Kosiborod MN, Angermann CE, Collins SP, Teerlink JR, Ponikowski P, Biegus J, et al. Effects of Empagliflozin on Symptoms, Physical Limitations and Quality of Life in Patients Hospitalized for

- Acute Heart Failure - Results From the EMPULSE Trial. *Circulation* [Internet]. [cited 2022 Jul 21];0(0). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059725>
98. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, Angermann CE, Biegus J, Blatchford J, et al. Sodium–glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail*. 2021 May;23(5):826–34.
 99. Combes A. Société française de médecine d'urgence [Internet]. Choc cardiogénique : définition, étiologies, épidémiologie, données physiopathologiques récentes, diagnostic, prise en charge thérapeutique. Available from: https://www.sfm.org/upload/70_formation/02_eformation/02_congres/Urgences/urgences2013/donnees/articles_titre/fs_conf25_art03.htm
 100. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022 Mar;28(3):568–74.
 101. Cohen R. Actualités thérapeutiques dans l'insuffisance cardiaque - Étude EMPULSE : l'empagliflozine efficace dans l'insuffisance cardiaque aiguë stabilisée [Internet]. *Cardiologie Pratique*. 2022 [cited 2022 Mar 20]. Available from: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0033045-actualites-therapeutiques-linsuffisance-cardiaque-etude-empulse>
 102. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(7):1217–25.
 103. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. *JACC: Heart Failure*. 2022 Mar 1;10(3):184–97.
 104. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644–57.
 105. Spertus JA, Birmingham MC, Nassif M, Damaraju CV, Abbate A, Butler J, et al. The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial. *Nat Med*. 2022 Feb 28;1–5.
 106. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 ACC/AHA/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2022 May;28(5):e1–167.
 107. Vergès B. Mécanismes possibles des effets bénéfiques cardiovasculaires des inhibiteurs SGLT2. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2019 Dec;11:S18–22.
 108. Dekker M. Quelles perspectives pour les inhibiteurs de SGLT2 ? [Internet]. *Cardiologie Pratique*. 2018 [cited 2022 Mar 20]. Available from: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0027322-quelles-perspectives-inhibiteurs-sgl2>
 109. Dekker M. DAPA-HF : un moment historique ! [Internet]. *Cardiologie Pratique*. 2019 [cited 2022 Mar 20]. Available from: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0029181-dapa-hf-moment-historique>

110. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018 Oct 1;61(10):2108–17.
111. Dyck JRB, Sossalla S, Hamdani N, Coronel R, Weber NC, Light PE, et al. Cardiac mechanisms of the beneficial effects of SGLT2 inhibitors in heart failure: Evidence for potential off-target effects. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2022 Jun;167:17–31.
112. Chung YJ, Park KC, Tokar S, Eykyn TR, Fuller W, Pavlovic D, et al. Off-target effects of sodium-glucose co-transporter 2 blockers: empagliflozin does not inhibit Na⁺/H⁺ exchanger-1 or lower [Na⁺]_i in the heart. *Cardiovascular Research*. 2021 Dec 1;117(14):2794–806.
113. Weisz G, G  n  reux P, I  n  guez A, Zurakowski A, Shechter M, Alexander KP, et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2016 Jan;387(10014):136–45.
114. Adnan Haider M, Xi Q, Hanif M, Jamat Ali M, Umer Ahmed M, .. S, et al. Role of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure. *Arch Intern Med Res [Internet]*. 2020 [cited 2022 Jun 19];03(02). Available from: <http://www.fortunejournals.com/articles/role-of-sglt2-inhibitors-in-heart-failure.html>

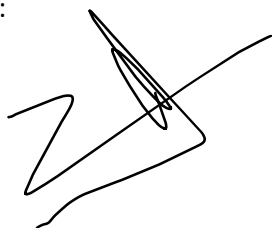
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée ABOU KHALIL Zeina

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21205459

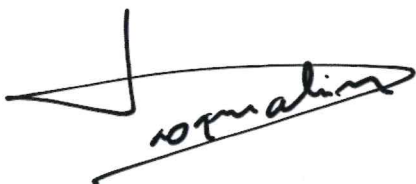
N° Thèse : 98

Nom et Prénom : ABOU KHALIL ZEINA

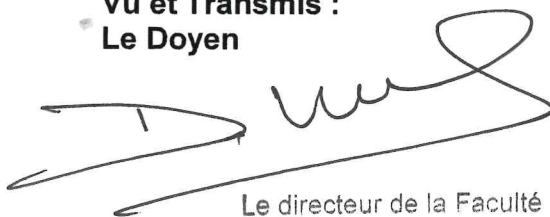
Sujet :
Apport des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 dans la prise
en charge de l'insuffisance cardiaque

Tours, le : 16/12/2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen



Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND

ABOU KHALIL ZEINA

THESE N° 98

TITRE DE LA THÈSE

Apport des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'insuffisance cardiaque est une pathologie chronique complexe, grave et évolutive et sa symptomatologie affecte fortement la qualité de vie des personnes atteintes. Malgré les progrès thérapeutiques, le pronostic de l'IC est mauvais, sa prévalence est en augmentation en France et son coût est élevé à cause de nombreuses hospitalisations. Dans cette thèse, les différentes études scientifiques prouvant l'efficacité des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 dans la prise en charge de l'IC ont été résumées. En effet, ils sont efficaces dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite mais aussi récemment dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée et l'IC aiguë stabilisée chez des patients qui ont une IC indépendamment de leur statut diabétique. L'empagliflozine est le premier traitement efficace de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée. Aucun autre traitement n'est efficace dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée à ce jour. Les iSGLT2 entraînent une diminution des hospitalisations pour IC, une réduction des décès (décès cardiovasculaire et décès toute cause) et une amélioration de la qualité de vie et des symptômes chez les patients qui ont une IC. Les résultats de l'étude DELIVER (Dapagliflozine) attendus dans un prochain congrès confirmeront ou non les résultats d'EMPEROR-PRESERVED (Empagliflozine). Si ces résultats sont positifs, la dapagliflozine et l'empagliflozine pourront être prescrits pour la prise en charge de l'IC à FEVG préservée.

MOTS-CLÉS

Insuffisance cardiaque, FEVG réduite, FEVG préservée, dapagliflozine, empagliflozine, canagliflozine, iSGLT2

JURY

PRÉSIDENTE : Mme MAUPOIL-DAVID Véronique, Pharmacienne, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, TOURS

MEMBRES :

- M. PASQUALIN Côme, Directeur de thèse, Pharmacien, Maître de Conférence, Faculté de Pharmacie, TOURS
- Mme DA SILVA BRITO Patricia, Pharmacienne (Officine), TOURS
- Mme AHODIKPE AMBOUROUE Madoé Loïs, Pharmacienne (Officine), TOURS

Soutenue le 13 Décembre 2022 à la Faculté de Pharmacie de Tours