

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année: 2025 / 2026

N° 15

**THÈSE D'EXERCICE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par  
Noémie CHAMBRIER

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27 MARS 2026 À TOURS

**La dapagliflozine dans l'insuffisance cardiaque :  
Place thérapeutique et application des  
recommandations d'utilisation**

**JURY**

Président : Mme BOUDESOCQUE-DELAYE Leslie - Pharmacien - Professeur d'université -  
Faculté de pharmacie, Tours

Membres :

Mr PASQUALIN Côme - Pharmacien - Maître de conférence - Faculté de pharmacie, Tours

Mme SOUCHET Christèle - Pharmacien titulaire - Pharmacie de l'îlot, Joué-lès-Tours

Mme BERNARD-DUCHARTRE Marie -Pharmacien adjoint-Pharmacie de l'îlot, Joué-lès-Tours

**ANNEE : 2025 - 2026**

**Directeur : Pr Denys BRAND**

**Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE**

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie**

## **ENSEIGNANTS**

### **18 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

|                     |               |                                                     |
|---------------------|---------------|-----------------------------------------------------|
| ALLARD-VANNIER      | Emilie        | PHARMACIE GALENIQUE                                 |
| ALLOUCHI            | Hassan        | CHIMIE PHYSIQUE                                     |
| BOUDESOCQUE-DELAYE  | Leslie        | PHARMACOGNOSIE                                      |
| BRAND               | Denys         | MICROBIOLOGIE                                       |
| BRAIBANT            | Martine       | MICROBIOLOGIE                                       |
| CHEVALIER           | Stéphane      | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE                    |
| CHOURPA             | Igor          | CHIMIE ANALYTIQUE                                   |
| CLASTRE             | Marc          | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE            |
| DENEVAULT           | Caroline      | CHIMIE THERAPEUTIQUE                                |
| DIMIER-POISSON      | Isabelle      | PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI- |
| DUMAS               | Jean-François | BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE                   |
| ENGUEHARD-GUEIFFIER | Cécile        | CHIMIE THERAPEUTIQUE                                |
| MAHEO               | Karine        | PHYSIOLOGIE                                         |
| MAUPOIL-DAVID       | Veronique     | PHARMACOLOGIE                                       |
| MUNNIER             | Emilie        | PHARMACIE GALENIQUE                                 |
| TAUBER              | Clovis        | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                       |
| VELGE-ROUSSEL       | Florence      | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                             |
| 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, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie |
| LANOTTE   | Phillippe | MICROBIOLOGIE                                  |
| POUPLARD  | Claire    | HEMATOLOGIE                                    |

### **2 PROFESSEURS ÉMERITES**

|          |         |               |
|----------|---------|---------------|
| BARIN    | Francis | MICROBIOLOGIE |
| THIBault | Gilles  | IMMUNOLOGIE   |

### **31 MAITRES DE CONFÉRENCES**

|                         |                |                                                     |
|-------------------------|----------------|-----------------------------------------------------|
| AUBREY                  | Nicolas        | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE                    |
| BESSON                  | Pierre         | PHYSIOLOGIE                                         |
| BIRER-WILLIAMS          | Caroline       | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE            |
| BONNIER (disponibilité) | Franck         | CHIMIE ANALYTIQUE                                   |
| BORDY                   | Romain         | PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE                         |
| BREDELOUX               | Pierre         | PHARMACOLOGIE                                       |
| DAVID                   | Stéphanie      | PHARMACIE GALENIQUE                                 |
| DEBIERRE-GROCKIEGO      | Françoise      | PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI- |
| DELAYE                  | Pierre-Olivier | CHIMIE THERAPEUTIQUE                                |
| DOUZIECH-EYROLLES       | Laurence       | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE   |

Mise à jour – octobre 2025

GERMON  
GLEVAREC  
HERVE-AUBERT  
JUSTE  
LAJOIE  
LANNOY  
LANOUE  
MARC  
MAVEL  
OUDIN  
POUPET  
PASQUALIN  
PRIE  
SAHLI  
SIEROCKI  
SOUCE  
VERCOILLIE  
VERGER  
VERGOTE  
VIERRON  
ZHANG

Stéphanie  
Gaëlle  
Katel  
Matthieu  
Laurie  
Damien  
Arnaud  
Jillian  
Sylvie  
Audrey  
Cyril  
Côme  
Gildas  
Ramla  
Pierre  
Martin  
Johnny  
Alexis  
Jackie  
Emilie  
Bei-Li

PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-  
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE  
CHIMIE ANALYTIQUE  
PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-  
IMMUNOLOGIE  
GALENIQUE  
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE  
BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES  
CHIMIE THERAPEUTIQUE  
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE  
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE  
PHARMACOLOGIE  
CHIMIE ORGANIQUE  
PHARMACOGNOSIE  
CHIMIE ORGANIQUE  
CHIMIE ANALYTIQUE  
BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE  
PHARMACIE GALENIQUE  
AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE  
SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE  
PHARMACOLOGIE

#### 1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

*Filière Officine*

#### 1 EAST

CHOTTIN  
SENECHAL

Emilie  
Olivier

*Pharmacologie*  
*Pharmacologie*

### 5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD  
FOUCAULT  
MARLET  
POUPIN  
VEYRAT DUREBEX

Laura  
Amélie  
Julien  
Pierre  
Charlotte

PHARMACIE CLINIQUE  
HEMATOLOGIE  
MICROBIOLOGIE  
SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE  
BIOCHIMIE CLINIQUE

#### 3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD  
DOUEZ  
TULOUP

Pierre  
Emmanuel  
Vianney

IMMUNOLOGIE  
PHARMACIE GALENIQUE  
PHARMACIE CLINIQUE

#### 2 ATER

DUSSART  
PIATELLI

Romain  
Emma

CHIMIE ANALYTIQUE  
MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE

#### 1 PRAG

WALTERS-GALOPIN

Susan

ANGLAIS

#### 1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

THIERNEY

Mégane

ANGLAIS

### ***3 CHARGÉS DE RECHERCHE***

EPARDAUD  
MEVELEC  
MOIRE

Mathieu  
Marie-Noëlle  
Nathalie

INRAE  
INRAE  
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 : 27/03/2026  
Noémie CHAMBRIER

Le Doyen de la Faculté  
Professeur Denys BRAND

## **REMERCIEMENTS :**

*Je tiens à dédier cette thèse à Claude. Ta disparition, si brutale et soudaine l'année dernière, nous a rappelé à quel point la vie est précieuse et qu'il faut la vivre pleinement. Merci pour ta bonne humeur, ta gentillesse et tous les moments partagés. Tu restes à jamais dans nos mémoires.*

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude aux membres de mon jury pour le temps, l'attention et l'implication précieuse dont ils ont fait preuve dans l'évaluation de mon travail.

Je remercie tout particulièrement **Mme Boudesocque-Delaye**, présidente de mon jury, d'avoir accepté de présider cette soutenance. Je lui suis profondément reconnaissante pour le temps et l'attention qu'elle a bien voulu consacrer à l'évaluation de mon travail.

Je remercie sincèrement mon directeur de thèse, **Monsieur Pasqualin**, pour son accompagnement précieux tout au long de ce travail. Sa bienveillance, sa compréhension et sa pédagogie ont été essentielles pour mener à bien ce travail. Merci pour votre disponibilité, vos conseils avisés et votre soutien constant. C'est un honneur de terminer toutes ces années d'études à vos côtés.

Un grand merci à **Mme Souchet**, dont la bienveillance et la confiance ont marqué mon parcours depuis mon enfance. Bien des années se sont écoulées depuis mes visites à la pharmacie avec mon manteau rouge et mes petites bouclettes blondes. C'est donc un véritable honneur pour moi de vous avoir comme membre de mon jury. On peut dire que la boucle est bouclée ?! Je suis profondément reconnaissante pour toute la confiance et la bienveillance que vous m'avez témoignées tout au long de mon parcours, que ce soit pendant mon stage de sixième année, lors de mes premiers pas dans votre officine, ou encore dans les moments plus personnels et difficiles de ma vie... Merci d'avoir toujours été là, dans les joies comme dans les épreuves, et de m'avoir permis de garder un lien précieux avec le monde de la pharmacie quand tout me paraissait insurmontable. Merci...

À **Marie**, merci pour ton soutien et pour la place précieuse que tu occupes dans ma vie. Tu es une pharmacienne admirable, avec qui j'ai beaucoup appris. Toujours de bons conseils... Je suis ravie que tu fasses partie de mon jury et encore plus de t'avoir à mes côtés en ce jour si particulier, qui marque une étape importante de mon parcours.

À ma famille,

*À ma mère*, les mots ne sont pas suffisants pour exprimer toute ma reconnaissance. Merci d'être la maman que tu es. Merci d'avoir été mon soutien inébranlable dans les moments les plus difficiles. Merci d'avoir cru en moi quand moi-même je n'y arrivais plus... et de m'avoir toujours encouragée à aller de l'avant. Merci pour tous les sacrifices que tu as faits, pour ta patience (car oui il en faut !) et pour tout ton amour. Merci d'avoir été mon repère, ma confidente et mon guide et de m'avoir permis de devenir la femme que je suis aujourd'hui. Cette réussite, je te la dois et je garderai toujours en mémoire nos moments d'apprentissage – des champignons aux noms latins des plantes – qui resteront à jamais gravés dans mon esprit. Je veux que tu saches que chaque pas de ce parcours a été rendu possible grâce à toi. Merci de m'avoir portée avec tant de bienveillance et d'amour. Je t'aime.

*À mon père*, ta force et ta stabilité ont été pour moi des repères importants au fil des années. Je sais qu'au fond, quoi qu'il arrive, tu seras toujours là, et cette certitude est précieuse pour moi. Je t'admire profondément pour les valeurs que tu incarnes : la droiture, le sens de la justice, la rigueur et la discipline. C'est aussi grâce à toi que j'ai acquis cette rigueur et ce sens de l'organisation qui m'ont accompagnée tout au long de mes études et qui m'ont permis d'aller au bout de ce parcours. Dans les moments où j'en avais besoin, j'ai toujours pu m'appuyer sur toi et trouver une présence solide et rassurante. Merci pour tes conseils, et de m'avoir transmis la force et la persévérance nécessaires pour avancer. Aujourd'hui, voir la fierté dans tes yeux est pour moi la plus belle des récompenses. Merci pour ce que tu m'as transmis et pour la place que tu occupes dans ma vie. Je t'aime.

*À Nunu*, t'es mon papa bis. Merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, et tout ce que tu fais pour moi. Merci pour ta générosité, ton attention et pour cette capacité que tu as à toujours vouloir me faire plaisir et à te plier en quatre pour ceux que tu aimes. Je t'en suis extrêmement reconnaissante.

*À Soso*, merci pour ta présence et pour tous les conseils précieux. Merci aussi de m'avoir fait aimer la course à pied : ces moments partagés à courir ensemble sont devenus les nôtres, des instants précieux durant lesquels j'ai toujours pu me confier à toi. Je te suis reconnaissante pour ton écoute et ta bienveillance.

*À mes grands-parents*, vous êtes tout pour moi, mon rayon de soleil, la prune de mes yeux... Depuis mon enfance, vous m'avez toujours entourée d'amour, protégée, choyée et soutenue dans toutes mes aventures. Être votre seule petite-fille est un privilège que je mesure chaque jour, et le lien si fort qui nous unit est un trésor inestimable. Vos encouragements, vos sourires et votre présence ont illuminé les moments les plus simples comme les plus importants de ma vie. Merci pour tout l'amour que vous m'avez donné, pour votre patience et pour les souvenirs précieux que nous partageons. Je vous aime plus que tout. CJC, pour toujours...

Je souhaite également remercier mes grands-parents maternels, pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon parcours et pour leur présence à cette étape importante de ma vie.

*À mon oncle Éric*, merci pour ta générosité et ton soutien indéfectible. Tu as toujours été présent et je sais que je pourrai toujours compter sur toi.

À mes amis,

*A Marine KP*, merci d'être l'amie si formidable que tu es, tu es comme ma sœur. *À Nono*, mon amie de toujours, tu es mon double, merci de me faire autant rire. *À Marie et Lisa*, vous êtes bien plus que des copines de fac, vous êtes devenues mes amies, j'ai tellement hâte qu'on partage toutes les étapes de nos vies ensemble. *À Célia*, la baroudeuse de l'extrême, hâte qu'on fasse le tour du monde ensemble. À mes amies du Sud-Ouest, *Charlou et Em'*, merci pour votre positive attitude et votre bonne humeur communicative, tellement reconnaissante de vous avoir dans ma vie. *À poupette*, ma binôme, merci d'avoir partagé ces années de fac avec moi. Je n'aurais pas pu rêver mieux comme partenaire (de révisions, de galères, de TP...de soirées). Nous avons formé un duo de choc ! *À Lulu*, ma voisine devenue copine (pour la rime !). On a vécu un confinement ensemble, forcément ça rapproche ! Je suis ravie de te compter parmi mes amies, merci d'être présente pour moi. *À Justine*, merci d'avoir cru en moi et de m'avoir poussée à retourner en PACES. Sans toi, je n'en serais pas là aujourd'hui. *À Marine (De Jésus)*, nous avons traversé ensemble les épreuves de la première année. Merci de ta présence à ma soutenance, elle est particulièrement symbolique, car elle rappelle tout le chemin parcouru.

Merci à *Titi, Coco, Victoire, Clara* d'être présents en ce jour J, et merci de faire partis de ma vie !

Merci à *Nath, Mag', Amélie, Sandrine*. L'amitié n'a pas d'âge...

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont accompagnée tout au long de ma scolarité. À tous les professeurs, maîtres de stage, médecins, pharmaciens et autres professionnels de santé : MERCI.

## TABLE DES MATIÈRES

|                                                                                             |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>LISTE DES ANNEXES :</b>                                                                  | <b>11</b> |
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS :</b>                                                             | <b>12</b> |
| <b>LISTE DES TABLEAUX :</b>                                                                 | <b>14</b> |
| <b>LISTE DES FIGURES :</b>                                                                  | <b>15</b> |
| <b>I. INTRODUCTION :</b>                                                                    | <b>16</b> |
| <b>II. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE</b>                                     | <b>18</b> |
| 1. DEFINITION DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE                                                   | 18        |
| 2. TYPES ET CLASSIFICATIONS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE                                     | 19        |
| 3. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES IMPLIQUES DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET SES ETIOLOGIES | 21        |
| 3.1. <i>Rappels sur la physiopathologie cardiaque</i>                                       | 21        |
| 3.1.1. Schéma général de la circulation                                                     | 21        |
| 3.1.2. Cycle cardiaque                                                                      | 24        |
| 3.1.3. Pression artérielle :                                                                | 27        |
| 3.1.4. Notion de volume ventriculaire gauche :                                              | 27        |
| 3.1.5. Fraction d'éjection ventriculaire gauche :                                           | 28        |
| 3.1.6. Débit cardiaque (DC) :                                                               | 28        |
| 3.2. <i>Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'Insuffisance Cardiaque (IC) :</i>   | 29        |
| 3.2.1. IC à FEVG réduite                                                                    | 29        |
| 3.2.2. IC à FEVG préservée                                                                  | 29        |
| 3.2.3. Mécanismes compensateurs                                                             | 29        |
| 3.2.3.a. Au niveau cardiaque                                                                | 30        |
| 3.2.3.b. Au niveau périphérique                                                             | 30        |
| 3.3. <i>Étiologies de l'IC :</i>                                                            | 32        |
| 3.3.1. IC à FEVG réduite :                                                                  | 33        |
| 3.3.2. IC à FEVG préservée :                                                                | 34        |
| 3.3.3. Étiologies de dysfonction ventriculaire droite :                                     | 34        |
| 4. SIGNES CLINIQUES ET SYMPTOMES DE L'IC                                                    | 35        |
| 4.1. <i>Signes fonctionnels de l'IC gauche :</i>                                            | 36        |
| 4.2. <i>Signes généraux de l'IC gauche :</i>                                                | 37        |
| 4.3. <i>Signes physiques de l'IC gauche :</i>                                               | 38        |
| 4.4. <i>Signes cliniques d'IC droite :</i>                                                  | 39        |
| 4.5. <i>Facteurs favorisant la décompensation cardiaque :</i>                               | 40        |
| 5. DIAGNOSTIC DE L'IC :                                                                     | 41        |

|                                                                                                              |                                                                                                                                      |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.1.                                                                                                         | <i>Les critères biologiques :</i>                                                                                                    | 41        |
| 5.1.1.                                                                                                       | <i>Dosage des BNP/NT-proBNP</i>                                                                                                      | 41        |
| 5.2.                                                                                                         | <i>L'échographie transthoracique :</i>                                                                                               | 45        |
| 5.3.                                                                                                         | <i>Bilan étiologique :</i>                                                                                                           | 45        |
| 5.4.                                                                                                         | <i>Examens de seconde intention :</i>                                                                                                | 47        |
| 5.5.                                                                                                         | <i>Examens dans le contexte d'IC aiguë (décompensation cardiaque) :</i>                                                              | 47        |
| 6.                                                                                                           | <i>ÉVOLUTION DE L'IC :</i>                                                                                                           | 48        |
| <b>III. LE FORXIGA : D'ANTI DIABETIQUE A MEDICAMENT</b>                                                      |                                                                                                                                      |           |
| <b>REVOLUTIONNAIRE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE</b>                                                         |                                                                                                                                      | <b>50</b> |
| 1.                                                                                                           | <i>L'HISTOIRE DU FORXIGA</i>                                                                                                         | 50        |
| 1.1                                                                                                          | <i>Les débuts du Forxiga :</i>                                                                                                       | 50        |
| 1.2                                                                                                          | <i>La découverte des bénéfices cardiovasculaires</i>                                                                                 | 50        |
| 1.3                                                                                                          | <i>Le tournant décisif : L'étude DAPA-HF</i>                                                                                         | 51        |
| 1.4                                                                                                          | <i>L'Extension de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)</i>                                                                     | 51        |
| 1.5                                                                                                          | <i>La consolidation : L'étude DELIVER</i>                                                                                            | 51        |
| 2.                                                                                                           | <i>LES CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES DU FORXIGA</i>                                                                              | 52        |
| 2.1.                                                                                                         | <i>Présentation du Forxiga : Classe pharmacologique, Mécanisme d'action</i>                                                          | 52        |
| 2.2.                                                                                                         | <i>Propriétés physico-chimiques :</i>                                                                                                | 54        |
| 2.3.                                                                                                         | <i>Quelques paramètres pharmacocinétiques :</i>                                                                                      | 54        |
| 2.4.                                                                                                         | <i>Paramètres pharmacologiques en situation clinique :</i>                                                                           | 54        |
| 2.5.                                                                                                         | <i>Points clés :</i>                                                                                                                 | 55        |
| 2.6.                                                                                                         | <i>Tolérance et effets indésirables :</i>                                                                                            | 55        |
| <b>IV. LA PLACE DU FORXIGA DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'IC</b>                                               |                                                                                                                                      | <b>56</b> |
| 1.                                                                                                           | <i>L'ÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE DANS L'IC A FEVG ALTÉRÉE :</i>                                                                          | 58        |
| 1.1.                                                                                                         | <i>Les anciennes stratégies thérapeutiques :</i>                                                                                     | 58        |
| 1.2.                                                                                                         | <i>Les stratégies thérapeutiques actuelles :</i>                                                                                     | 62        |
| 2.                                                                                                           | <i>L'ÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE DANS L'IC A FEVG PRÉSERVÉE ET A FEVG MOYENNEMENT ALTÉRÉE</i>                                            | 68        |
| 2.1.                                                                                                         | <i>Les anciennes stratégies thérapeutiques</i>                                                                                       | 68        |
| 2.1.1                                                                                                        | <i>L'IC à FEVG préservée</i>                                                                                                         | 68        |
| 2.1.2                                                                                                        | <i>L'IC à FEVG moyennement altérée</i>                                                                                               | 68        |
| 2.2.                                                                                                         | <i>Les stratégies thérapeutiques actuelles :</i>                                                                                     | 69        |
| 2.2.1.                                                                                                       | <i>L'IC à FEVG préservée :</i>                                                                                                       | 69        |
| 2.2.2.                                                                                                       | <i>L'IC à FEVG modérément altérée :</i>                                                                                              | 70        |
| 2.2.3.                                                                                                       | <i>L'étude DELIVER :</i>                                                                                                             | 71        |
| <b>V. RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE : ANALYSE DE L'ORDONNANCE ET MISE EN APPLICATION DES RECOMMANDATIONS</b> |                                                                                                                                      | <b>73</b> |
| 1.                                                                                                           | <i>ÉTUDE SUR LA PLACE DU FORXIGA DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE : LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS SONT-ELLES MISES EN APPLICATION ?</i> | 73        |
| 1.1.                                                                                                         | <i>Méthode :</i>                                                                                                                     | 73        |
| 1.2.                                                                                                         | <i>Résultats :</i>                                                                                                                   | 79        |
| 1.3.                                                                                                         | <i>Discussion :</i>                                                                                                                  | 81        |
| 1.3.1.                                                                                                       | <i>Provenance de l'ordonnance :</i>                                                                                                  | 81        |

|                                                                                                                     |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.3.2. Taux de prescription de gliflozine en fonction de la provenance de l'ordonnance : .....                      | 82        |
| 1.4. <i>Limites et perspectives</i> : .....                                                                         | 83        |
| 2. PHARMACIEN D'OFFICINE : UNE INTERFACE PRIVILEGIEE ENTRE LES PATIENTS ET LES AUTRES PROFESSIONNELS DE SANTE ..... | 84        |
| <b>VI. CONCLUSION - DISCUSSION.....</b>                                                                             | <b>88</b> |
| <b>VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES : .....</b>                                                                     | <b>93</b> |

**LISTE DES ANNEXES :**

**Annexe 1 :** Orientation diagnostic devant une dyspnée

**Annexe 2 :** Doses de médicaments chez les patients atteints d'IC

**Annexe 3 :** Parcours de soins de l'IC

## **LISTE DES ABREVIATIONS :**

ADH : Hormone Antidiurétique (vasopressine)

AHA : American Heart Association

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARA II : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

ARM : Antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes

ARNi : Inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine

BNP : Brain Natriuretic Peptide : Facteur natriurétique de type B

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CIA : Cardiopathie congénitale

CMV : Cytomégalovirus

DC : Débit Cardiaque

DFG : Débit de filtration glomérulaire

ECG : Electrocardiogramme

EP : Embolie pulmonaire

ESC : European Society of Cardiology : Société Européenne de Cardiologie

FA : Fibrillation Auriculaire

FC : Fréquence Cardiaque

FEVG : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche

HHV : Herpes virus humain

HTA : Hypertension artérielle

HTAP : Hypertension artérielle Pulmonaire

IC : Insuffisance Cardiaque

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

iSGLT2 : Inhibiteur de co-transporteur sodium glucose de type 2

NFS : Numération formule sanguine

NT-proBNP : N-terminal pro Brain Natriuretic peptide : Partie terminale du BNP

NYHA : New York Heart association

OAP : Œdème Aigu Pulmonaire

OD : Oreillette Droite  
OG : Oreillette Gauche  
PAD : Pression Artérielle Diastolique  
PAS : Pression Artérielle Systolique  
SCA : Syndrome coronarien aigu  
SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone  
TV : Tachycardie Ventriculaire  
VCI : Veine Cave Inférieure  
VCS : Veine Cave Supérieure  
VD : Ventricule Droit  
VES : Volume d'éjection systolique  
VG : Ventricule Gauche  
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine  
VTD : Volume Télédiastolique  
VTS : Volume Télésystolique

## **LISTE DES TABLEAUX :**

*Tableau I.* Définition de l'IC à FEVG réduite, à FEVG altérée et à FEVG préservée, ESC 2021

*Tableau II.* Classification NYHA

*Tableau III.* Synthèse des données clés de l'étude DAPA-HF

## **LISTE DES FIGURES :**

*Figure 1.* Vue en coupe du cœur et ses quatre cavités

*Figure 2.* Circulation du sang dans le cœur

*Figure 3.* Schéma général de la circulation sanguine

*Figure 4.* Différents temps du cycle cardiaque et évolution des pressions intra-cavitaires

*Figure 5.* Synthèse schématique du cycle cardiaque

*Figure 6.* Boucle d'aggravation de l'IC

*Figure 7.* Physiopathologie de l'œdème pulmonaire interstitiel et alvéolaire

*Figure 8.* Signes physiques de l'IC droite

*Figure 9.* Algorithme de diagnostic dans un contexte chronique, ESC 2021

*Figure 10.* Algorithme de diagnostic dans un contexte aigu, ESC 2021

*Figure 11.* Mécanisme d'action des iSGLT2

*Figure 12.* Algorithme thérapeutique pour un patient souffrant d'insuffisance cardiaque symptomatique avec une fraction d'éjection réduite

*Figure 13.* Prise en charge thérapeutique de l'IC À FEVG réduite, ESC 2021

*Figure 14.* Prise en charge thérapeutique de l'IC À FEVG préservée, ESC 2023

*Figure 15.* Prise en charge thérapeutique de l'IC À FEVG modérément altérée, ESC 2023

*Figure 16.* Répartition des prescriptions de gliflozines selon l'origine de l'ordonnance (n=100)

*Figure 17.* Prescription de Forxiga chez des patients insuffisants cardiaques à Rennes et sa périphérie. Échantillon de 100 patients

*Figure 18.* Comparaison des taux de prescription de gliflozine : prescripteurs hospitaliers versus médecins généralistes. (Barres d'erreur = Erreur standard)

*Figure 19.* Support d'information à destination des pharmaciens, Assurance Maladie

*Figure 20.* Fiche à destination des professionnels de santé

## **I. INTRODUCTION :**

L'insuffisance cardiaque (IC), souvent associée à tort à l'âge avancé et à une absence de traitement efficace, est une maladie complexe qui peut toucher tout le monde. Elle résulte d'un affaiblissement du muscle cardiaque, l'empêchant d'assurer sa fonction de pompe. Les progrès de la médecine ont permis de développer de nombreux traitements pour cette maladie, qui ne doit plus être considérée comme une fatalité. En effet les traitements actuels permettent de soulager les symptômes et d'améliorer la qualité de vie des patients (1).

Cependant l'IC reste un problème de santé publique majeur. En effet c'est une pathologie fréquente, avec un nombre grandissant de patients.

En France, on compte 1,5 million de patients diagnostiqués, soit 2,3% des Français avec un pourcentage estimé à 10% pour les personnes de 70 ans et plus, ainsi que 120 000 nouveaux cas chaque année.

C'est également une pathologie invalidante, avec des patients symptomatiques et des ré hospitalisations fréquentes. On recense 165 000 hospitalisations par an en France et 70 000 décès liés à l'insuffisance cardiaque.

A l'avenir, en raison de la population vieillissante, on prévoit une augmentation de 25% de la fréquence de l'insuffisance cardiaque tous les 4 ans (2).

Pour améliorer la prise en charge de cette maladie, il est crucial de la détecter le plus tôt possible. Les professionnels de santé de premiers recours ont un rôle primordial à jouer dans ce dépistage précoce, permettant ainsi d'instaurer rapidement un traitement efficace et d'améliorer la qualité de vie des patients (2-4).

L'optimisation de l'observance, l'éducation thérapeutique et la collaboration entre les professionnels de santé sont des piliers fondamentaux de la prise en charge du patient.

En effet, face aux recommandations cliniques en constante évolution, la prise en charge des patients est un défi permanent pour les professionnels de santé. C'est pourquoi il est impératif que ces derniers se maintiennent à jour et s'engagent dans une démarche de formation continue pour que leurs décisions thérapeutiques restent en accord avec les données les plus récentes. Dans ce contexte, le pharmacien d'officine joue un rôle de premier plan. Il se positionne comme un garant de la qualité des soins. Par le biais de son analyse des ordonnances, il assure une validation essentielle de la conformité des prescriptions avec les dernières lignes directrices. Cette mission de veille et de validation fait donc de lui un acteur essentiel pour la sécurité du patient et l'application effective des avancées médicales.

L'objectif de cette thèse est d'analyser la place du Forxiga dans la prise en charge de l'IC, en tenant compte des « défis » posés par l'évolution constante des recommandations.

La première partie de cette thèse sera consacrée à une présentation complète de l'insuffisance cardiaque. Nous y définirons la pathologie en rappelant les bases anatomiques et physiologiques du cœur. Nous détaillerons ensuite les mécanismes physiopathologiques impliqués, ainsi que ses étiologies, son diagnostic, ses modalités d'exploration et son évolution.

Dans une seconde partie, nous nous pencherons sur l'histoire ainsi que la pharmacologie du Forxiga. Cette partie décrira son évolution en tant que médicament, ses caractéristiques et son mécanisme d'action.

La troisième partie sera dédiée à la place du Forxiga dans la prise en charge de l'IC. Nous y analyserons les études cliniques qui ont établi l'efficacité de cette classe thérapeutique et son intérêt dans le traitement de l'IC chronique.

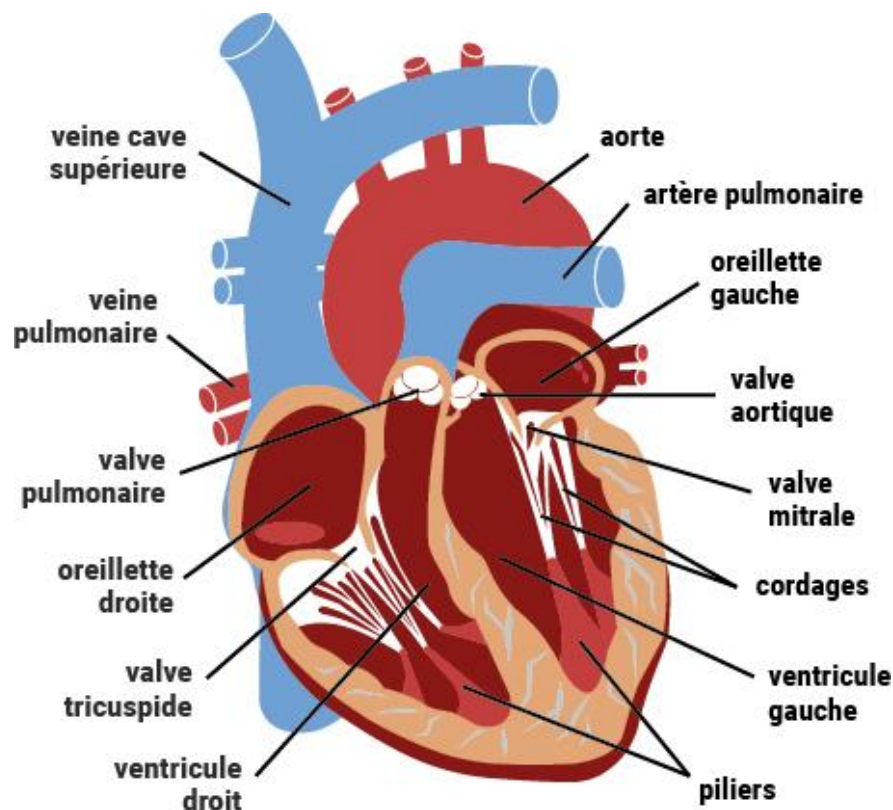
Enfin, la dernière partie abordera le rôle crucial du pharmacien d'officine dans l'application des recommandations cliniques. Nous y présenterons les résultats d'une étude menée pour évaluer le bon respect ou non de la mise en application des nouvelles directives.

## **II. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE**

### **1. Définition de l'insuffisance cardiaque**

Le cœur est un muscle ayant le rôle de pompe. Il est constitué de 4 cavités, comme représenté sur la figure 1 :

- Le cœur gauche avec l'oreillette gauche (OG) et le ventricule gauche (VG) qui a pour but d'envoyer le sang oxygéné dans l'aorte,
- Le cœur droit avec l'oreillette droite (OD) et le ventricule droit (VD) qui va lui envoyer le sang désoxygéné transmis par la veine cave inférieure et supérieure dans l'artère pulmonaire pour permettre son oxygénation et sa transmission par les veines pulmonaires vers le cœur gauche (5).



*Figure 1. Vue en coupe du cœur et ses quatre cavités (6)*

L'insuffisance cardiaque résulte d'un défaut de la pompe cardiaque, qui ne parvient plus à assurer un débit sanguin suffisant pour répondre aux besoins de l'organisme. En d'autres termes, les organes ne reçoivent pas assez d'oxygène et de nutriments pour fonctionner correctement.

L'IC est un syndrome caractérisé par une symptomatologie (dyspnée, fatigue) associée à des signes d'insuffisance cardiaque (œdèmes, crépitations) et à des anomalies hémodynamiques (réduction du débit cardiaque, élévation des pressions de remplissage) liées à une étiologie variée (myocardique, valvulaire, péricardique, rythmique.)(7–10).

## 2. Types et classifications de l'insuffisance cardiaque

La classification de l'IC repose sur la fraction d'éjection qui reflète la performance contractile du ventricule gauche. En cas de réduction de la fraction d'éjection, la contractilité myocardique est altérée, entraînant une diminution du débit cardiaque et une congestion pulmonaire ou systémique.

Selon la Société Européenne de Cardiologie, on dénombre trois classes :

- **L'IC à Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche (FEVG) préservée**, définie par une FEVG  $\geq 50\%$ , autrefois appelée insuffisance cardiaque diastolique.
- **L'IC à Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche (FEVG) modérément altérée**, définie par une FEVG entre 41 et 49%.
- **L'IC à Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche (FEVG) réduite**, définie par une FEVG  $\leq 40\%$ , anciennement appelée insuffisance cardiaque systolique (11,12).

| Types d'insuffisance cardiaque |   | IC à FEVG réduite                  | IC à FEVG légèrement altérée | IC à FEVG préservée                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------|---|------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Critères                       | 1 | Symptômes +/- Signes*              | Symptômes +/- Signes*        | Symptômes +/- Signes *                                                                                                                                                                  |
|                                | 2 | <b>FEVG <math>\leq 40\%</math></b> | <b>FEVG 41 - 49%**</b>       | <b>FEVG <math>\geq 50\%</math></b>                                                                                                                                                      |
|                                | 3 | -                                  | -                            | Preuves objectives d'anomalies structurelles et/ou fonctionnelles cardiaques compatibles avec la présence de remplissage du VG, notamment une élévation des peptides natriurétiques *** |

Tableau I. Définition de l'IC à FEVG réduite, à FEVG altérée et à FEVG préservée, ESC 2021 (13)

*\*Les signes peuvent être absents au premier stade de l'IC en particulier dans l'IC à FEVG préservée et chez les patients traités de manière optimale.*

*\*\*Pour le diagnostic de l'IC à FEVG réduite, la présence d'autres signes de cardiopathie structurelle, par exemple une augmentation de la taille de l'oreillette gauche, une hypertrophie du VG ou des mesures échocardiographiques d'altération du remplissage du VG, rend le diagnostic plus probable*

*\*\*\*Pour le diagnostic de l'IC à FEVG préservée, plus le nombre d'anomalies présentes est élevé, plus la probabilité d'IC à FEVG préservée est forte.*

L'insuffisance cardiaque se présente **sous deux formes principales** : elle peut être **aiguë** caractérisée par une décompensation brutale nécessitant une prise en charge urgente. Elle peut également être **chronique**, évoluant de manière progressive sur plusieurs mois voire années avec des **périodes de stabilité entrecoupées de décompensations** pouvant nécessiter une hospitalisation.

En plus de la distinction entre IC aiguë et chronique, on distingue aussi **l'IC gauche et droite**. L'IC droite et gauche présentent des **tableaux cliniques distincts**. Bien que les deux formes puissent **coexister**, la symptomatologie est souvent dominée par l'une ou l'autre. L'IC gauche est un facteur de risque important pour le développement d'une IC droite.

On peut parler d'IC **gauche** lorsqu'il existe des **signes congestifs pulmonaires** (dyspnée, crépitations à l'auscultation cardiaque). Mais on peut également retrouver une insuffisance cardiaque **droite** s'il y a des **signes congestifs veineux** (turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire, œdèmes périphériques...).

Enfin, on caractérise **l'IC globale** par l'association des signes congestifs pulmonaires ainsi que veineux.

Pour évaluer la sévérité de l'IC, les médecins se basent sur **la classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA)**. La classification NYHA est utilisée pour évaluer la **tolérance à l'effort** des patients souffrant d'IC. Elle permet de quantifier l'impact de la maladie sur la qualité de vie et d'adapter le traitement en conséquence (9,12,14).

|           |                                                                                                                                                             |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stade I   | Absence de dyspnée, palpitations ou fatigue pour les efforts habituels : aucune gêne n'est ressentie dans la vie courante                                   |
| Stade II  | Dyspnée, palpitations ou fatigue pour des efforts importants habituels, tels que la marche rapide ou en côte ou la montée des escaliers ( $\geq 2$ étages)  |
| Stade III | Dyspnée, palpitations ou fatigue pour des efforts peu intenses de la vie courante, tels que la marche en terrain ou la montée des escaliers ( $< 2$ étages) |
| Stade IV  | Dyspnée, palpitations ou fatigue permanente de repos ou pour des efforts minimes (s'habiller, se laver par exemple)                                         |

Tableau II. Classification NYHA (11)

### 3. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'insuffisance cardiaque et ses étiologies

#### 3.1. *Rappels sur la physiopathologie cardiaque*

Le système cardiovasculaire est le garant de la circulation sanguine, acheminant les nutriments essentiels à toutes les cellules du corps. Son fonctionnement est régi par des principes à la fois biologiques, mécaniques et thermodynamiques (15).

##### 3.1.1. Schéma général de la circulation

Le cœur se décompose en 4 cavités : **Oreillette Droite (OD)**, **Ventricule Droit (VD)**, **Oreillette Gauche (OG)** et **Ventricule Gauche (VG)**. Ces quatre cavités fonctionnent par paire et forment ainsi **deux cœurs « distincts »** : le cœur droit et le cœur gauche. Tous deux séparés par une **paroi épaisse** appelée **septum**.

Pour garantir que le sang circule toujours dans le bon sens et éviter les reflux, le cœur possède quatre valves unidirectionnelles, comme on peut le voir sur la figure 2 :

- Les **valves atrio-ventriculaires** : Elles séparent les oreillettes des ventricules.

Entre l'OD et le VD se trouve la **valve tricuspide**. Et on retrouve entre l'OG et le VG la **valve mitrale**.

- Les **valves sigmoïdes (d'éjection)** : Elles séparent les ventricules des artères qui en sortent.

La **valve pulmonaire** située entre le VD et l'artère pulmonaire ainsi que la **valve aortique** qui est entre le VG et l'aorte (6).



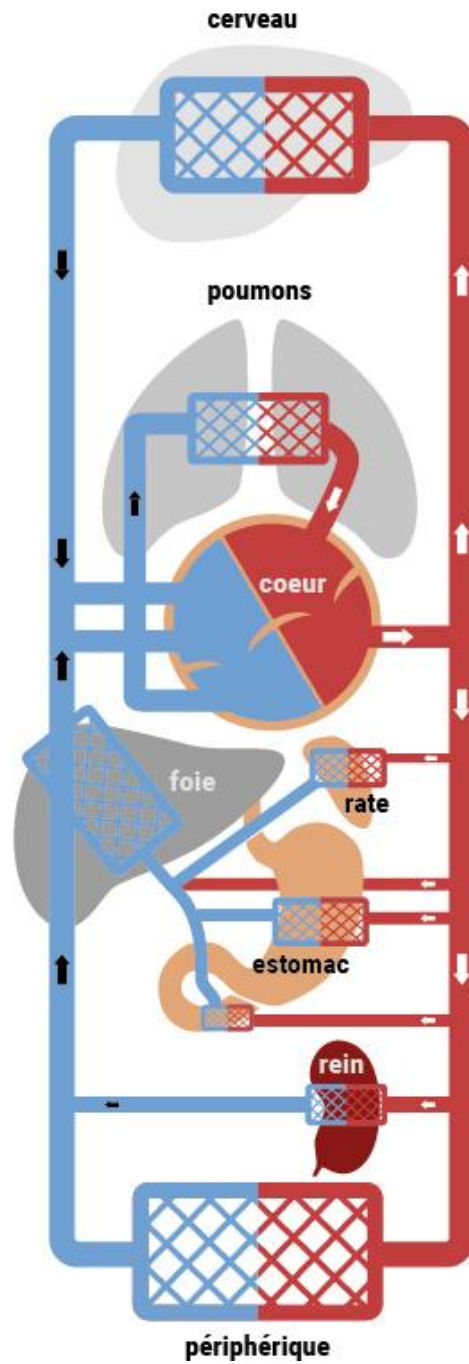


Figure 3. Schéma général de la circulation sanguine (18)

### 3.1.2. Cycle cardiaque

Au début du cycle, les pressions dans l'OG et le VG sont très basses et équivalentes. Il n'y a donc pas vraiment de mouvement de flux entre les deux cavités. Lorsque les oreillettes se dépolarisent et se contractent, la pression dans l'OG va alors augmenter légèrement.

A la fin de diastole, la pression dans l'aorte reste élevée par rapport à celle dans le cœur. C'est ce qu'on appelle la **pression artérielle diastolique** : Cela représente la valeur la plus basse atteinte dans l'aorte au cours du cycle cardiaque.

Le QRS, visible sur l'électrocardiogramme (ECG), marque la dépolarisation des ventricules. Après un court délai électro-mécanique, le ventricule commence à se dépolariser. En effet il faudra un laps de temps pour que la pression commence à monter dans le VG, cette dernière sera donc plus élevée que la pression dans l'OG. Le ventricule commence alors à se contracter et la valve mitrale va se fermer. En d'autres termes **la fermeture de la valve mitrale répond à l'augmentation de pression au niveau du VG.**

A ce stade, **le VG se contracte mais son volume ne change pas**, car la valve mitrale est fermée et la valve aortique ne s'ouvre pas encore, la pression aortique restant supérieure. Cette phase correspond à **la phase de contraction isovolumique**.

Au moment où la pression dans le VG dépasse la pression qu'il existe dans l'aorte, cela déclenche l'ouverture de la valve aortique. L'éjection du sang va donc commencer à ce moment-là. On arrive donc à la phase suivante, **la phase d'éjection** où le VG continue à monter en pression en même temps que son volume diminue.

À ce moment-là, la pression artérielle va monter jusqu'à un maximum : c'est la **pression artérielle systolique**. En fin d'éjection, la pression du VG commence à diminuer plus rapidement que celle de l'aorte. Lorsque la pression aortique devient supérieure à celle du VG, la valve aortique se ferme, marquant la **fin de l'éjection**.

Le VG entre alors dans **une phase de relaxation isovolumique**, durant laquelle il se relâche sans modification de volume, car les deux valves sont fermées.

La pression dans le VG va continuer à chuter jusqu'à devenir nettement plus basse que celle dans l'OG. Ce qui entraîne la **réouverture de la valve mitrale**. Un **phénomène de succion** va alors se faire, où le **sang va être aspiré** de l'OG vers le VG, juste par **différentiel de pression**. C'est ce que l'on appelle **la phase de remplissage rapide**.

Il va y avoir ensuite **un remplissage plus lent**, où les pressions au niveau de l'OG et du VG s'égalisent, ce qui veut dire qu'il n'y a plus vraiment de flux qui passe entre les deux. L'égalité de pression fait **qu'il n'y a plus de gradient trans-valvulaire**, il n'y a donc plus de débit. Parallèlement, au niveau de l'aorte la pression est en train de redescendre progressivement pour revenir à la pression artérielle diastolique qu'on avait précédemment dans le cycle.

La phase suivante, c'est **la phase de systole atriale**, c'est la phase par laquelle nous avons commencé où l'onde P va avoir pour conséquence **de contracter l'OG**. L'OG qui va augmenter légèrement en pression, puis le QRS va augmenter la pression dans le VG, la valve mitrale va se fermer, la valve aortique va s'ouvrir... etc. Ce qui nous donne **le cycle cardiaque** qui se répète encore et encore.

Toutes ces variations de pression au cours du cycle cardiaque sont représentées sur la figure 4.

Pour simplifier, on peut dire que **la systole** correspond à la période entre la **fermeture de la valve mitrale et la fermeture de la valve aortique incluant la contraction isovolumique et la phase d'éjection**.

**La diastole** regroupe les **quatre phases** comprises entre la fermeture de la valve aortique et la fermeture de la valve mitrale, composées de la **relaxation isovolumique, du remplissage rapide, du remplissage lent et de la systole atriale**.

Le **cycle cardiaque** n'est ni plus ni moins qu'une **succession de systole et de diastole**, comme on peut le voir sur la figure 5.

En d'autres termes, la systole comprend la montée en pression du VG, son éjection jusqu'à la fermeture de la valve aortique. Et la diastole correspond à la relaxation du VG et son remplissage jusqu'à la systole suivante (19–22).

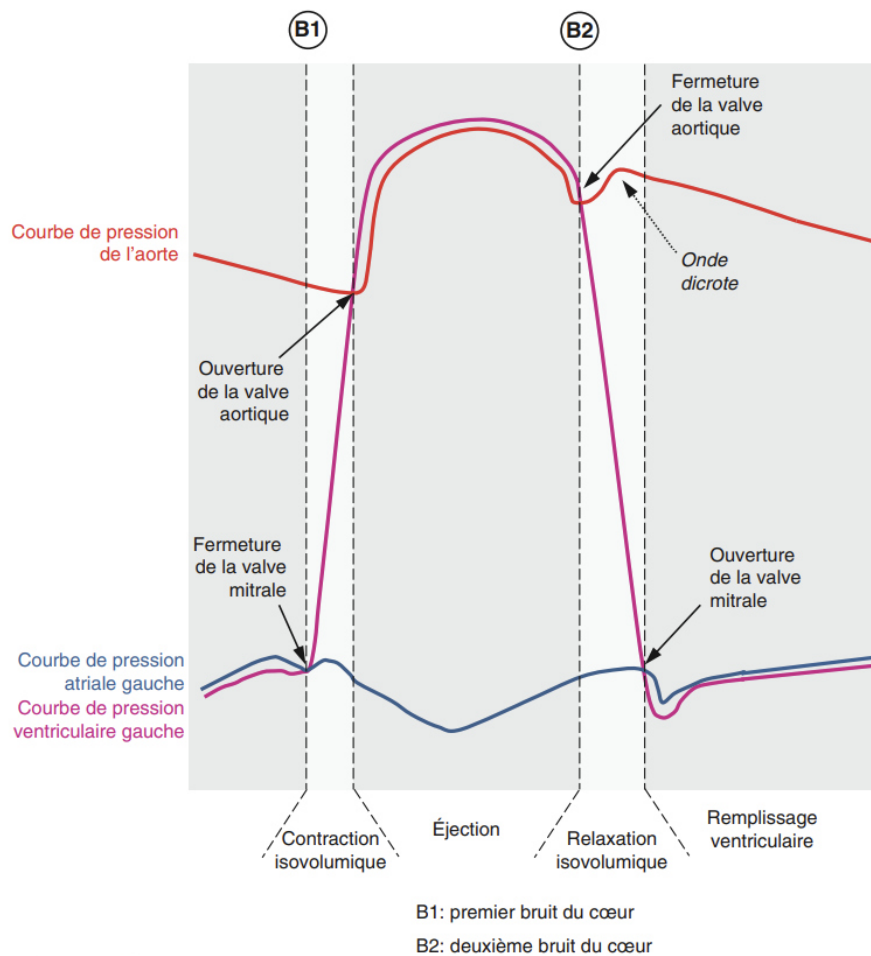


Figure 4. Différents temps du cycle cardiaque et évolution des pressions intra-cavitaires (23)

Les courbes de pression de l'oreillette gauche et du ventricule gauche ainsi que de l'aorte sont superposées.

- Entre la fermeture de la valve mitrale et l'ouverture de la valve aortique = Phase de contraction isovolumique
- Entre l'ouverture et la fermeture de la valve aortique = Phase d'éjection
- Entre la fermeture de la valve aortique et l'ouverture de la mitrale = Phase de relaxation isovolumique
- Entre l'ouverture et la fermeture de la valve mitrale = Remplissage ventriculaire
- Entre B1 et B2, (étant le bruit 1 et le bruit 2 du cœur) se trouvent les phases de contraction isovolumique et d'éjection
- Entre B2 et B1 se trouvent les phases de relaxation isovolumique, de remplissage rapide puis lent et la systole atriale

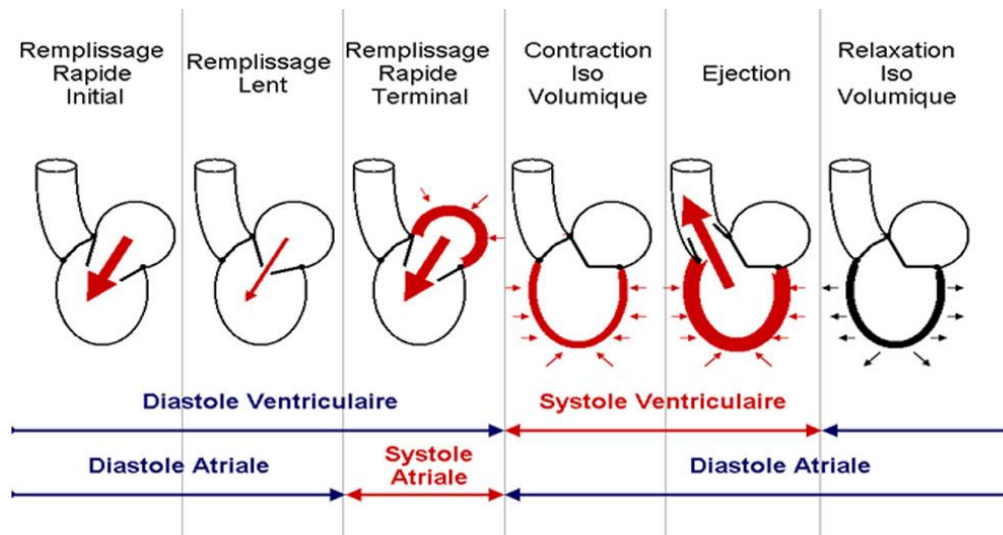


Figure 5. Synthèse schématique du cycle cardiaque (23)

### 3.1.3. Pression artérielle :

En ce qui concerne les chiffres tensionnels, ils sont **exprimés en mmHg**. Le premier chiffre correspond au chiffre de **pression artérielle systolique (PAS)**, c'est le chiffre que va atteindre la pression dans l'aorte et dans le VG **au maximum de l'éjection**.

La **pression artérielle diastolique (PAD)**, c'est la pression **la plus basse** qu'on va avoir au niveau de l'aorte. Ce qui correspondra au deuxième chiffre (24).

La pression au niveau de l'OG est sensée être relativement basse pendant tout le cycle cardiaque. Si jamais la pression dans l'OG devient beaucoup trop élevée, elle sera alors plus élevée en amont ce qui va aboutir à une pression qui sera beaucoup plus élevée au niveau des capillaires pulmonaires et cela entraînera un déséquilibre qui engendre une sortie d'eau plasmatique vers le milieu interstitiel, soit les alvéoles pulmonaires. Finalement l'élévation de la pression au niveau de l'OG va contribuer à un OAP (Œdème Aigu Pulmonaire) si c'est en aigu, ou à une situation d'insuffisance cardiaque gauche (22).

### 3.1.4. Notion de volume ventriculaire gauche :

En fin de systole, le VG vient de finir d'éjecter, c'est à ce moment qu'il a son **volume au plus bas**. Cependant, il n'éjecte pas 100% de son contenu, ce qu'il reste dans la cavité c'est ce qu'on appelle le **volume téléstolique (VTS)**.

Après cette phase d'éjection, comme vu précédemment, le VG va aspirer du sang provenant de l'OG en raison de la différence de pression. Lorsque l'OG se contracte et propulse son sang

dans le VG, celui-ci se remplit progressivement et va atteindre son plein volume. On obtient donc à ce stade **le volume télédiastolique (VTD)**.

Le volume d'éjection systolique (VES) est la différence entre le volume télédiastolique ventriculaire gauche et le volume téléstolique ventriculaire gauche (11).

Ce VES dépend de plusieurs facteurs :

- L'**inotropisme**, ou la contractilité myocardique correspondant à la force de contraction du myocarde
- La **compliance** : qui désigne **la capacité du ventricule gauche à se distendre** sous l'effet d'une augmentation de volume, sans élévation excessive de pression.
- La **précharge** : qui est principalement gouvernée par la volémie. Plus il va y avoir de précharge, plus il va y avoir de pression à l'intérieur des cavités. Cela va donc tendre les fibres myocardiques. Plus ces dernières sont tendues plus elles vont pouvoir se contracter efficacement.
- La **post-charge** : c'est plutôt un « obstacle » à l'éjection. En effet, c'est une résistance contre laquelle le ventricule va devoir lutter. Si la post-charge est élevée comme par exemple lors d'une poussée hypertensive, cela sera donc plus difficile pour le VG de lutter contre et le volume d'éjection va donc baisser et le débit également (9,25,26).

### **3.1.5. Fraction d'éjection ventriculaire gauche :**

C'est un aperçu de la proportion de sang que le cœur va être capable d'éjecter. Cela va être le rapport entre le volume d'éjection systolique et le volume télédiastolique. En d'autres termes, sur l'ensemble du volume télédiastolique, combien représente ce volume d'éjection systolique (11,27).

$$FEVG = VES / VTD = (VTD - VTS) / VTD$$

Cela nous donne un aperçu de la capacité du VG à se contracter.

### **3.1.6. Débit cardiaque (DC) :**

L'autre paramètre que l'on peut avoir à partir du VES, c'est le débit cardiaque. On peut définir le débit cardiaque comme le volume de sang propulsé par chaque ventricule. Il est exprimé en litres/minute. Il est égal au produit de la fréquence cardiaque (FC) par le volume de sang éjecté par chaque systole. On considère un débit cardiaque normal aux alentours de 5 L/min (27).

$$DC = VES \times FC$$

### ***3.2.Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'insuffisance cardiaque (IC) :***

L'IC est un syndrome complexe où le cœur n'est plus capable d'assurer son rôle de pompe et ne parvient donc plus à assurer les besoins du corps. Sa physiopathologie est le résultat d'un dysfonctionnement cardiaque initial suivi par l'activation de mécanismes compensateurs, qui à la longue finissent par affaiblir le cœur encore plus. Il existe plusieurs mécanismes à l'origine de l'insuffisance cardiaque droite et gauche (9,28).

#### ***3.2.1. IC à FEVG réduite***

En ce qui concerne l'IC à FEVG réduite ( $FEVG \leq 40\%$ ), on retrouve une **altération de la fonction systolique**. La force de contraction du myocarde est diminuée due à une altération de la contractilité, comme par exemple avec le phénomène de nécrose des myocytes pouvant résulter d'un infarctus ou d'une myocardite. Des cardiomyopathies primitives ainsi que la prise de toxiques peuvent également en être la cause.

Au total, cette altération de la fonction systolique se reflète par une diminution du volume éjecté à chaque systole entraînant la réduction de la FEVG.

On observe alors une baisse du débit cardiaque ainsi qu'une augmentation des pressions de remplissage. Cette dernière étant responsable des signes congestifs (9,29,30).

#### ***3.2.2. IC à FEVG préservée***

Pour l'IC à FEVG préservée ( $FEVG \geq 50\%$ ), on retrouve ici une **altération de la fonction diastolique** résultant d'une diminution de la relaxation diastolique du ventricule gauche associée à une augmentation de la rigidité du ventricule gauche aboutissant à une diminution de la compliance du myocarde en diastole (9,31,32).

#### ***3.2.3. Mécanismes compensateurs***

Toutefois, à travers des mécanismes compensateurs, le cœur peut pendant un certain laps de temps maintenir une oxygénation des tissus.

Pour rappel, le débit cardiaque correspond au produit de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique. Ce dernier dépend lui-même de :

- La **précharge**, reflétant la compliance ventriculaire à travers la loi de FRANCK-STARLING (plus les fibres myocardiques sont étirées avant leur contraction, plus la force de contraction est grande jusqu'à un certain point),
- De la **contractilité myocardique**, correspondant à la force de contraction pure du myocarde,
- De la **post charge** se définissant par la force de l'obstacle à l'éjection ventriculaire dépendant essentiellement des **résistances artérielles** (9).

### 3.2.3.a. Au niveau cardiaque

Au niveau cardiaque, on retrouve comme mécanismes d'adaptation permettant le maintien d'un débit correct :

- **L'augmentation de la fréquence cardiaque** qui va dans un premier temps augmenter le débit cardiaque permettant de compenser la diminution du volume d'éjection systolique. Toutefois, si elle est trop importante, cela va entraîner une diminution de la durée de la diastole et donc va altérer le remplissage ventriculaire.
- **Le remodelage ventriculaire :**
  - **La dilatation ventriculaire** permettant une augmentation de la précharge. A travers la loi de Franck-Starling, on constate que cela aboutit à une augmentation du volume d'éjection systolique. Ce mécanisme d'adaptation présente ses limites car si la dilatation est trop importante, le volume d'éjection va diminuer du fait d'une force de contraction abaissée.
  - **L'hypertrophie ventriculaire** avec pour but de faire baisser la tension pariétale. En effet, selon la loi de LAPLACE (tension pariétale égale à la post charge fois le diamètre ventriculaire gauche divisée par 2 fois l'épaisseur myocardique), si la postcharge augmente, cela aboutira, pour compenser, à une augmentation de l'épaisseur myocardique pour maintenir un débit cardiaque correct. Ce mécanisme compensateur va cependant altérer la fonction diastolique en diminuant la compliance ventriculaire (9,32,33).

### 3.2.3.b. Au niveau périphérique

Au niveau périphérique, on va retrouver essentiellement des mécanismes neuro-hormonaux :

- **Activation du système adrénergique** permettant une augmentation de la fréquence cardiaque et de l'inotropisme. Cela entraîne également une vasoconstriction périphérique qui va permettre de maintenir un débit cardiaque minimum avec une redistribution préférentielle du flux sanguin vers certains organes (cerveau, artères du cœur).  
Le système rénine-angiotensine-aldostérone peut aussi être activé.  
Cependant, cet effet des catécholamines, reflet de la stimulation du système autonome sympathique, est épuisable du fait d'une diminution progressive du nombre de récepteurs adrénergiques par le phénomène de down-regulation, avec une atteinte toxique directe sur le myocarde.

Enfin, la vasoconstriction va participer à l'augmentation des résistances périphériques pouvant entraîner une diminution du volume d'éjection systolique.

- **Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone** secondaire à l'action des catécholamines mais également par la baisse de la pression dans les artérioles afférentes du glomérule.

Tout d'abord, il va y avoir une sécrétion de rénine qui va entraîner une augmentation de synthèse de l'angiotensine II. Cette dernière va permettre une action vasoconstrictrice périphérique puissante et également participer à l'augmentation de la sécrétion d'aldostérone qui va induire une rétention hydrosodée (augmentation de la volémie et du retour veineux avec une majoration de la précharge et maintien de la pression artérielle).

Comme pour l'activation adrénergique, il existe des effets néfastes. L'augmentation de la volémie par ce système peut participer à la majoration des pressions de remplissage et donc entraîner une accentuation des signes congestifs.

De plus, la majoration de la volémie n'est pas synonyme d'amélioration de la volémie efficace puisque le débit peut rester bas avec une majoration des œdèmes. De ce fait, devant l'absence de l'amélioration de la perfusion rénale, le taux de rénine va rester haut. Nous sommes confrontés à un cercle vicieux. Enfin, l'aldostérone a une action pro-fibrosante au niveau du myocarde pouvant être responsable du développement de troubles du rythme.

Cette boucle d'aggravation est représentée, ci-dessous, figure 6.

- **Autres mécanismes :**
  - Réabsorption proximale de sodium par le rein directement induite par la baisse du flux sanguin,
  - Augmentation d'extraction d'oxygène par les tissus,
  - Augmentation de la sécrétion de peptides natriurétiques qui sont synthétisés par les cardiomyocytes en réponse à une augmentation de la pression sanguine et
  - Augmentation de la sécrétion de vasopressine correspondant à l'hormone antidiurétique (ADH) responsable de rétention d'eau (9,32,33).

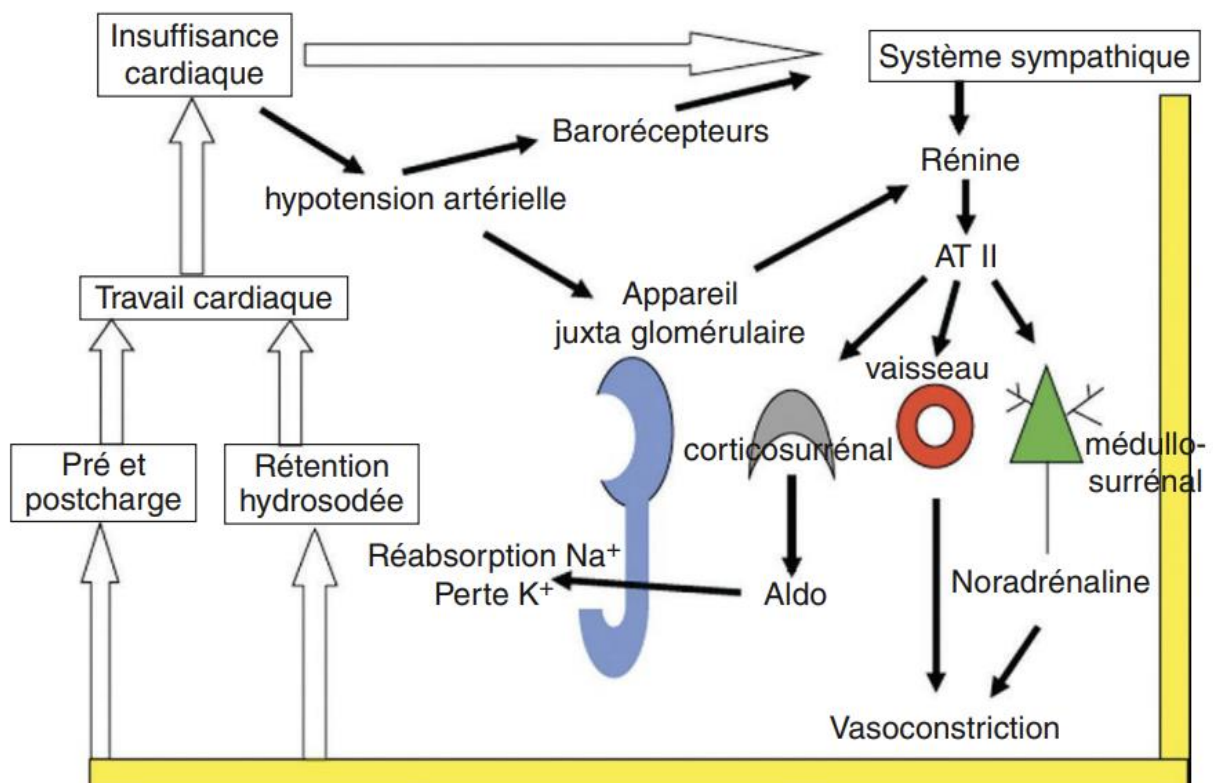


Figure 6. Boucle d'aggravation de l'IC (23)

Schéma illustrant la boucle d'aggravation de l'IC. La baisse du débit cardiaque active les barorécepteurs, stimulant le système sympathique et la libération de rénine. L'activation du SRAA (Système Rénine Angiotensine II Aldostérone) entraîne vasoconstriction, réabsorption de sodium et rétention hydrosodée, augmentant précharge et postcharge. Ces mécanismes compensateurs deviennent délétères, accroissant le travail du cœur et aggravant l'IC dans un cercle vicieux.

### 3.3.Étiologies de l'IC :

Lorsqu'on est confronté à un patient insuffisant cardiaque, il est impératif de rechercher une étiologie. Ces étiologies vont différer en fonction du type d'insuffisance cardiaque.

### **3.3.1. IC à FEVG réduite :**

Concernant l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite, on retrouve comme étiologies :

- La **cardiopathie ischémique** (secondaire à un infarctus du myocarde ou à des lésions coronaires diffuses qui vont entraîner un remodelage ventriculaire. En effet, les zones de nécrose myocardique vont être remplacées par une cicatrice fibrotique non contractile. La fibrose va également entraîner des hétérogénéités de la propagation de la dépolarisation, et donc in fine la survenue de troubles du rythme ventriculaire). Il s'agit de **la première cause**.
- Les **cardiopathies/ cardiomyopathies** : Il s'agit d'une entité regroupant une multitude de causes :
  - Carencielles (vitamines B1/B6, sélénium...)
  - Arythmogène
  - Idiopathique
  - Toxiques (alcool, amphétamines, cocaïne, stéroïde anabolisant)
  - Cardiomyopathies du péri ou du post-partum
  - Maladies auto-immunes : sarcoïdose, lupus, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, sclérodermie...
  - Certaines chimiothérapies : les anthracyclines surtout
  - Infectieuses : Myocardites, virales (CMV, HHV, VIH), bactériennes (brucellose, borréliose) ou encore fongique
  - Causes endocriniennes : dysthyroïdies, hypocalcémie, hypoparathyroïdie, diabète, maladie de Cushing...
  - Stress : syndrome de Tako-Tsubo
- Les **valvulopathies** : N'importe quelle valvulopathie peut évoluer vers l'IC avec le temps. Notamment l'insuffisance mitrale et aortique (devant la présence d'une surcharge volumique. Dans un premier temps le ventricule gauche va se dilater mais lorsque la dilatation devient trop importante, la dysfonction systolique va apparaître).
- La **maladie péricardique / endo myocardite**.
- L'hypertension artérielle : Dans un premier temps, l'hypertension artérielle va entraîner une hypertrophie ventriculaire gauche. Cependant à un stade tardif, on va observer une dilatation du ventricule gauche avec altération de la FEVG.
- Les **troubles du rythme** et de la conduction :
  - **Fibrillation atriale (FA)** : Soit on sera dans un cas d'IC aiguë par passage en FA rapide, soit en situation d'IC chronique par FA prolongée.
  - **Tachycardie ventriculaire (TV)** : On sera dans le cas d'une IC aiguë sur une TV se prolongeant sur plusieurs minutes voire heures.

- Les **cardiopathies congénitales**.
- Les **insuffisances cardiaques à débit élevé** : hyperthyroïdie, fistule artérioveineuse, bérubéri, maladie de Paget, anémie, sepsis, et grossesse (8,9,34).

### 3.3.2. IC à FEVG préservée :

Au sujet de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée, il y a **5 étiologies prédominantes** à rechercher :

- **Cardiopathie hypertensive**. En effet, l'**hypertension artérielle (HTA)** est la **première cause** d'IC à FEVG préservée. L'HTA induit une augmentation de la postcharge et une hypertrophie ventriculaire gauche compensatrice responsable d'une altération de la fonction diastolique. L'HTA est un facteur de risque cardio vasculaire qui va pouvoir aussi favoriser le développement d'une coronaropathie et donc induire une cardiopathie ischémique.
- **Cardiopathie ischémique** caractérisée dans un premier temps par des troubles de la fonction diastolique avant systolique.
- **Cardiomyopathies hypertrophiques** : génétique, maladie de Fabry
- **Cardiomyopathies restrictives** : amyloses cardiaques, hémochromatose, post radiothérapie.
- **Péricardite constrictive** (8,9,34).

### 3.3.3. Étiologies de dysfonction ventriculaire droite :

Le cœur droit présente une différence fondamentale avec le cœur gauche. En effet, il a une particularité, il est fin et il fonctionne à basses pressions (il n'est pas capable de lutter contre des pressions élevées). A contrario du VG qui est plus épais et capable d'envoyer 120 -150 mmHg dans l'aorte pour pouvoir perfuser les organes, le VD, lui n'a besoin d'envoyer que quelques mmHg pour la circulation pulmonaire. Cela a plusieurs conséquences :

- **La principale cause d'IC droite est l'IC gauche** : Quand le cœur gauche ne fonctionne pas correctement, les pressions vont monter en amont du cœur gauche. La première structure en amont du cœur gauche étant la circulation pulmonaire, c'est ce qui va donner de la résistance au VD. Et ce dernier n'est pas armé pour pouvoir lutter contre cette augmentation de pression liée à la dysfonction du cœur gauche. C'est ce qu'on appelle **l'insuffisance cardiaque globale**.

Il existe cependant des **causes d'IC droite isolée** :

- **Atteinte de la circulation pulmonaire** sans atteinte du cœur gauche :
  - **Pathologies pulmonaires** : BPCO, emphysème, insuffisance respiratoire restrictive, ...
  - **Cœur pulmonaire aigu** : Embolie pulmonaire, pneumothorax compressif, crise d'asthme
- **Atteinte isolée du cœur droit** :
  - Infarctus du ventricule droit.
  - Valvulopathie droite (insuffisance tricuspide).
  - Cardiopathie congénitale (CIA).
  - Dysplasie arythmogène du ventricule droit
- **Atteinte du péricarde** :
  - En aigu, la tamponnade (épanchement péricardique comprimant un VD à basse pression)
  - En chronique, la péricardite constrictive (gêne au fonctionnement du VD par un péricarde épaissi et non compliant) (35,36).

#### 4. Signes cliniques et symptômes de l'IC

Avant d'aborder les différents signes cliniques, il est utile de rappeler les notions de signes « d'amont » et signes « d'aval ». Lorsqu'un patient est en situation d'IC, par exemple une IC gauche, le VG fonctionne de manière inefficace ce qui va induire deux types de conséquence. Premièrement, on observe des signes d'aval liés à une diminution du débit cardiaque responsable d'une hypoperfusion des organes. En effet, cela va se traduire par une asthénie, une altération de l'état général.

Chaque organe peut donc être affecté, on peut alors observer une oligo-anurie pour le rein, une confusion secondaire à un bas débit cérébral pour le cerveau, une ischémie mésentérique pour le tube digestif ainsi qu'une fonte musculaire.

En revanche, en amont, puisque le ventricule n'est pas capable de maintenir son débit ou du moins il le fait mais au prix d'une élévation des pressions de remplissage, on aura alors une augmentation des pressions et une congestion.

Finalement, la majorité des signes d'IC que l'on va avoir sont des signes qui sont en rapport soit avec l'hypoperfusion soit avec la congestion (9,27,37).

#### **4.1. Signes fonctionnels de l'IC gauche :**

**La dyspnée** est définie par la perception d'une respiration inconfortable ou pénible ressentie au cours de situations diverses, repos ou exercice, n'entraînant habituellement aucune gêne.

La dyspnée est le symptôme principal de l'insuffisance ventriculaire gauche caractérisée le plus souvent par une dyspnée d'effort puis de repos (pouvant aller jusqu'à une orthopnée) d'aggravation progressive ou brutale (38,39).

Il est important de quantifier cette dernière par le stade NYHA.

- Stade I : Pas de limitation des activités physiques. Pas de symptomatologie pour les activités physiques ordinaires.
- Stade II : Légère limitation de l'activité physique. Symptômes (dyspnée/fatigue/palpitations) pour les activités physiques ordinaires.
- Stade III : Réduction marquée de l'activité physique. Symptômes pour des activités moindres que les activités physiques ordinaires.
- Stade IV : Réduction sévère de l'activité physique. Symptomatologie de repos, aggravée au moindre effort (8).

Cependant, il faut garder en tête que la dyspnée est un symptôme très aspécifique et qu'un grand nombre de pathologies peut également donner une dyspnée.

**L'orthopnée** correspond à une dyspnée au décubitus (survenant en position couchée). De même, la **dyspnée paroxystique nocturne** responsable de réveils nocturnes obligeant le patient à se redresser pour reprendre son souffle sont des symptômes un peu plus spécifiques (27).

*Explications : Lorsque la pression augmente dans les capillaires pulmonaires, un transsudat peut passer des capillaires vers les alvéoles, comme illustré sur la figure 7. En position debout, la pression capillaire est plus faible au niveau des apex pulmonaires car ils sont situés plus haut que le cœur. Cette pression plus basse entraîne un passage moindre de liquide : les alvéoles des sommets pulmonaires sont donc moins remplies que celles des bases. C'est uniquement dû au fait qu'il existe une différence de hauteur entre l'apex et le cœur et par l'effet de gravité. En revanche, en position allongée, la pression est la même partout puisque l'ensemble du champ pulmonaire est au même niveau que le cœur. La pression capillaire devient alors homogène dans tout le poumon, ce qui entraîne un passage de liquide identique dans toutes les régions pulmonaires. Ce qui explique pourquoi la position allongée est moins bien tolérée sur le plan respiratoire chez ces patients.*

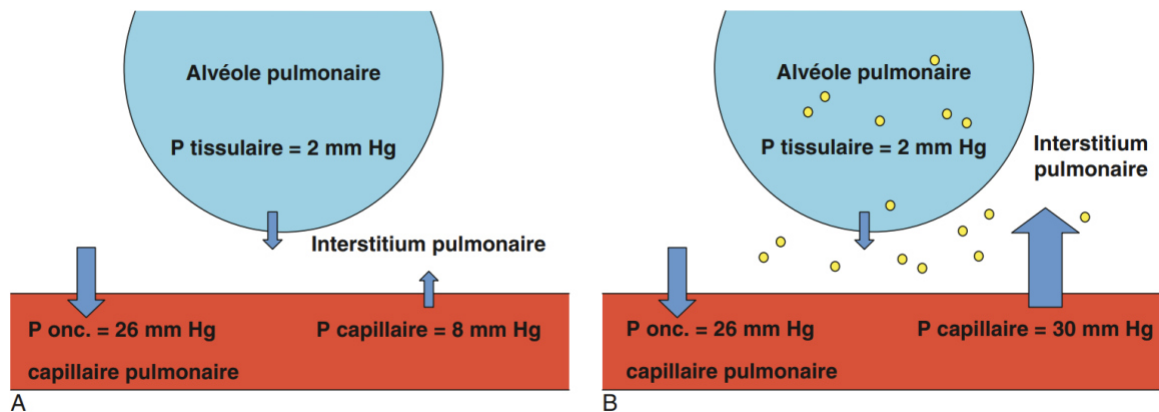


Figure 7. Physiopathologie de l'œdème pulmonaire interstitiel et alvéolaire (23)

A= Situation physiologique / B = Œdème pulmonaire, IC gauche

Autres signes fonctionnels que l'on peut retrouver mais qui sont également très aspécifiques :

- **L'asthénie**
- **Les palpitations**, elles, ne sont pas directement en rapport avec l'IC mais plutôt avec la FA qui est fréquemment associée dans cette population.
- **La toux** est secondaire à l'irritation des voies aériennes (9,27,37).

#### 4.2. Signes généraux de l'IC gauche :

- **La tachycardie** peut être observée mais elle n'est ni constante, ni systématique. Un patient bien équilibré, cliniquement stable et non congestif peut ainsi avoir une fréquence cardiaque normale.

Sur le plan physiopathologique, la tachycardie constitue un mécanisme compensateur permettant d'augmenter le débit cardiaque, en particulier lorsque le VES est diminué, notamment en cas d'altération de la fonction systolique du VG. Toutefois, il est important de souligner que certains patients peuvent avoir une fréquence cardiaque normale malgré qu'ils soient en IC décompensée. Ce sont ceux qui sont traités au long cours par bêta-bloquants.

- **La prise de poids** : C'est un signe fréquent en rapport avec la rétention hydrosodée et la formation d'œdèmes. Néanmoins, si le patient est traité par diurétiques et qu'il est cliniquement stable, alors le poids peut rester stable.
- **L'hypotension artérielle** : Ne constitue pas un signe constant d'IC. En effet, de nombreux traitements utilisés dans cette pathologie ont un effet hypotenseur, rendant ce signe peu spécifique pour le diagnostic de l'IC.
- **La poussée hypertensive** : à l'inverse, une poussée hypertensive peut représenter un facteur déclenchant majeur de décompensation de l'IC voire même être la cause d'un Œdème aigu du poumon (OAP) (8,9,39).

### 4.3. Signes physiques de l'IC gauche :

#### - Crépitants ou sous-crépitan

Sur le plan physiopathologique, il existe un passage de liquide transsudatif dans les alvéoles, entraînant leur remplissage partiel ou complet. Lors de l'inspiration, l'augmentation de pression dans les bronchioles et les alvéoles permet l'ouverture de certaines unités alvéolaires qui vont se retrouver pleines de liquide à l'expiration.

Le **crépitan** correspond à un bruit sec, bref, perçu en fin d'inspiration. Il traduit la mise sous tension des alvéoles qui sont partiellement remplies de liquide.

Le **sous-crépitan** quant à lui s'entend aux deux temps respiratoires et présente un caractère un peu plus humide que le crépitan.

Ces bruits témoignent de l'existence de liquide dans les alvéoles. Ce liquide peut également être lié à une pneumopathie mais dans ce cas, les râles seraient unilatéraux et formeraient un foyer à l'auscultation. A l'inverse, dans une situation d'IC, l'atteinte est classiquement bilatérale, déclive donc touchant en priorité les bases pulmonaires et symétrique.

- Le deuxième élément qu'on peut retrouver à l'examen clinique correspond aux signes d'un **épanchement pleural liquidien**, s'il en existe un. Celui-ci se manifeste tout d'abord par une **matité** à la percussion (correspond à un son sourd traduisant la présence de liquide ou de tissu dense à la place de l'air, lorsqu'on tape légèrement sur la paroi thoracique). A l'auscultation, l'épanchement pleural se traduit par **l'abolition du murmure vésiculaire et l'abolition des vibrations vocales**.
- D'autres modifications peuvent également être observées à l'auscultation : **le galop protodiastolique**. Il se traduit par un 3<sup>ème</sup> bruit audible juste après le B2. Ce bruit est lié à une élévation de pression entre l'oreillette gauche (OG) et le ventricule gauche (VG) au début de la diastole. Pour rappel, les bruits B1 et B2 sont secondaires aux fermetures des valves atrio-ventriculaire et sigmoïde.
- Une autre modification du bruit cardiaque peut être entendue en cas d'augmentation des pressions pulmonaires (qu'on appelle aussi une Hypertension Pulmonaire HTAP), c'est **un éclat du B2** (le bruit étant trop bien perçu). Normalement, le cœur droit fonctionne à basse pression mais si les pressions sont plus élevées dans l'artère pulmonaire, alors la fermeture de la valve pulmonaire produit un bruit plus intense qu'habituellement. Comme la valve pulmonaire et la valve aortique se ferment presque simultanément, et qu'habituellement le B2 est dominé par le son de la valve aortique, alors cette élévation de pression dans le système artériel pulmonaire va entraîner un renforcement audible du B2, appelé éclat du B2, qui est signe caractéristique de l'HTAP.
- L'auscultation cardiaque peut aussi révéler des **souffles de régurgitation valvulaire**. Comme par exemple, une fuite mitrale ou une fuite tricuspide. Ces souffles peuvent avoir deux origines : Il peut s'agir soit d'une fuite organique (si la valve elle-même est anormale et constitue la cause principale de la cardiopathie). L'autre cas de figure, c'est que le souffle que l'on entend peut être fonctionnel. La valve est structurellement normale, mais elle devient juste insuffisante à cause de modifications du cœur. En effet,

dans certaines situations d'IC, le VG peut se dilater. Cette dilatation entraîne un élargissement de l'anneau mitral et empêche la valve mitrale de se fermer correctement. Même si la valve est normale, elle n'est plus capable d'exercer correctement sa fonction d'étanchéité, elle finit donc par laisser passer du sang, créant une régurgitation secondaire (9,11,32,40).

#### ***4.4. Signes cliniques d'IC droite :***

On a vu précédemment que la principale cause d'IC droite est l'IC gauche. On aura donc fréquemment une association d'IC gauche et droite : ce qui donne un tableau clinique d'IC globale.

Pour expliquer la clinique, on garde le même concept de signes « d'amont » qui seront donc apparentés à la congestion.

- En amont du cœur droit, le foie est le premier organe concerné par les anomalies de circulation. Cela peut donc se traduire par des **hépatalgies**. L'hépatalgie est caractérisée par une sensation de lourdeur ou de gêne au niveau de l'hypochondre droit, souvent ressentie à l'effort.
- De plus, la pression exercée sur le foie peut provoquer ce qu'on appelle le **reflux hépato-jugulaire**. Il s'agit d'une augmentation visible de la **turgescence jugulaire**, elle-même le reflet de la congestion veineuse en amont du cœur droit.
- Une **hépatomégalie**.
- La congestion veineuse peut entraîner un épanchement liquidien dans les séreuses. Dans l'IC droite, cela se traduit par un épanchement péritonéal, ce qui va donc engendrer de l'**ascite**.
- Par ailleurs, la fuite de l'eau plasmatique dans le milieu interstitiel provoque des **œdèmes**, en particulier au niveau des membres inférieurs. Ces œdèmes présentent des caractéristiques typiques : mous, blancs, indolores, sujets à la gravité, bilatéraux, symétriques, prenant le godet lorsqu'on exerce une pression (9,32,40) .

L'ensemble de ces signes sont illustrés sur la figure 8.

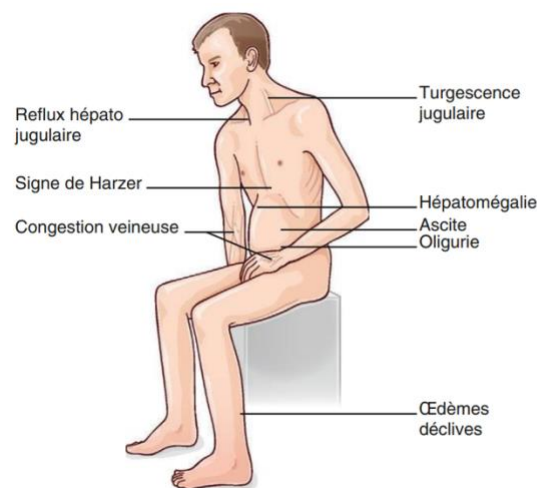


Figure 8. Signes physiques de l'IC droite (23)

*Le signe de Harzer est la perception des battements cardiaques au niveau de l'épigastre, caractéristique de l'hypertrophie ventriculaire droite (27).*

Pour conclure, on peut dire qu'il existe une très grande variabilité concernant la clinique de l'IC. La majeure partie des signes présentés ci-dessus ne sont pas très sensibles ni spécifiques. Cette symptomatologie va être dépendante de la volémie du patient. En effet, on pourra avoir un patient stabilisé par des doses de diurétiques qui n'aura peu voire pas de signe clinique.

#### ***4.5. Facteurs favorisant la décompensation cardiaque :***

Enfin, bien que ce ne soient pas directement des signes cliniques d'IC, il est important de rechercher d'autres signes cliniques. Dans un premier temps, des arguments en faveur d'une cardiopathie sous-jacente pouvant être à l'origine de l'IC. Deuxièmement, on va rechercher, surtout dans des circonstances de décompensation cardiaque, d'éventuels facteurs favorisant la décompensation. Parmi les facteurs déclenchants les plus fréquents, on va retrouver :

- **L'erreur diététique**, avec l'arrêt **du régime hyposodée**. C'est une cause fréquente de décompensation cardiaque. D'où l'importance de l'éducation thérapeutique (donner des alternatives comme les épices ou les condiments).
- La **iatrogénie** : l'introduction d'un médicament, la majoration d'un autre ou au contraire l'arrêt d'un traitement (diurétique oublié par exemple). Tout cela peut aboutir à une situation de décompensation cardiaque.

- **Les infections**, notamment les infections broncho pulmonaires. Cela justifie la place essentielle de la vaccination contre ces germes respiratoires.
- **Les troubles du rythme** et notamment la fibrillation atriale (FA) qui peut précipiter une décompensation chez un patient dont l'état hémodynamique est déjà limite. En effet, la FA entraîne la perte de la systole atriale et souvent une tachycardie : ce qui réduit le remplissage du VG. Tout cela favorisant la décompensation cardiaque.
- **La poussée hypertensive**, cause fréquente de décompensation.
- **Le syndrome coronarien aigu (SCA)**
- Anémie, embolie pulmonaire (EP), dysthyroïdie...(8,9,13,28)

## 5. Diagnostic de l'IC :

Pour établir le diagnostic de l'IC, il faut prendre en compte les symptômes et les signes cliniques associés à la FEVG.

Pour l'IC à FEGV modérément altérée ou préservée on doit également prendre en considération des critères biologiques (BNP), ainsi que d'autres paramètres échographiques (9).

Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque repose avant tout sur l'interrogatoire et l'examen clinique. En effet, la majorité des patients vont présenter des symptômes typiques tel que la dyspnée orientant vers le diagnostic. A l'examen clinique, on retrouvera les signes cliniques cités ci-dessus en fonction du type d'insuffisance cardiaque gauche ou droite.

### 5.1. Les critères biologiques :

#### 5.1.1. Dosage des BNP/NT-proBNP

**Le BNP et le NT-proBNP** sont les peptides natriurétiques. Ce sont des peptides sécrétés par les cardiomyocytes (les cellules constituant le muscle cardiaque), en réponse à une augmentation de la tension pariétale. Lorsque les pressions intra-cardiaques s'élèvent, comme c'est le cas dans l'insuffisance cardiaque, la production de peptides natriurétiques augmente de manière significative, entraînant une élévation de leur concentration sanguine. Les peptides natriurétiques vont favoriser la diurèse. Leur dosage présente donc un intérêt diagnostique majeur, car il constitue un argument biologique en faveur d'une altération du fonctionnement cardiaque, nécessaire à la définition de l'IC.

Le NT-proBNP correspond à la fraction inactive issue du clivage du précurseur du BNP. Bien que liés, ces deux biomarqueurs ne sont pas strictement équivalents ni parfaitement superposables (13,41).

La valeur seuil de peptides natriurétiques que l'on utilise est différente selon que l'on soit dans un contexte aigu ou chronique, comme illustré sur les figures 9 et 10.

**Pour un contexte chronique :** BNP < 35 pg/mL ; NT-proBNP < 125 pg/mL pour éliminer le diagnostic d'IC chronique.

**Pour un contexte aigu :** BNP < 100 pg/ml ; NT-proBNP < 300 pg/mL pour être en défaveur d'une IC aiguë (13,41).

Cependant il y a une particularité pour le NT-proBNP. En effet, sa valeur seuil varie dans un contexte aigu en fonction de l'âge. Plus les patients sont âgés, plus ils vont tendre à avoir un NT-proBNP élevé.

Donc on prendra une valeur de NT-proBNP > 450 pg/ml si l'âge est inférieur à 55 ans.

NT-proBNP > 900 pg/ml si l'âge du patient est compris entre 55 et 75 ans et un NT-proBNP > 1800 pg/mL si l'âge est supérieur à 75 ans pour confirmer une situation d'IC aiguë (13).

Attention, ces marqueurs peuvent être augmentés chez les personnes âgées mais aussi chez les insuffisants rénaux, et les patients faisant de la fibrillation atriale. Au contraire, les BNP ou Nt pro BNP diminuent chez les patients obèses (13,41).

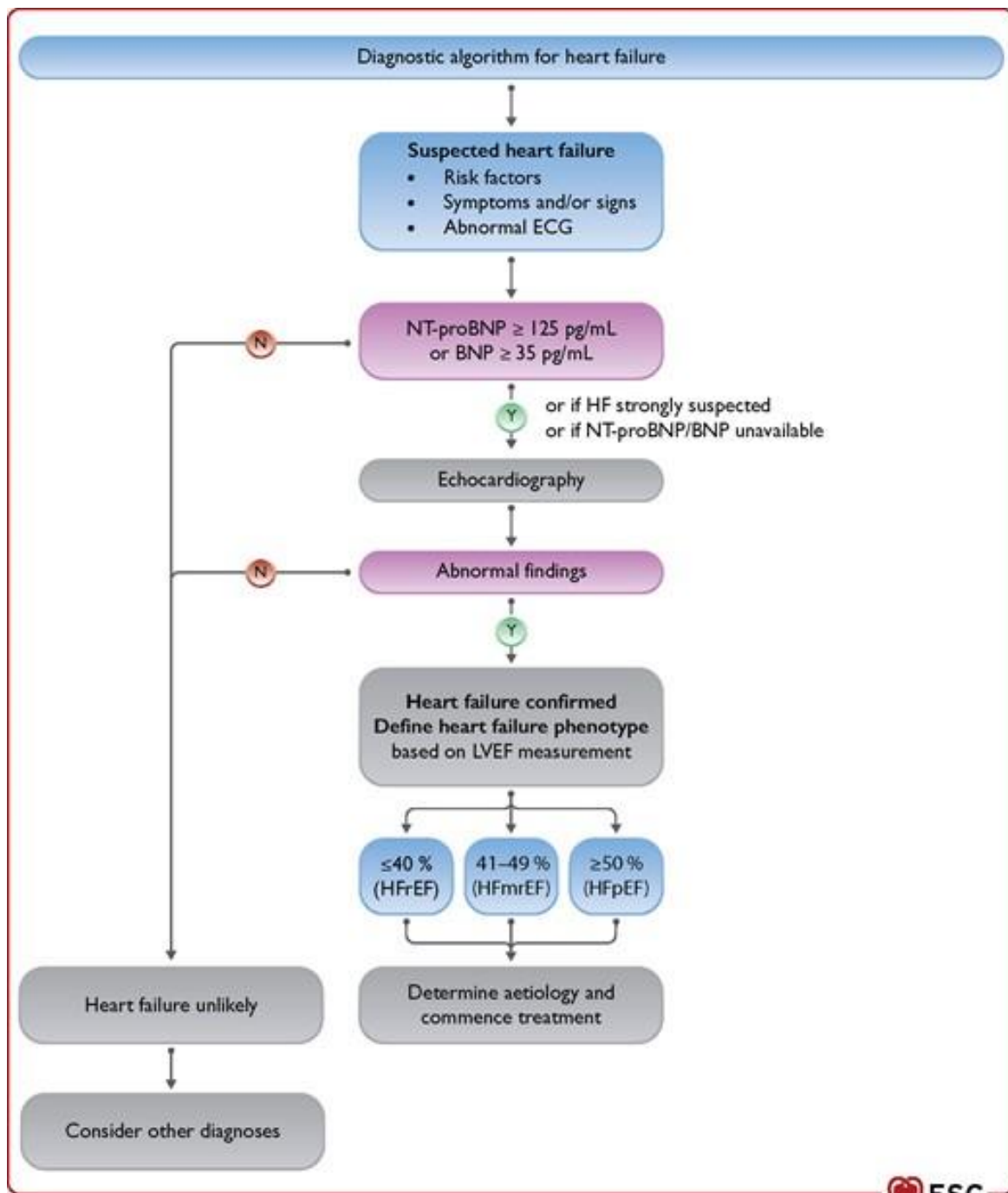


Figure 9. Algorithme de diagnostic dans un contexte chronique, ESC 2021 (13)

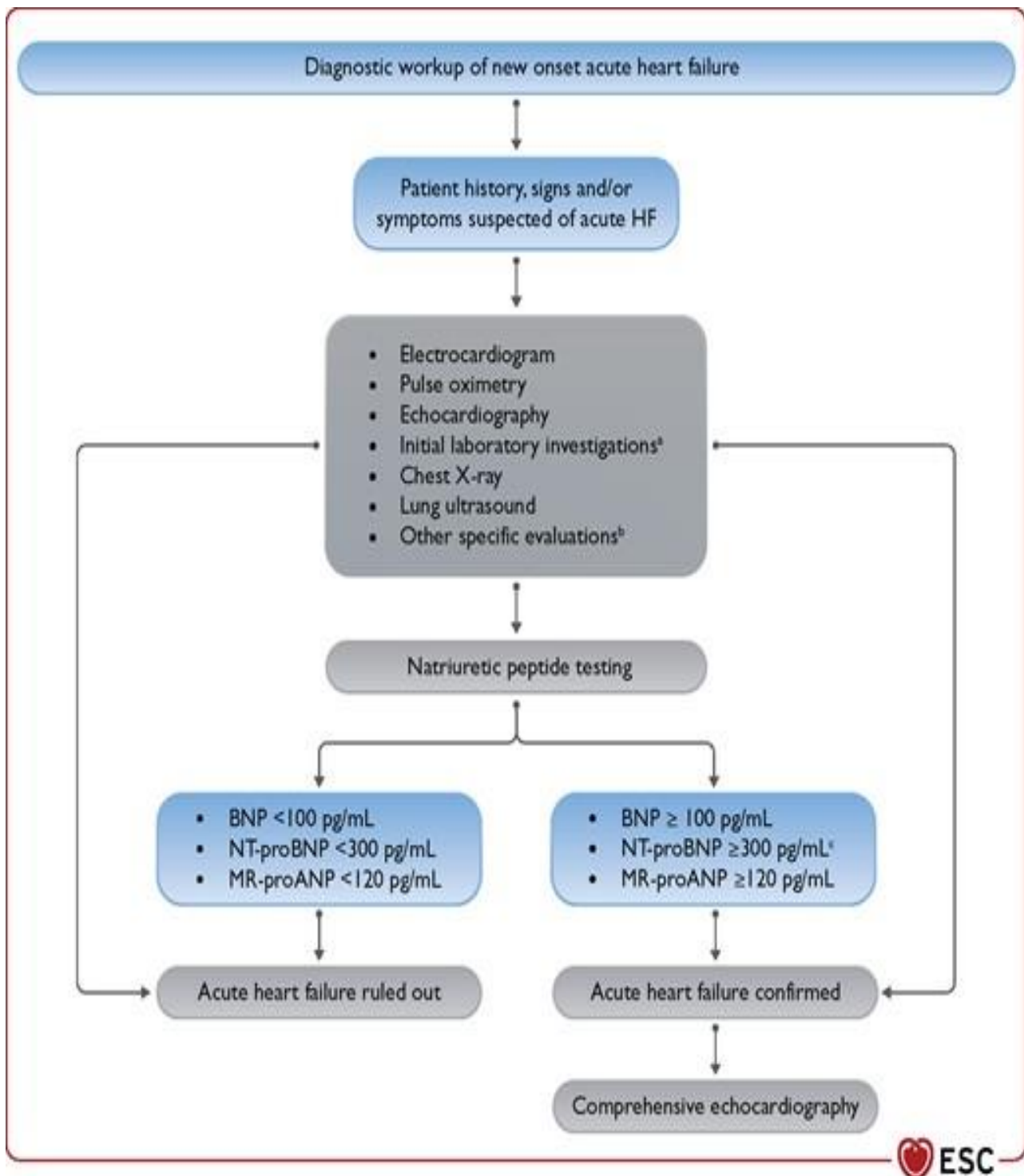


Figure 10. Algorithme de diagnostic dans un contexte aigu, ESC 2021 (13)

## **5.2. L'échographie transthoracique :**

L'échographie transthoracique permet de classer l'insuffisance cardiaque selon le type de fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG altérée, modérément altérée ou préservée), mais elle permet aussi quand la FEVG est normale d'apporter des arguments en faveur d'une anomalie du fonctionnement cardiaque. Elle permet ainsi d'identifier la cardiopathie sous-jacente (une séquelle d'infarctus, une valvulopathie...).

Il s'agit d'un examen simple, rapide, peu coûteux, facilement accessible n'ayant pas de contre-indication. Il permet la quantification de nombreux paramètres : Il va être possible de mesurer les volumes du VG et donc d'avoir un volume télédiastolique et téléstolique et donc de calculer la FEVG, le débit cardiaque, les pressions de remplissage, la volémie (8,9,13,14,42–45).

C'est donc un examen indispensable au diagnostic mais aussi au suivi du patient.

En résumé, pour faire le diagnostic d'insuffisance cardiaque, il faut prendre en compte avant tout l'interrogatoire du patient avec les symptômes, l'examen clinique et confirmer le diagnostic avec l'échographie transthoracique et le dosage des BNP/Nt-proBNP.

## **5.3. Bilan étiologique :**

Une fois le diagnostic de l'insuffisance cardiaque posé, il faut effectuer un **bilan étiologique** qui peut comprendre (8,9,14,42–47):

- **L'électrocardiogramme (ECG)** qui est un examen complémentaire indispensable. Facilement réalisable, il ne permet toutefois pas de poser le diagnostic d'insuffisance cardiaque. En effet, on ne retrouvera pas de signe spécifique de l'IC sur le tracé. En revanche, il peut orienter vers l'étiologie en mettant en évidence des anomalies compatibles avec la cardiopathie sous-jacente, telles qu'une cardiopathie ischémique, un trouble du rythme ou une amylose cardiaque.
- **Le bilan biologique :**
  - La **natrémie** : C'est un reflet de l'état d'hydratation intracellulaire et constitue un paramètre régulièrement surveillé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. En effet, Une hyponatrémie associée à une hypervolémie est évocatrice d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque, traduisant un mauvais contrôle de la volémie et favorisant l'apparition d'œdèmes. A l'inverse, on peut également avoir une hyponatrémie associée à une hypovolémie notamment chez les patients traités par diurétiques.
  - La **kaliémie** : C'est un paramètre essentiel, car les dyskaliémies constituent des anomalies électrolytiques potentiellement graves, susceptibles d'entraîner des troubles du rythme parfois mortels. De nombreux traitements utilisés dans l'insuffisance cardiaque influencent la kaliémie. En effet les diurétiques de l'anse et les diurétiques

thiazidiques sont hypokaliémiants, à l'inverse les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les anti-aldostérones ou même les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) sont hyperkaliémiants. La surveillance de la kaliémie est donc indispensable, tant lors du bilan initial que dans le suivi des patients.

- **Urée, créatininémie** : L'urée et la créatininémie permettent d'évaluer la fonction rénale, laquelle est fréquemment influencée par les traitements de l'insuffisance cardiaque. De nombreux patients insuffisants cardiaques présentent des troubles du rythme supraventriculaires, tels que la fibrillation atriale, nécessitant un traitement anticoagulant. Afin de limiter le risque iatrogène et hémorragique, l'adaptation des posologies doit parfois tenir compte de la fonction rénale. Par ailleurs, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale (IR) sont étroitement liées. La diminution du débit sanguin rénal observée dans l'insuffisance cardiaque peut entraîner une dégradation de la fonction rénale. À l'inverse, une IR peut provoquer une hypervolémie et ainsi aggraver l'insuffisance cardiaque.
- **Bilan hépatique** : Pour savoir s'il existe un retentissement de l'IC sur la fonction hépatique.
- **TSH** : Les dysthyroïdies, qu'il s'agisse d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie, peuvent être à l'origine d'une insuffisance cardiaque. Il est donc essentiel d'évaluer la fonction thyroïdienne de base chez les patients insuffisants cardiaques. En effet, ces patients sont à risque de troubles du rythme, notamment de fibrillation atriale, pouvant conduire à l'instauration d'un traitement par amiodarone, un médicament fortement pourvoyeur de dysthyroïdies.
- **NFS, bilan martial** : Anémie et carence martiale sont étroitement liées. Et ce sont des comorbidités fréquentes dans l'IC qui doivent être dépistées et traitées, car elles aggravent les symptômes d'IC.
- Dosage de troponine
- Recherche de facteurs de risques cardio-vasculaires : bilan lipidique (anomalie), hémoglobine glyquée (HbA1c), glycémie à jeun. Facteurs pouvant jouer un rôle sur la survenue d'une cardiopathie sous-jacente (8,9,13,14,43–47).

#### **5.4.Examens de seconde intention :**

Nous avons ensuite des **examens de 2<sup>e</sup> intention** qui ne seront pas toujours réalisés et qui le seront uniquement dans des circonstances particulières.

- **Coronarographie / coro-scanner** : Pour rappel, la coronaropathie est la première cause d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée en France. On va donc assez facilement proposer la réalisation d'une coronarographie diagnostic dans le bilan d'une IC à FEVG altérée. Il y a d'autres situations qui poussent à aller vérifier les coronaires : une douleur thoracique, une onde Q sur l'ECG, une hyperexcitabilité ventriculaire, une ischémie en imagerie...  
On s'orientera plutôt vers le coro-scanner chez les sujets jeunes dans un premier temps.
- **IRM cardiaque** : On va la faire surtout chez le patient jeune, où il n'y a pas de cause évidente jusqu'alors.  
C'est un examen fondamental dans le bilan des cardiomyopathies car il va permettre de caractériser avec précision le tissu myocardique (Fibrose ? Séquelle ischémique ? Inflammation ?) et d'orienter le diagnostic étiologique (myocardite, sarcoïdose, amylose ?). Il peut également documenter la présence d'un thrombus intra-ventriculaire et de mesurer avec précision la FEVG.
- Biopsie endo-myocardique : rarement fait. On l'utilise essentiellement pour poser un diagnostic avec certitude notamment dans l'amylose cardiaque, sarcoïdose cardiaque ou dans certains cas de myocardite.
- Enquête génétique dans le bilan de cardiomyopathie dilatée / hypertrophique.
- D'autres examens peuvent également être effectués notamment pour évaluer le retentissement de l'insuffisance cardiaque comme un test d'effort avec mesure de la VO<sub>2</sub> max (consommation maximale d'oxygène) (9,13,14,45).

#### **5.5.Examens dans le contexte d'IC aiguë (décompensation cardiaque) :**

**La radiographie pulmonaire** : Elle peut être faite dans le cadre du diagnostic différentiel d'une dyspnée. Elle pourra documenter l'existence d'une cardiomégalie que l'on chiffrera par le calcul de l'index cardio-thoracique (normale < 0,5). Mais c'est un critère aspécifique, la cardiomégalie n'est pas obligatoire sur la radio pulmonaire dans un contexte d'IC. On pourra également observer des signes d'œdèmes pulmonaires avec la présence d'un syndrome alvéolo-interstitiel, et d'épanchements pleuraux (13,38).

Dans un contexte aigu, comme par exemple dans une situation d'OAP (Œdème aigu pulmonaire), la radiographie pulmonaire sera réalisée ainsi que l'ECG et l'échocardiographie transthoracique pour essayer de trouver une cause aiguë (un syndrome coronarien aigu (SCA). En revanche, pour ce qui est de la biologie, on se

limitera aux éléments biologiques ayant de l'intérêt en situation d'urgence (la recherche de facteurs de risques cardio-vasculaires ne sera donc pas faite). Les examens de seconde intention sont faits dans des situations stables pour mieux comprendre le mécanisme de l'IC et l'existence éventuelle d'une cardiopathie sous-jacente. Ils n'ont donc pas leur place en situation d'urgence, exceptée la coronarographie (13,38).

## **6. Évolution de l'IC :**

Il s'agit d'une pathologie le plus souvent chronique avec une évolution d'aggravation progressive, entrecoupée de poussée évolutive, malgré la mise en place des traitements d'insuffisance cardiaque qui permettent souvent de stabiliser la maladie pendant un certain temps. En effet, c'est un syndrome évolutif marqué par une alternance de phases de stabilité et d'épisodes de décompensation aiguë.

Il est primordial d'éviter les facteurs déclenchants de décompensations d'insuffisance cardiaque tel que des écarts aux régimes hypo-sodés ou encore un arrêt ou une mauvaise observance médicamenteuse. D'autres facteurs, non contrôlable par le patient, peuvent favoriser des décompensations cardiaques comme un passage en arythmie, des troubles de conduction ou encore des poussées hypertensives. Tous ces facteurs peuvent ainsi rompre l'équilibre et provoquer une décompensation aiguë.

Ces épisodes se traduisent par une aggravation brutalement progressive de la dyspnée, un œdème périphérique plus marqué, une fatigue intense, ou une prise de poids rapide liée à la rétention hydrosodée.

Chaque décompensation est un évènement majeur car elle accélère l'évolution de la maladie et dégrade la fonction cardiaque à long terme.

Parmi les complications aiguës, l'œdème aigu du poumon (OAP) représente une urgence vitale. Il résulte d'une élévation brutale de la pression capillaire pulmonaire, entraînant une infiltration liquidienne des alvéoles. Cliniquement, il se manifeste par une dyspnée sévère, des râles crépitants diffus, une agitation, une cyanose. Tableau imposant une prise en charge immédiate. L'OAP illustre de façon extrême la perte de contrôle de la balance hémodynamique dans l'IC, et témoigne d'une étape avancée de la maladie.

Sans prise en charge optimale et continue, l'IC évolue progressivement vers une IC globale, reflétant l'atteinte simultanée des fonctions systolique, diastolique et parfois valvulaire. Cette progression se manifeste par une congestion chronique, une altération durable de la perfusion tissulaire, une baisse des capacités fonctionnelles, ainsi que des hospitalisations de plus en plus fréquentes.

Les patients atteints d'IC peuvent donc voir leur pathologie évoluer vers un stade d'insuffisance cardiaque terminale amenant au décès du patient excepté dans des cas exceptionnels où l'unique recours est la transplantation cardiaque ou la mise en place d'une assistance mécanique.

Ces patients sont également plus à risque de développer des troubles du rythmes ventriculaires et donc plus à risque de faire des morts subites. Cela est particulièrement le cas dans les insuffisances cardiaques à FEVG altérée.

D'autres complications sont à prévoir telles que la survenue d'accident thrombo-embolique (la fibrillation atriale survient plus fréquemment chez ces patients). On retrouve également les conséquences du bas débit cardiaque (la confusion et l'asthénie notamment).

Le pronostic des patients atteints d'insuffisance cardiaque est variable et extrêmement dépendant de la pathologie responsable de l'insuffisance cardiaque ainsi que des autres comorbidités du patient.

Les données de Santé publique France montrent que l'IC constitue un enjeu majeur de santé publique.

En 2022, la prévalence chez l'adulte est estimée à 2,6%, soit environ 1,38 million de personnes. Cette même année, 181 178 patients ont été hospitalisés pour IC. Le pronostic à la suite d'une hospitalisation reste sombre : mortalité hospitalière 10,2%, mortalité à 30 jours 12,4%, à 6 mois 26,5% et à 1 an 34%. En 2021, l'IC a été identifiée comme cause initiale de 24 645 décès en France (48).

Ces chiffres soulignent la gravité de la maladie et la nécessité d'une prise en charge précoce, continue et optimisée. Les décompensations aiguës, en particulier celles nécessitant une hospitalisation, constituent un tournant pronostique majeur, puisqu'elles augmentent le risque de ré-hospitalisations et de décès dans l'année qui suit.

L'évolution cyclique « stabilité-décompensation » impose une surveillance rapprochée, l'optimisation thérapeutique, la correction des comorbidités et une éducation thérapeutique solide. Limiter les décompensations constitue l'objectif central de la prise en charge, car chaque épisode aigu accélère la progression vers l'IC globale et aggrave le pronostic (49–51).

### III. LE FORXIGA : D'ANTI DIABETIQUE A MEDICAMENT REVOLUTIONNAIRE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

#### 1. L'histoire du Forxiga

L'histoire de l'utilisation du Forxiga (dapagliflozine) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque est récente et constitue une évolution thérapeutique majeure marquée par ce que l'on appelle en médecine la « sérendipité ». En effet, il s'agit d'un exemple marquant montrant comment un médicament, développé à l'origine pour une pathologie, peut révolutionner la prise en charge d'une autre. Initialement conçu comme un traitement contre le diabète, le Forxiga a révélé des bénéfices cardiovasculaires et rénaux inattendus, qui ont conduit à une extension majeure de ses indications.

##### *1.1 Les débuts du Forxiga :*

L'utilisation du Forxiga en cardiologie n'est pas née d'une recherche directe sur l'insuffisance cardiaque, mais d'une **exigence réglementaire**. À la suite de problèmes de sécurité cardiovasculaire soulevés par certains anciens médicaments antidiabétiques, la **FDA (Food and Drug Administration)** aux États-Unis et d'autres agences de santé ont imposé aux fabricants de nouveaux antidiabétiques de mener de vastes **études de sécurité cardiovasculaire (52,53)**.

Ces études visaient initialement à prouver que les nouveaux médicaments **n'augmentaient pas** le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques (52,53).

##### *1.2 La découverte des bénéfices cardiovasculaires*

Au cours de ces essais, des bénéfices cardiovasculaires inattendus ont été observés pour la classe des iSGLT2, dont le Forxiga. La dapagliflozine, ainsi que d'autres gliflozines, ont montré une capacité à **réduire les hospitalisations pour insuffisance cardiaque** chez les patients diabétiques.

En effet, dans l'étude randomisée **DECLARE (Dapagliflozine Labelling Cardiovascular Results-Evaluation)**, 17 160 patients diabétiques de type 2 présentant ou à risque de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ont été suivis pendant une durée médiane de 4,2 ans pour comparer la dapagliflozine au placebo. Le traitement n'a pas réduit significativement les événements cardiovasculaires majeurs par rapport au placebo (8,8 % vs 9,4 %), **mais a diminué le risque de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque** (4,9 % vs 5,8 %), principalement en réduisant les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Un effet protecteur rénal a également été observé. Ces résultats mettent en évidence le **profil cardiovasculaire favorable** de la dapagliflozine chez les patients diabétiques de type 2 (54,55).

### ***1.3 Le tournant décisif : L'étude DAPA-HF***

C'est l'étude clinique de phase III **DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure)** qui a révolutionné la place du Forxiga. Un total de 4744 patients ont été recrutés entre février 2017 et août 2018, avec un suivi final en juin 2019.

- **Objectif** : Tester la dapagliflozine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec une **fraction d'éjection réduite**, qu'ils soient diabétiques ou **non diabétiques**.
- **Résultats** : L'étude a montré une réduction significative et clinique des événements cliniques (décès cardiovasculaire ou aggravation de l'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation ou une visite urgente). Ce bénéfice était constant **indépendamment du statut diabétique du patient (54,56)**.

Ce résultat a prouvé que le Forxiga était un traitement pour l'insuffisance cardiaque en soi, et non plus seulement un traitement antidiabétique avec un effet secondaire bénéfique pour le cœur (57).

### ***1.4 L'Extension de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)***

Suite aux résultats de l'étude DAPA-HF publiés en 2019, la Dapagliflozine a reçu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le **traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite** dans l'Union Européenne en novembre 2020. C'était le premier inhibiteur de SGLT2 à être autorisé dans cette indication (57).

### ***1.5 La consolidation : L'étude DELIVER***

L'étude **DELIVER**, publiée en 2022, a permis d'étendre davantage l'utilisation du Forxiga :

- **Objectif** : Évaluer l'efficacité de la dapagliflozine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec une **fraction d'éjection légèrement réduite ou préservée**, une population pour laquelle les options thérapeutiques étaient jusqu'alors très limitées.
- **Résultats** : L'étude a de nouveau montré une réduction significative du risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou de décès cardiovasculaire (58).

Aujourd'hui, le Forxiga est considéré comme un **pilier du traitement de l'insuffisance cardiaque** sur tout le spectre de la fraction d'éjection. Il fait partie des quatre classes de médicaments recommandées par les sociétés savantes (European Society of Cardiology (ESC), American Heart Association (AHA) ) pour améliorer le pronostic des patients atteints d'IC. Son histoire illustre comment une exigence réglementaire a involontairement conduit à une découverte thérapeutique majeure, transformant la prise en charge d'une maladie chronique sévère (57).

## 2. Les caractéristiques pharmacologiques du Forxiga

Initialement conçu pour corriger l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2, le Forxiga s'est rapidement imposé comme un traitement à part entière de l'IC, grâce à ses effets bénéfiques sur la fonction cardiaque, la volémie et la perfusion rénale. L'analyse de ses propriétés pharmacologiques permet de mieux comprendre les mécanismes responsables de ces effets bénéfiques et d'expliquer l'intégration progressive de cette molécule dans les stratégies thérapeutiques actuelles en cardiologie (59).

### 2.1. Présentation du Forxiga : Classe pharmacologique, Mécanisme d'action

La dapagliflozine, principe actif du FORXIGA, appartient à la classe des inhibiteurs sélectifs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2). Son mécanisme d'action, représenté sur la figure 11, repose sur l'inhibition sélective et réversible du transporteur SGLT2, situé dans le tube contourné proximal du rein. De ce fait, les iSGLT2 vont inhiber la réabsorption du glucose et du sodium (60,61).

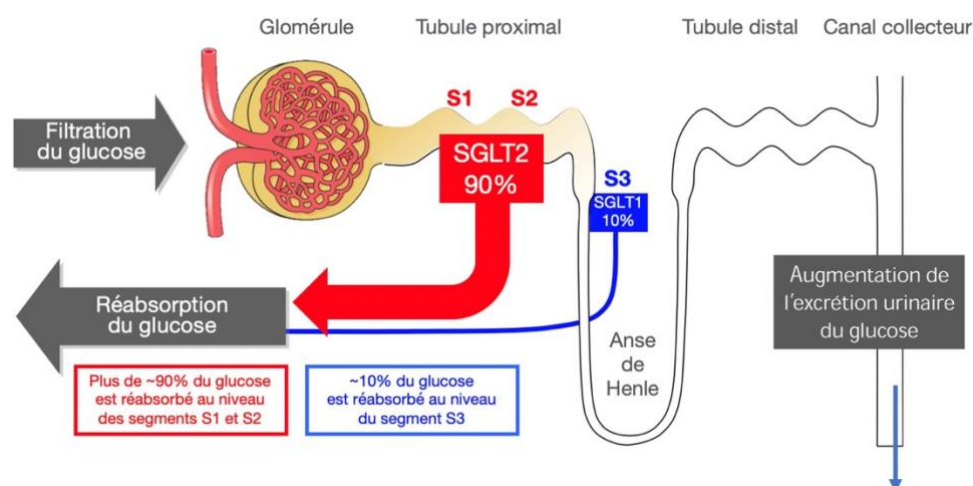


Figure 11. Mécanisme d'action des iSGLT2 (62)

#### 2.1.1. Effets hémodynamiques et cardioprotecteurs :

Cette inhibition entraîne :

- Une glycosurie proportionnelle à la glycémie plasmatique. En effet la perte urinaire de glucose contribue à réduire la glycémie chez les patients diabétiques, sans risque majeur d'hypoglycémie car le mécanisme dépend directement de la concentration plasmatique en glucose.

- Une natriurèse et une diurèse osmotique modérées. En bloquant la réabsorption du glucose couplée au sodium, les iSGLT2 augmentent l'excrétion sodique et hydrique. Contrairement aux diurétiques de l'anse, cette natriurèse est douce, continue sans déplétion volémique brutale. Cette natriurèse et diurèse contribuent à la diminution du volume intravasculaire et de la précharge ventriculaire. Cela induit également une diminution de la postcharge, via une réduction modérée de la pression artérielle,
- La diminution de la précharge et de la postcharge conduit donc à une réduction du travail myocardique et une amélioration de l'efficacité contractile.
- Des effets cardio-rénaux protecteurs indépendants du glucose, incluant la réduction des hospitalisations due notamment à un soulagement des symptômes congestifs et la préservation de la fonction rénale (60,63–70).

La dapagliflozine est hautement sélective pour SGLT2 versus SGLT1, minimisant l'effet sur l'absorption intestinale de glucose (61).

### **2.1.2. Effets métaboliques :**

La dapagliflozine induit un changement dans le métabolisme énergétique myocardique. En effet, les iSGLT2 augmentent modérément les concentrations de corps cétoniques, substrat énergétique plus efficace que les acides gras. En favorisant l'utilisation des corps cétoniques comme substrat énergétique, le myocarde fonctionne de manière plus efficace sur le plan énergétique, ce qui peut améliorer la contractilité et la tolérance à l'effort chez les patients insuffisants cardiaques.

De plus, la perte calorique liée à la glycosurie contribue à une réduction du poids corporel, une diminution du tissu adipeux viscéral, une amélioration du profil métabolique global, ce qui a un impact positif sur la surcharge volumique. Ces effets contribuent indirectement à la réduction du stress cardiaque (65,71,72).

### **2.1.3. Effets réno-protecteurs et modulation neuro-hormonale :**

La dapagliflozine exerce également un effet réno-protecteur en réduisant l'hyperfiltration glomérulaire et en diminuant la progression de l'insuffisance rénale chronique, fréquente chez les patients cardiaques.

Par ailleurs, l'inhibition de SGLT2 semble moduler l'activation neuro-hormonale, avec une réduction partielle de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et du système sympathique, deux axes clés dans la progression de l'IC (73–77).

L'ensemble de ces mécanismes explique la réduction observée des hospitalisations pour décompensation, de la mortalité cardiovasculaire et de la progression de l'insuffisance rénale. De ce fait, les iSGLT2 apportent une réponse thérapeutique innovante à l'IC.

## ***2.2. Propriétés physico-chimiques :***

La dapagliflozine possède comme formule chimique :  $C_{21}H_{25}ClO_6$ , et se présente sous la forme d'une poudre cristalline allant du blanc au blanc cassé.

Elle est légèrement soluble dans l'eau, mais montre une bonne solubilité dans des solvants organiques polaires tels que l'éthanol et le méthanol.

Sa stabilité est assurée aux températures ambiantes et dans des conditions d'humidité modérée, toutefois elle demeure sensible à des expositions prolongées à la chaleur intense et à la lumière.

Ces caractéristiques physico-chimiques jouent un rôle essentiel dans la formulation orale du médicament sous forme de comprimé, ainsi que dans la libération et la biodisponibilité du principe actif tout au long du tractus gastro-intestinal (78) .

## ***2.3. Quelques paramètres pharmacocinétiques :***

Après administration orale, la biodisponibilité de la molécule est estimée à environ 78 %. La concentration plasmatique maximale (Tmax) est atteinte entre une et deux heures post-administration.

La prise alimentaire peut entraîner un léger retard du Tmax, sans pour autant affecter significativement l'exposition globale au médicament, mesurée par l'aire sous la courbe (AUC).

L'élimination se fait principalement par voie rénale sous forme de métabolites inactifs, représentant près de 75% de la dose, tandis que le reste est excrété dans les fèces.

La demi-vie plasmatique est d'environ 12,9 heures, ce qui permet une administration quotidienne unique.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la pharmacocinétique du médicament reste inchangée, en revanche, une prudence est recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère (78,79).

## ***2.4. Paramètres pharmacologiques en situation clinique :***

Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, la dose recommandée est de 10 mg par jour, indépendamment du statut glycémique du patient.

Les interactions médicamenteuses sont rares, mais il convient de rester vigilant lors de l'association avec des diurétiques, des antihypertenseurs ou d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques afin de prévenir tout risque accru d'effets indésirables (78,80).

### **2.5. Points clés :**

- La dapagliflozine combine **action hypoglycémiante et effets cardiorénaux protecteurs**,
- Sa pharmacocinétique **permet une administration orale quotidienne** avec une bonne adhésion thérapeutique,
- Son **profil de sécurité et sa sélectivité élevée** en font un traitement adapté à la population cardiaque, y compris non diabétique.

### **2.6. Tolérance et effets indésirables :**

Le profil de tolérance de la dapagliflozine est globalement favorable. Les principaux effets indésirables observés sont :

- Infections génito-urinaires mycosiques, liées à la glycosurie,
- Légère déshydratation ou hypotension orthostatique, en lien avec l'effet diurétique,
- Risque d'acidocétose euglycémique rare, à surveiller surtout chez les patients diabétiques,

Son utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG < 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou d'antécédents d'acidocétose diabétique (78–80).

La dapagliflozine, via son mécanisme d'action, apporte une approche innovante dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Au-delà de son effet métabolique, elle exerce des effets cardio-protecteurs et néphro-protecteurs démontrés, justifiant sa place de choix dans les recommandations actuelles.

Son profil de tolérance, sa simplicité d'administration et de prise ainsi que son efficacité dans les différentes insuffisances cardiaques en font un outil thérapeutique majeur, à intégrer précocement dans la stratégie globale de traitement.

Le Forxiga a donc contribué à élargir le champ thérapeutique au-delà des traitements traditionnels. Nous allons donc dans la prochaine partie examiner comment cette évolution s'intègre dans le cadre de la prise en charge des différentes formes d'IC, et comment les recommandations ont évolué.

#### **IV. LA PLACE DU FORXIGA DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'IC**

Historiquement, les progrès thérapeutiques se sont concentrés sur l'IC à FEVG réduite, dans laquelle la dysfonction systolique est prédominante et où les traitements neuro-hormonaux — **IEC, bêtabloquants, antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes** — ont démontré une réduction significative de la mortalité et des hospitalisations. Pendant de nombreuses années, l'IC à FEVG préservée est restée sans traitement spécifique efficace, la prise en charge reposant essentiellement sur la gestion symptomatique et le contrôle des comorbidités (81–83).

Toutefois, au cours de la dernière décennie, l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques, et notamment celle des **inhibiteurs de SGLT2**, a profondément modifié la prise en charge globale de l'insuffisance cardiaque. Ces traitements ont montré un **bénéfice**, s'étendant à l'ensemble du spectre de la FEVG (84–86).

Cette évolution témoigne d'un **changement majeur** : l'insuffisance cardiaque n'est plus appréhendée uniquement sous l'angle hémodynamique, mais également métabolique et rénal. Les nouvelles recommandations européennes (ESC 2023) traduisent cette transformation en intégrant des stratégies thérapeutiques plus précoces, globales et personnalisées, dans lesquelles le Forxiga occupe désormais une place centrale (87).

Les objectifs du traitement du patient IC chronique :

- Améliorer la survie
- Améliorer la qualité de vie : limiter les symptômes et éviter les hospitalisations

En effet, le patient IC est exposé à un risque de ré-hospitalisation. En sachant que chaque hospitalisation peut avoir un impact sur la qualité de vie et est associée à un sur risque de mortalité. Chaque point de la prise en charge vise au moins un des objectifs (88,89).

Dans l'IC chronique, une partie du traitement sera commune quel que soit la FEVG (règles hygiéno-diététiques, diurétiques...) et l'autre partie du traitement sera fonction de la FEVG (médicaments bloqueurs du remodelage cardiaque...) (87,88) .

Nous allons donc aborder les règles hygiéno-diététiques, ces dernières seront valables pour chaque IC, quel que soit la FEVG. Elles étaient retrouvées dans les anciennes recommandations de prise en charge et sont toujours en vigueur. Il faut avoir à l'esprit que l'éducation du patient est fondamentale.

##### **Éducation et règles hygiéno-diététiques :**

###### **• Régime hyposodé :**

En ce qui concerne le régime hyposodé, l'objectif est de 5 à 6 g/jour. Il n'est pas toujours très facile pour les patients de suivre cette mesure. Il est donc important de leur en expliquer les raisons. L'apport de sel va tendre à faire retenir l'eau. En cas d'apport de sel trop important, les patients vont prendre du poids en rapport avec une rétention hydrosodée. Cela va donc augmenter le travail du cœur et donc conduire à déstabiliser l'IC. Ce qui peut aboutir à des hospitalisations pour IC aiguë.

Il faut trouver un équilibre, notamment chez les patients âgés, car le sel est orexigène, c'est-à-dire qu'il stimule l'appétit. Donc restreindre beaucoup les apports en sel chez un patient âgé qui est à la limite de la dénutrition, ce n'est peut-être pas forcément la solution car il va se dénourrir complètement.

D'autre part, il ne faut surtout pas remplacer le sodium par les « sels de régime ». Ces produits sont potentiellement dangereux car le sodium y est remplacé par du potassium. Il ne faut donc pas simplement dire aux patients d'arrêter le sel (90). Il faut leur expliquer plutôt en quoi les apports de sel sont potentiellement dangereux. Inviter les patients à cuisiner eux-mêmes des produits frais plutôt que des produits industriels qui sont très souvent salés. Pour les patients où le fait de restreindre le sel pose un problème, on peut leur proposer d'utiliser des épices (91).

- **Éducation du patient sur sa surveillance :**

La majoration du poids ou la majoration des symptômes (œdèmes, difficultés à respirer) signifie que la situation tend à se déstabiliser. Il faut que le patient soit capable de reconnaître les signes de décompensation pour ainsi pouvoir donner l'alerte afin que la situation soit enrayée. Cela est fondamental et permet ainsi d'éviter une potentielle hospitalisation. C'est pourquoi il faut expliquer aux patients qu'il est important de noter son poids trois fois la semaine dans un carnet, la survenue d'œdèmes ou des difficultés à respirer. Ce carnet sera consulté par les professionnels de santé.

Les signes d'alerte **EPOF** ont été proposés comme outil pour favoriser le diagnostic précoce et optimiser le suivi de l'IC :

- Essoufflement inhabituel à l'effort puis au repos
- Prise de poids rapide plus de 2 à 3 kilos en l'espace d'une semaine
- Œdèmes des membres inférieurs
- Fatigue excessive récemment accrue lors des activités de la vie quotidienne (92–94)

- **Éducation du patient sur ses traitements :**

Il y a également l'éducation sur les traitements. Pour limiter les risques de iatrogénie en rapport avec des patients qui interrompraient leur traitement, il est important de leur expliquer les bases des médicaments qui sont prescrits. Il faut expliquer les effets des traitements pour que le patient ne les arrête pas spontanément (88,92).

- **Arrêt des toxiques**

Dans les situations où l'alcoolisme chronique est responsable d'IC, le sevrage en alcool doit être complet et définitif. En dehors des cas d'alcoolisme chronique, l'alcool reste un toxique pour le cœur, donc il faudra là aussi réduire au maximum sa consommation.

Pour ce qui est du tabac, là aussi il faudra l'interrompre (92,94).

- **Activité physique**

Ce n'est pas contre-indiqué en cas d'IC, il faudra simplement adapter l'activité physique en fonction des capacités physiques du patient. Il faut avoir à l'esprit que le déconditionnement physique induit par la sédentarité va aggraver les symptômes. Finalement, l'exercice régulier va permettre d'améliorer les capacités physiques, d'améliorer la qualité de vie. De ce fait, l'activité physique doit être encouragée, à conditions que ce soit une activité physique douce et prolongée comme de la marche ou du vélo mais pas d'efforts brusques.

Au total, il faut intégrer le patient dans un réseau de soins qui comprend de l'éducation thérapeutique et de la réadaptation cardiaque. La réadaptation cardiaque comprend une prise en charge globale où on fait faire au patient de l'activité physique, mais c'est aussi toutes les règles hygiéno-diététiques où il bénéficiera d'informations par l'ensemble de l'équipe soignante sur la nutrition, le poids, l'arrêt des toxiques, l'effet des médicaments. On lui enseignera l'acronyme **EPON** pour :

- **E**xercice physique
- **s**e **P**eser régulièrement
- **O**bservance du traitement et du suivi
- **N**e pas **s**aler (92,94)

## **1. L'évolution thérapeutique dans l'IC à FEVG altérée :**

Que ce soit dans les anciennes ou les nouvelles stratégies thérapeutiques, il faut dans un premier temps envisager le traitement de l'étiologie de l'insuffisance cardiaque. L'objectif est de rechercher et de traiter une cause qui expliquerait l'IC. Par exemple, s'il existe une cardiopathie ischémique, on pourra envisager une revascularisation coronaire ainsi qu'un contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires. Si l'IC est attribuée à une cardiopathie dilatée d'origine alcoolique, alors il faudra impérativement obtenir un sevrage complet de l'alcool. S'il existe un rétrécissement aortique serré, la prise en charge devra faire évoquer un geste sur la valve aortique. L'idée est de traiter la cause de la cardiopathie si cette dernière est retrouvée à l'issue du bilan étiologique. Parfois, on ne retrouvera pas de cardiopathie sous-jacente.

### ***1.1. Les anciennes stratégies thérapeutiques :***

#### **1.1.1 Les anciennes recommandations : le traitement de fond de l'IC à FEVG altérée :**

Les précédentes recommandations sur l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée dataient des **Guidelines de l'ESC de 2016**. Tout patient atteint d'insuffisance cardiaque avec une FEVG < 40% devait être traité par **IEC** (ou **ARA II**) et **bêta-bloquant**, à titrer jusqu'à la dose maximale tolérée. Si le patient restait symptomatique avec une FEVG < 35%, il fallait introduire un **antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes (= anti aldostérones)**, également à titrer jusqu'à la dose maximale tolérée. Si malgré ces trois traitements, il persistait un caractère symptomatique avec une FEVG < 35%, plusieurs solutions étaient possibles. En effet, on pouvait remplacer les patients sous IEC par du **sacubitril/valsartan** aussi appelé **ENTRESTO**.

Envisager une resynchronisation bi-ventriculaire si le patient était en rythme sinusal avec des QRS > 130 ms avec un bloc de branche gauche complet ou > 150 ms en cas de bloc de branche droit ou encore introduire un traitement par **ivabradine** en plus du traitement par bêta-bloquant si le patient était en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque > 70 min. Si malgré tout cela, le patient restait très symptomatique, il fallait discuter un projet de **transplantation cardiaque** ou **une assistance mécanique** si nous étions dans le cadre d'un patient assez jeune sans comorbidité majeure ou alors s'orienter vers des **cures de dobutamine** ou des **soins palliatifs de confort (81)**. Cet algorithme thérapeutique est représenté ci-dessous sur la figure 12.

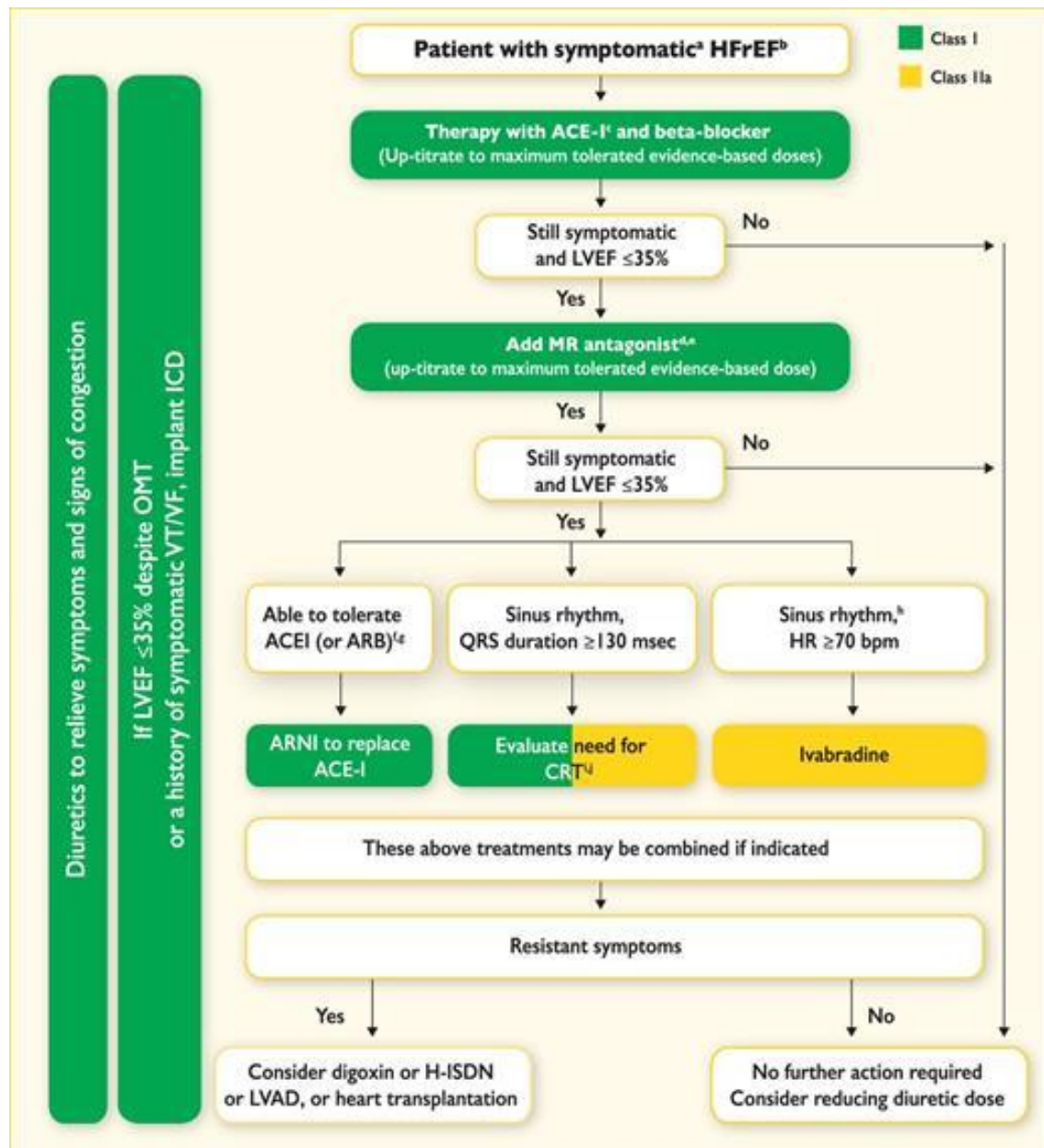


Figure 12. Algorithme thérapeutique pour un patient souffrant d'insuffisance cardiaque symptomatique avec une fraction d'éjection réduite (81)

Légende (81) :

*Le vert indique une recommandation de classe I ; le jaune indique une recommandation de classe IIa.*

*IECA = inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; ARB = bloqueur du récepteur de l'angiotensine ;*

*ARNI = inhibiteur de la néprilysine du récepteur de l'angiotensine ; BNP = peptide natriurétique de type B ;*

*CRT = thérapie de resynchronisation cardiaque ; HF = insuffisance cardiaque ;*

*HFrEF = insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite ; H-ISDN = dinitrate d'hydralazine et d'isosorbide ;*

*HR = fréquence cardiaque ; ICD = défibrillateur cardiovertible implantable ;*

*LBBB = bloc de la branche gauche du faisceau ; LVAD = dispositif d'assistance ventriculaire gauche ;*

*LEVE = fraction d'éjection ventriculaire gauche ; MR = récepteur minéralocorticoïde ;*

*NT-proBNP = peptide natriurétique de type pro-B terminal*

A l'époque, le traitement de fond de l'insuffisance cardiaque **se composait donc de 4 grandes classes médicamenteuses (81) :**

- **Inhibiteur de l'enzyme de conversion / ARA II** : Leur mécanisme d'action est d'entraîner par une vasodilatation artérielle une diminution des résistances artérielles systémiques et donc d'abaisser la post charge pour favoriser l'éjection du ventricule gauche et ainsi augmenter le débit cardiaque. Ils ont également une action anti-remodelage ventriculaire du fait de leur action sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Ils ont montré leur efficacité en termes de survie, de ré-hospitalisations et d'amélioration fonctionnelle de la classe NYHA chez des patients présentant une insuffisance cardiaque symptomatique à FEVG altérée. Il est recommandé de les **introduire à dose faible puis d'augmenter progressivement la posologie jusqu'à la dose maximale**. On privilégiera toujours les IEC. Ainsi, la principale indication des ARA II est d'être une alternative aux IEC même s'ils ont la même efficacité que ces derniers en termes de morbi-mortalité (81).
- **Bétabloquants** : Il s'agit d'une des thérapeutiques fondamentales dans ce type d'insuffisance cardiaque car ils ont permis de diminuer la mortalité de 30 à 35% des cas. En effet, la stimulation sympathique certes utile en aiguë perd progressivement son efficacité en cas d'insuffisance cardiaque chronique et devient néfaste à long terme car elle augmente les besoins myocardiques, augmente la post charge sur la vasoconstriction artérielle, stimule le système rénine angiotensine aldostérone, et favorise les troubles du rythme ventriculaire. On comprend donc l'intérêt de les introduire dans l'insuffisance cardiaque chronique pour **bloquer ce système sympathique** entraînant ainsi une **réduction de la fréquence cardiaque**, une **amélioration du rapport apports / besoins**, de l'**utilisation énergétique myocardique**, de la **contractibilité** et du **remodelage ventriculaire** par diminution des contraintes et des volumes ventriculaires. De plus, ils ont permis une **baisse de la survenue des troubles du rythme ventriculaire** et donc du risque de mort subite.

Attention, dans des situations d'insuffisance cardiaque aiguë, leur introduction n'est pas recommandée du fait de leur action inotrope négatif. Toutefois en cas de poussée d'insuffisance cardiaque, il convient, dans la mesure du possible, de les maintenir quitte à majorer le traitement diurétique. Il faut être vigilant sur les contre-indications fréquemment rencontrées comme l'asthme, l'ischémie critique du membre inférieur, ou encore le syndrome de Raynaud. Selon le même principe que les IEC, **il faut les introduire à dose faible puis majorer progressivement jusqu'à la dose maximale tolérée (81).**

- **Antagonistes de l'Aldostérone (Eplérénone / Aldactone)** : Leur but principal est de **bloquer le système rénine angiotensine aldostérone** (en association avec les IEC). En effet, l'aldostérone est responsable de rétention hydrosodée, d'une action pro-fibrosante à la fois sur le myocarde mais également sur les vaisseaux. Ils ont montré une **diminution de la mortalité** et du **nombre d'hospitalisations** pour insuffisance cardiaque. Il faut être vigilant aux différentes contre-indications et notamment à **l'hyperkaliémie** fréquemment retrouvée chez les patients insuffisants cardiaques (81).
- **Inhibiteur de la Néprilysine (Sacubitril/Valsartan)** : Il s'agit d'un médicament avec un double mécanisme d'action. En effet, le sacubitril va inhiber la néprilysine qui est une protéine dégradant les peptides natriurétiques tandis que le valsartan bloque le récepteur AT1 de l'angiotensine II. Tout cela entraîne **une inhibition du SRAA et une augmentation des concentrations des peptides natriurétiques et de la bradykinine**. Dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée, l'étude PARADIGM a montré leur supériorité par rapport aux IEC. Plusieurs contre-indications existent : hyperkaliémie, insuffisance rénale terminale, insuffisance hépatique sévère. Ils doivent toujours être prescrits à la place des IEC (arrêt 36 heures avant) ou des ARA II (arrêt 24 heures avant). La posologie de départ habituelle est **49/51 mg deux fois par jour** sauf dans certaines situations (pression artérielle faible de base avec une PAS 100-110, pas de traitement antérieur par IEC/ARA II, insuffisance rénale modérée ou sévère) où on commencera à 24/26 mg deux fois par jour. **L'objectif étant d'atteindre la posologie maximale soit 97/103 mg**. Point de vigilance : Ce médicament inhibe la dégradation de BNP (et non de Nt-pro-BNP) rendant ainsi son taux ininterprétable (81).

### **1.1.2 Traitement symptomatique de première intention : Diurétique de l'anse = Furosémide**

Les **diurétiques de l'anse** ont pour but eux de **soulager les symptômes et signes congestifs chez les patients en décompensation cardiaque**. En effet, ils représentent le traitement de base de la rétention hydrosodée. L'objectif est de faire **uriner de l'eau et du sel**, ce qui permet de **réguler la volémie**. En plus de l'eau et du sel, il y a également élimination de potassium, c'est pourquoi il faudra être vigilant et penser à la supplémentation en cas de nécessité.

En ce qui concerne la posologie, elle doit être adaptée. Il ne faut pas qu'un patient ait toujours la même dose de diurétiques au long cours, en effet cette dernière doit être modulée. Prenons l'exemple d'un patient qui est sous furosémide, si celui-ci prend du poids, qu'apparaissent des œdèmes au niveau des jambes ou qu'il est plus dyspnéique qu'habituellement, alors il faudra augmenter la posologie et surveiller la bonne évolution des symptômes. **Il est donc intéressant d'éduquer le patient à augmenter lui-même la posologie du diurétique en cas d'aggravation/ apparition des signes congestifs.**

Au contraire, si on est sur un épisode caniculaire, ou si on est sur un poids qui diminue bien plus bas que le poids de forme, avec des épisodes d'hypotension symptomatique, alors il est probable qu'il faille diminuer la dose de diurétiques.

Les diurétiques auto-entretiennent les mécanismes d'activation neuro-hormonale, qui au long cours vont aggraver l'IC. **Il faut donc avoir la dose minimale possible de diurétique pour contrôler les symptômes.** Dans le meilleur des cas, le patient devrait être asymptomatique et euvolémique sous traitements de l'IC et sans diurétique.

Il faut savoir également que **l'efficacité du traitement est fonction de la fonction rénale.** En effet une même dose de furosémide chez un patient ayant une fonction rénale normale et un patient ayant une pathologie rénale sous-jacente, avec une altération de sa fonction rénale et une clairance basse, n'aura pas la même efficacité.

Il faut une **surveillance biologique** chez les patients ayant des diurétiques afin de surveiller la natrémie, la kaliémie, ainsi que la fonction rénale (la créatinémie).

Dernier point important à prendre en compte, il y a une **résistance aux diurétiques qui s'installe avec le temps.** Si jamais un patient qui a une posologie déjà conséquente de furosémide a une apparition brutale d'œdèmes, une prise de poids, on pourra associer **des diurétiques thiazidiques** pendant quelques jours. Cela permettra donc **de vaincre la résistance aux diurétiques de l'anse** qui s'est installée et donc de traiter efficacement l'apparition des symptômes.

Le furosémide est le plus utilisé, cependant on peut également retrouver le burinex. Leurs principaux effets secondaires sont l'hypokaliémie, et de la déshydratation (95–98).

### ***1.2. Les stratégies thérapeutiques actuelles :***

En ce qui concerne, la prise en charge médicamenteuse, **on se base sur les recommandations de l'ESC de 2021.** Les patients ayant une IC à FEVG altérée, doivent être traités par **une quinta thérapie** que nous allons détailler et que l'on peut observer sur la figure 13. Cette quinta thérapie comprend les **diurétiques** comme vu précédemment pour traiter les symptômes. Ils doivent être utilisés à la plus petite dose possible voire être interrompus chez les patients stables et asymptomatiques.

En revanche pour les **4 autres classes médicamenteuses**, elles seront **obligatoires** dans la prise en charge du patient IC chronique à FEVG altérée. **Les traitements seront prescrits à dose maximale tolérée.** En effet, ils ont un impact sur la survie, sur la qualité de vie et sur la fréquence de ré hospitalisation. L'objectif de ces traitements est de bloquer les mécanismes

physiopathologiques et notamment l'activation des systèmes neuro-hormonaux qui conduisent à une dégradation progressive de la fonction cardiaque (13).

Comme évoqué ultérieurement, en cas d'IC avec une FEVG altérée, il existe une dilatation progressive du ventricule gauche qui est favorisée par une activation de différents systèmes neuro-hormonaux. On pourra donc enrayer cette dilatation en utilisant des médicaments qui vont inhiber l'activation neuro-hormonale.

- **Les IEC :**

Ce sont des **inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine** : ils inhibent le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone en réduisant la production d'angiotensine II qui est un peptide exerçant des actions pro-fibrosantes, pro-remodelage via sa fixation sur les récepteurs AT1. On retrouve le **Ramipril, Perindopril, Captopril, Enalapril, Lisinopril, Trandolapril**.

On débute ces médicaments à faible posologie et on augmente cette dernière en surveillant la pression artérielle, la fonction rénale ainsi que la kaliémie. **L'objectif va être d'atteindre la posologie maximale tolérée** (qui n'est pas la même pour chacun des IEC). On pourra rencontrer certains effets indésirables comme une toux sèche, une hypotension artérielle symptomatique, une hyperkaliémie, une insuffisance rénale aiguë.

En cas d'intolérance aux IEC, une des alternatives sera d'utiliser les **SARTANS** dont les grands principes d'utilisation sont relativement similaires aux IEC (13).

- **Association SARTAN + Inhibiteur de la Néprilysine (ENTRESTO) :**

Cela consiste en l'association d'un SARTAN qui permet de bloquer les récepteurs AT1 et du Sacubitril qui lui va inhiber la Néprilysine. La Néprilysine est une endopeptidase qui inactive le BNP mais aussi d'autres peptides actifs. En épargnant le BNP, c'est un médicament qui va avoir un effet diurétique en plus de ses effets anti-remodelages.

En ce qui concerne les modalités de prescription, ce sont relativement les mêmes que celles des IEC. On le débute à demi-dose et **on augmente si on a une bonne tolérance jusqu'à atteindre la posologie maximale tolérée**. Là aussi, l'augmentation se fait sous la surveillance de la pression artérielle, de la fonction rénale ainsi que de la kaliémie. Pour ce qui est des effets indésirables on peut retrouver une hypotension artérielle symptomatique, une insuffisance rénale aiguë.

**Une chose à retenir c'est qu'il est formellement contre-indiqué d'associer les IEC avec l'Entresto**, car s'il y a une prise simultanée il y aura des blocages sur les voies de dégradation des peptides en même temps et **cela pourrait aboutir à un risque d'angio-œdème**.

Ce sera donc soit la prescription d'un IEC, soit de l'Entresto, mais jamais les deux de manière simultanée. **Il faut attendre 36 heures** pour passer de l'un à l'autre en cas de changement (13).

- **Les bêta-bloquants :**

Premier point très important : on ne peut pas utiliser n'importe quel bêta-bloquant. **Il y en a seulement quatre** qui ont été validés dans l'IC : **Métoprolol – Carvédilol – Bisoprolol – Nébivolol**. Leur but est d'agir sur les récepteurs bêta adrénergiques. Là aussi, on commencera à faible dose et **on augmentera progressivement** sous surveillance de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, là encore pour **atteindre une posologie cible maximale qui sera tolérée**.

Les effets indésirables retrouvés peuvent être une bradycardie symptomatique, des troubles de la conduction, un syndrome de Raynaud ou encore une dysfonction érectile qui seront à l'origine de l'arrêt du traitement par bêta bloquant.

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) n'est pas une véritable contre-indication mais plutôt une précaution d'emploi. En revanche, l'asthme est une contre-indication (13).

- **Les Anti-aldostérone :**

Il s'agit de la **Spironolactone**, de l'**Eplerenone**. Leur action est également de bloquer le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Comme pour les autres classes, **on débute à faible dose puis on augmente** sous surveillance de la pression artérielle, de la fonction rénale ainsi que la kaliémie. Ici ce sont des diurétiques qui sont hyperkaliémisants. Cela contrebalance l'effet hypokaliémiant des diurétiques de l'anse avec lesquels ils sont fréquemment prescrits.

Dans les effets indésirables, il y a donc l'hyperkaliémie, l'hypotension artérielle symptomatique, l'insuffisance rénale aiguë. On note aussi l'existence d'une gynécomastie qui chez les hommes peut les amener à interrompre le traitement (13).

- **Les iSGLT2 :**

Dans les recommandations 2021 de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) concernant la prise en charge de l'IC aiguë et chronique, les **iSGLT2** – principalement la dapagliflozine et l'empagliflozine – **bénéficient d'une recommandation de classe I**. Ils sont indiqués chez les patients présentant une IC à FEVG réduite ( $FEVG \leq 40\%$ ) et des symptômes de classe NYHA II à IV, **en association au traitement médical optimisé incluant inhibiteurs du système rénine-angiotensine, bêta-bloquants et antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes** (13).

Cette recommandation s'appuie notamment sur les résultats des grands essais cliniques tels que **DAPA-HF** (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) pour la dapagliflozine, qui ont démontré de manière cohérente leur efficacité dans cette population (99).

Les recommandations précisent également que **la mise en place du traitement est possible quel que soit le statut diabétique du patient**. Elles détaillent par ailleurs le profil de tolérance, en rappelant que les iSGLT2 peuvent exposer à un risque accru d'infections génitales fongiques et entraîner une diminution transitoire et réversible du débit de filtration glomérulaire (DFG), un phénomène attendu qui ne doit pas conduire à interrompre le traitement de manière prématurée.

**L'étude DAPA-HF constitue l'un des essais cliniques les plus déterminants ayant conduit à l'intégration des iSGLT2 dans la prise en charge de l'IC à FEVG réduite.** En effet, en évaluant la dapagliflozine chez des patients IC symptomatiques, avec ou sans diabète, cet essai a largement contribué à redéfinir la place des iSGLT2 dans la stratégie thérapeutique (99).

Il s'agit d'un essai randomisé, multicentrique, en double aveugle, contrôlé par placebo, ayant inclus 4744 patients présentant une IC chronique avec une FEVG  $\leq 40\%$ , symptomatique (NYHA II à IV), et traitée selon les standards thérapeutiques recommandés. **L'un des aspects les plus novateurs de l'étude réside dans l'inclusion de patients indépendamment de leur statut diabétique**, permettant d'évaluer les effets cardiaques propres de la dapagliflozine. Les participants présentaient un DFG  $\geq 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> (99).

**Le critère d'évaluation principal** était un critère regroupant :

- **L'aggravation de l'IC** : hospitalisation ou recours urgent à un traitement IV,  
Ou
- **Le décès d'origine cardiovasculaire (99).**

**DAPA-HF a mis en évidence une réduction significative de 26% du critère d'évaluation sous dapagliflozine par rapport au placebo.** Les résultats montrent également une **diminution notable des hospitalisations pour IC**, ainsi qu'une **réduction du risque de décès cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues (99).**

Les effets bénéfiques apparaissent par ailleurs précocement après l'introduction du traitement.

Le profil de tolérance observé dans DAPA-HF s'est révélé globalement favorable sans augmentation significative des hypoglycémies chez les non-diabétiques, ni des événements liés à la déplétion volémique ou à des complications rénales sévères. Les effets indésirables les plus fréquents, attendus et généralement bénins, étaient notamment :

- Des infections génitales mycosiques,
- Une diminution transitoire du DFG, le plus souvent réversible.

**DAPA-HF a profondément influencé la prise en charge de l'IC à FEVG altérée, en démontrant que la dapagliflozine est un traitement cardioprotecteur agissant au-delà de ses propriétés hypoglycémiantes.**

Les résultats de cet essai ont directement contribué à **l'intégration des iSGLT2 comme cinquième pilier de la thérapie de l'IC à FEVG réduite**, aux côtés des IEC/SARTAN, des bêta-bloquants, des anti-aldostérones et des diurétiques de l'anse.

L'étude a ainsi été déterminante dans l'obtention de la recommandation de classe I dans les directives ESC 2021. **Ce qui souligne que les iSGLT2 doivent désormais être introduits dès que possible, et non comme recours tardif (99).**

Par ailleurs, les iSGLT2 peuvent avoir des propriétés diurétiques/natriurétiques modestes, pouvant ainsi aider à réduire la congestion, ce qui pourrait permettre potentiellement une diminution des doses de diurétiques de l'anse.

| Élément analysé                | Données clés                                                                                          |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Type d'étude                   | Essai randomisé, multicentrique, en double aveugle contrôlé par placebo                               |
| Nombre de participants         | 4744 patients                                                                                         |
| Population                     | IC à FEVG réduite : $FEVG \leq 40\%$ , NYHA II-IV, traitement standard optimisé, avec ou sans diabète |
| DFG minimal                    | $\geq 30$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup>                                                                  |
| Critère principal              | Aggravation de l'IC ou décès cardiovasculaire                                                         |
| Réduction du critère principal | Moins 26%                                                                                             |
| Hospitalisations pour IC       | Réduction significative sous dapagliflozine                                                           |
| Décès cardiovasculaires        | Réduction significative                                                                               |
| Mortalité totale               | Réduction significative                                                                               |
| Effets indépendants du diabète | Oui, bénéfices observés chez diabétiques et non diabétiques                                           |
| Tolérance                      | Bonne ; infections génitales fongiques et baisse transitoire du DFG principalement                    |
| Impact clinique                | Établissement des iSGLT2 comme 5 <sup>ème</sup> pilier de la thérapie de l'IC à FEVG altérée          |

Tableau III. Synthèse des données clés de l'étude DAPA-HF (99)

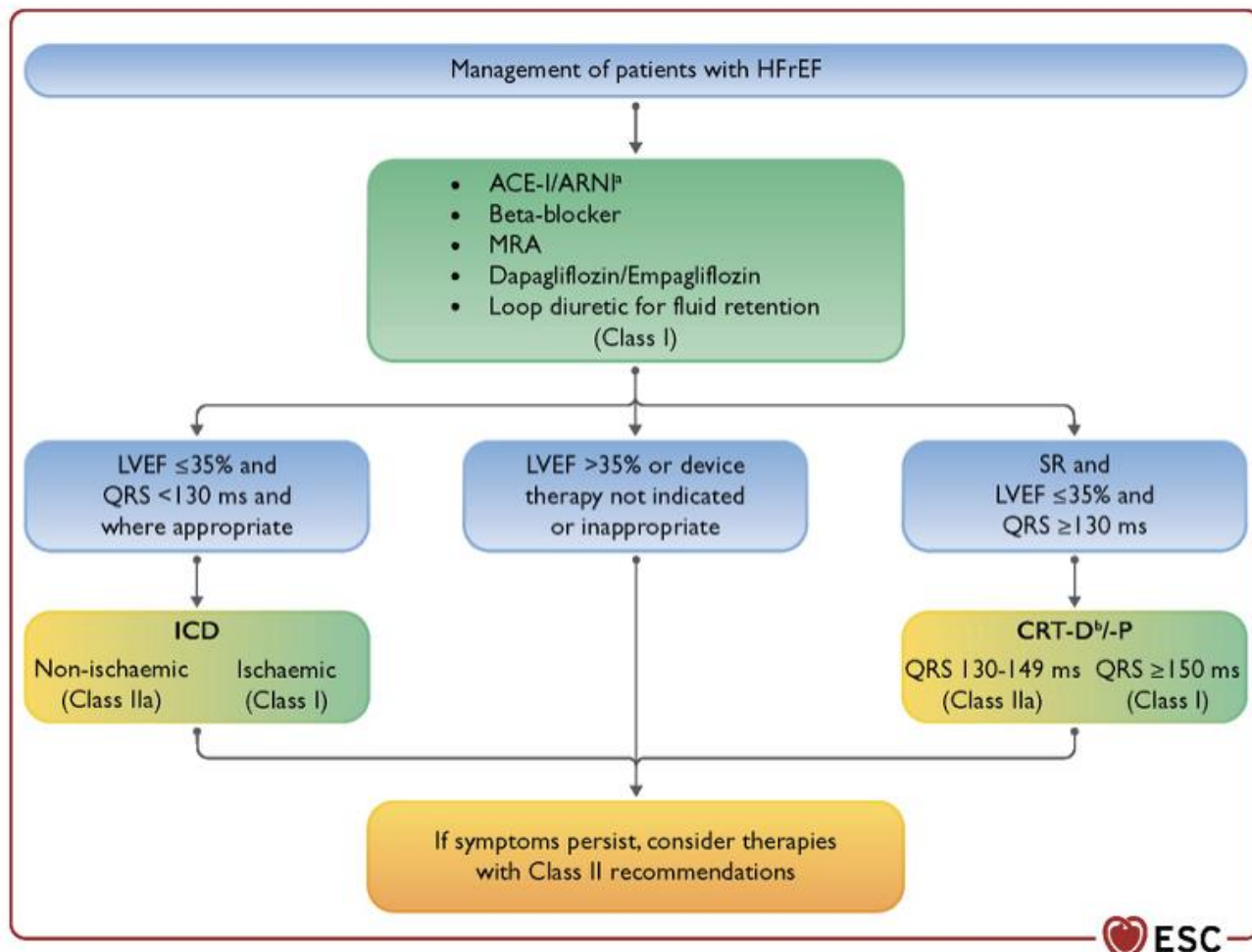


Figure 13. Prise en charge thérapeutique de l'IC à FEVG réduite, ESC 2021

En résumé, l'adoption des iSGLT2 dans les recommandations ESC 2021 pour l'IC à FEVG altérée, basée notamment sur les résultats robustes de l'étude DAPA-HF, **constitue un tournant majeur : ces médicaments sont désormais un pilier de la thérapie guidée**, avec des bénéfices clairs sur la morbi-mortalité, un profil de tolérance acceptable et une indication élargie aux patients non diabétiques. **Leur intégration transforme durablement la prise en charge de l'IC, améliorant les perspectives de survie et de qualité de vie pour de nombreux patients mais cela a également permis de stimuler d'autres essais, par exemple dans l'IC à FEVG préservée et moyennement altérée.**

## **2. L'évolution thérapeutique dans l'IC à FEVG préservée et à FEVG moyennement altérée**

### ***2.1. Les anciennes stratégies thérapeutiques***

#### **2.1.1 L'IC à FEVG préservée**

Dans les précédentes guidelines de l'ESC de 2021, **aucun traitement n'avait véritablement montré de bénéfice sur la mortalité**. Il était uniquement recommandé un **traitement symptomatique ainsi que la prise en charge des comorbidités (13)**.

Le traitement de référence de l'IC à FEVG préservée était donc **l'utilisation de diurétiques de l'anse dont l'objectif est de soulager les symptômes liés à la congestion**, tels que la dyspnée ou les œdèmes. Cependant cette classe thérapeutique n'a démontré aucun bénéfice sur la mortalité ni même les hospitalisations à long terme.

De plus, **la gestion stricte des comorbidités représentait un pilier central** de la prise en charge : la maîtrise de l'hypertension artérielle avec un contrôle tensionnel régulier, le traitement de la fibrillation atriale, l'optimisation de l'équilibre glycémique chez le patient diabétique, la prise en charge de l'obésité ou encore le dépistage du syndrome d'apnée du sommeil constituaient des éléments essentiels.

Pour ce qui est des **médicaments habituellement utilisés dans l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite**, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants ou les anti-aldostérones, **ils n'étaient pas recommandés de manière systématique dans l'IC à FEVG préservée**. Leur utilisation pouvait néanmoins être envisagée dans certaines situations particulières, notamment en présence d'une hypertension artérielle ou d'une fibrillation atriale, mais **leur bénéfice restait limité et les recommandations étaient prudentes**. Les données concernant les **iSGLT2** commençaient à émerger en 2021, mais ces molécules **n'avaient pas encore acquis une place dans les stratégies thérapeutiques** recommandées pour l'IC à FEVG préservée (13).

#### **2.1.2 L'IC à FEVG moyennement altérée**

Concernant l'IC à FEVG moyennement altérée, **les recommandations ESC 2021 considéraient cette catégorie comme intermédiaire entre l'IC à FEVG réduite et l'IC à FEVG préservée, avec un profil thérapeutique un peu plus proche de celui de l'IC à FEVG réduite**. Bien que le niveau de preuve fût plus faible dû à l'absence d'essais spécifiques, **les traitements habituellement utilisés dans l'IC à FEVG réduite pouvaient être envisagés** chez ces patients. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants ainsi que les anti-aldostérones pouvaient ainsi être utilisés **mais sans qu'un bénéfice net n'ait encore pu être démontré** de manière robuste.

Comme dans les autres formes d'IC, **les diurétiques conservaient une place importante pour le traitement de la congestion**. En effet, leur utilisation relevait d'une recommandation de classe I.

Enfin, les iSGLT2, tout comme pour l'IC à FEVG préservée, n'étaient pas encore intégrés dans les recommandations comme traitements fondamentaux (13).

## ***2.2. Les stratégies thérapeutiques actuelles :***

Pendant des années, les patients atteints d'IC à FEVG préservée ou modérément altérée ont dû composer avec un réel manque d'options thérapeutiques bien établies. En effet, aucun traitement n'avait démontré un impact net sur la morbi-mortalité dans ces populations, contrairement à l'IC à FEVG réduite. Comme vu précédemment, l'approche thérapeutique reposait sur la prise en charge des comorbidités (HTA, diabète, obésité...) et sur le contrôle des symptômes via les diurétiques.

**Depuis 2023, une véritable révolution thérapeutique est en cours, notamment grâce à l'arrivée des iSGLT2, désormais recommandés quel que soit le niveau de FEVG (100).**

### ***2.2.1. L'IC à FEVG préservée :***

Le traitement de base de l'IC à FEVG préservée **repose désormais sur les iSGLT2**. En effet, **ils sont recommandés en classe I, niveau de preuve A** chez ces patients, permettant ainsi de **réduire le risque d'hospitalisation pour IC ou de décès cardiovasculaire (100)**.

Ces bénéfices se sont appuyés sur les résultats de certains essais notamment **l'essai DELIVER**.

L'effet se manifeste indépendamment du fait que le patient soit diabétique ou non, ce qui montre donc que **les iSGLT2 sont bénéfiques quelle que soit la présence de diabète**.

**Les diurétiques gardent une place fondamentale** pour soulager la congestion et améliorer les symptômes ainsi que la tolérance à l'effort. En général, on utilise les diurétiques de l'anse et comme vu précédemment ils sont recommandés pour contrôler la rétention hydrosodée et soulager les symptômes congestifs (œdèmes, dyspnée, surcharge hydrique). Ils ne modifient pas nécessairement le pronostic à long terme, mais sont **essentiels pour améliorer le confort et la qualité de vie**. En pratique, leur usage est guidé par la clinique. On les ajuste selon les signes de surcharge (poids, œdèmes, congestion pulmonaire...) (100).

**Les traitements doivent être initiés le plus tôt possible**, après le diagnostic. En cas d'hospitalisation pour décompensation cardiaque, il est recommandé d'adopter dès la période post-hospitalisation puis en suivi rapproché une stratégie d'initiation rapide ainsi qu'une titration progressive des traitements. Cette approche a montré qu'elle diminuait la ré-hospitalisation ou la mortalité.

**Les autres classes (IEC/bêtabloquants/anti-aldostérone) sont optionnelles et individualisées**, selon les comorbidités, la tolérance, la pression artérielle, les symptômes...

Enfin une prise en charge globale, comprenant les **comorbidités, les facteurs de risque**, ainsi qu'un **suivi rapproché**, est la clé. Étant donné que la majorité des patients avec une IC à FEVG préservée ont des comorbidités (hypertension artérielle, maladie coronarienne, diabète, obésité, fibrillation atriale...) l'optimisation de prise en charge de ces comorbidités est essentielle. Cela peut donc impliquer un traitement étiologique ou symptomatique comme par exemple une anticoagulation en cas de FA. La gestion de ces comorbidités comprend donc un contrôle strict de l'hypertension, une prise en charge du diabète, un traitement de la FA, une optimisation de la fonction rénale, ainsi qu'une perte de poids et une réadaptation cardiaque (100). Cette prise en charge du patient insuffisant cardiaque à FEVG préservée est illustrée sur la figure 14.

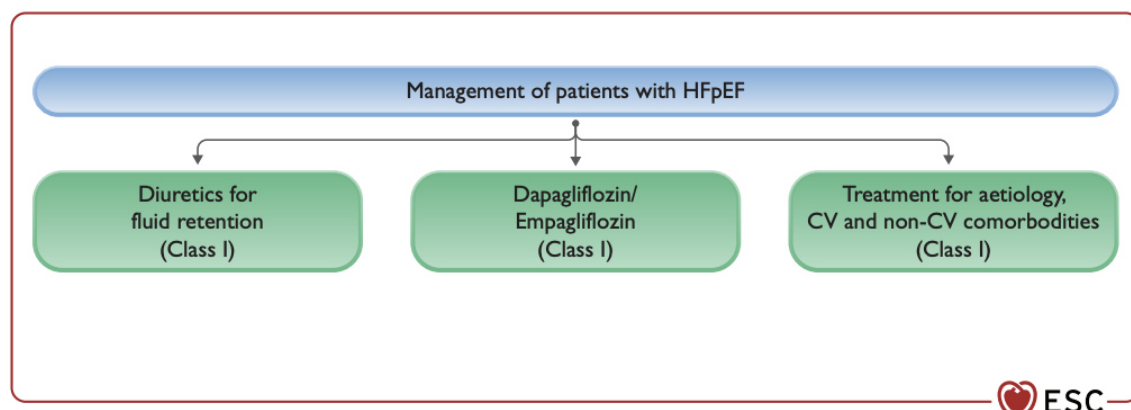


Figure 14. Prise en charge thérapeutique de l'IC À FEVG préservée, ESC 2023 (100)

Pour conclure, on peut dire que **la stratégie thérapeutique dans l'IC à FEVG préservée est passée d'une approche essentiellement symptomatique à une approche anticipative, globale et personnalisée, intégrant pour la première fois un traitement** capable de réduire les événements d'IC : les **iSGLT2**.

Les iSGLT2 et en particulier la dapagliflozine grâce à l'étude **DELIVER**, constituent aujourd'hui le pilier central de cette nouvelle stratégie, autour de laquelle s'organisent les autres interventions pharmacologiques et la gestion des comorbidités (101).

### **2.2.2. L'IC à FEVG modérément altérée :**

Comme pour l'IC à FEVG préservée, **l'ESC recommande désormais l'utilisation d'un iSGLT2 comme traitement de première ligne**. Cette recommandation s'appuie également sur les résultats de l'essai **DELIVER**.

Comme dans les autres formes d'IC, l'utilisation de diurétiques est également recommandée comme traitement symptomatique.

Enfin, comme vu précédemment, on retrouvera également la prise en charge globale avec optimisation des comorbidités, un suivi régulier, une titration rapide des traitements ainsi que l'éducation thérapeutique du patient.

Contrairement à l'IC à FEVG préservée, **d'autres traitements peuvent être envisagés pour certains patients atteints d'IC à FEVG modérément altérée**, selon les comorbidités, la tolérance, la pression artérielle, les symptômes... En effet selon les recommandations 2023 de l'ESC, les **bêtabloquants**, les **IEC**, les **anti-aldostérone**, ainsi que **l'Entresto** (Sacubitril/Valsartan) peuvent être **envisagés dans la prise en charge**, comme le montre la figure 15. C'est une **recommandation de classe II**. Ces traitements sont donc **moins systématiques que les iSGLT2**. Leur usage doit être personnalisé (100).

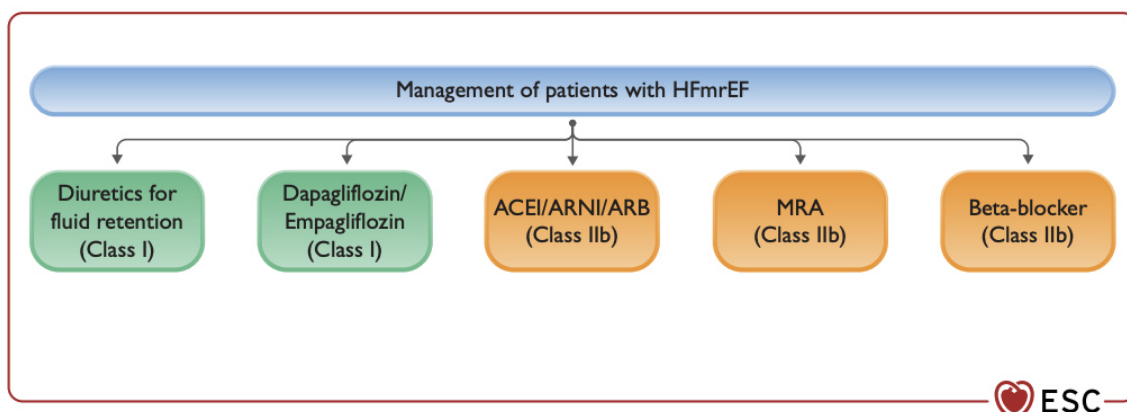


Figure 15. Prise en charge thérapeutique de l'IC à FEVG modérément altérée, ESC 2023 (100)

### 2.2.3. L'étude DELIVER :

**DELIVER** signifie « Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure »

Il s'agit d'un essai international, randomisé, en double aveugle, contre placebo, **portant sur des patients avec IC symptomatique et FEVG > 40%**. Cela concernait donc à la fois les formes modérément altérées et celles préservées.

Au total 6263 patients ont été inclus. 3131 patients ont reçu la dapagliflozine 10mg/jour et 3132 patients ont reçu un placebo, en plus du traitement usuel.

**Le critère principal** de cet essai était : « **détérioration d'IC (hospitalisation ou épisode urgent)** » ou « **décès cardiovasculaire** ».

Dans le groupe dapagliflozine, 512 patients, soit 16,4% ont présenté le critère primaire contre 610 soit 19,5% dans le groupe placebo. Cela correspond à une **réduction du risque d'environ 18%**.

L'effet bénéfique a été observé quelle que soit la FEVG, l'âge, le sexe, la présence ou non de diabète, ou l'usage concomitant de diurétiques ou bêta-bloquants.

**Les patients sous dapagliflozine ont eu un taux plus faible de nouvelle initiation de diurétiques de l'anse**, et les ajustements de doses ont été moins fréquents. Ce qui suggère que la dapagliflozine a contribué à stabiliser la surcharge volémique.

Enfin, un des avantages notables : **l'effet du traitement est apparu très rapidement** : une réduction significative des événements cliniques a été observée dès les deux premières semaines suivant le début du traitement.

**DELIVER apporte une preuve solide que la dapagliflozine améliore le pronostic chez les patients avec une IC à FEVG > 40%. Cela en fait un traitement de base recommandé.**

L'effet est indépendant de la présence de diabète, ce qui élargi l'utilisation des iSGLT2 au-delà des patients diabétiques.

La réduction des hospitalisations et des événements indésirables améliore non seulement la survie mais aussi la qualité de vie, prolonge l'intervalle entre les décompensations et peut contribuer à alléger la charge pesant sur le système de santé.

L'étude montre aussi qu'il est possible de réduire le recours aux diurétiques chez certains patients, ce qui peut diminuer les effets secondaires liés à la sur-diurèse ou aux variations volémiques.

Ainsi, l'émergence des iSGLT2 (notamment via la dapagliflozine) révolutionne profondément la stratégie thérapeutique de l'IC : **pour la première fois, une classe médicamenteuse démontre un bénéfice clinique significatif** (réduction des hospitalisations, ralentissement des aggravations, et diminution du risque cardiovasculaire) **quel que soit le niveau de FEVG. L'étude DELIVER constitue un tournant dans la prise en charge de l'IC à FEVG non réduite, confortant la généralisation des iSGLT2 à l'IC chronique symptomatique.** L'IC est désormais prise en charge non plus seulement quand la FEVG est basse mais sur l'ensemble du spectre. **Le Forxiga ainsi que d'autres iSGLT2 ouvrent la voie à une meilleure réduction de la morbidité, et potentiellement de la mortalité pour des populations longtemps démunies (101,102).**

En France, cette évolution a été concrétisée par l'extension du remboursement de Forxiga : désormais indiqué et remboursé chez les patients adultes atteints d'IC quel que soit la FEVG (103).

## **V.      ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE : ANALYSE DE L'ORDONNANCE ET MISE EN APPLICATION DES RECOMMANDATIONS**

### **1. Étude sur la place du Forxiga dans l'insuffisance cardiaque : Les nouvelles recommandations sont-elles mises en application ?**

Dans le cadre de cette étude, un **recueil de données** a été réalisé sur une **période de huit mois**, de **février à septembre 2024**, soit quelques mois après la publication des nouvelles recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC 2023) concernant l'utilisation des inhibiteurs de SGLT2 dans l'IC, indépendamment du statut diabétique. J'ai réalisé ce recueil au sein de l'officine dans laquelle je travaillais, à 30 km de **Rennes** (Montauban de Bretagne - Ille et Vilaine (35)). Ce recueil de données est représenté sur la figure 16.

#### ***1.1. Méthode :***

**L'objectif principal** était **d'évaluer la mise en pratique de ces recommandations au sein de la région rennaise**, en observant la fréquence de prescription de dapagliflozine mais également d'empagliflozine dans les différentes structures de soins.

L'étude a porté sur **100 patients** pris en charge pour IC (toutes fractions d'éjection confondues). Cet échantillon correspond à l'ensemble des patients suivis et traités pour IC dans l'officine où l'étude a été menée. Le choix de ce nombre s'explique donc par la population réellement accessible dans le cadre de l'exercice officinal.

Bien que cet effectif de 100 patients reste limité au regard de la prévalence globale de l'IC en France, il représente néanmoins un reflet de la prise en charge locale dans une zone géographique définie.

L'étude reflète ainsi la situation de patients insuffisants cardiaques suivis dans la région de Montauban de Bretagne (35), dans un périmètre d'environ 30 km autour de l'officine.

Les variables étudiées comprenaient :

- **La provenance de l'ordonnance** : le CHU Pontchaillou qui est le centre hospitalier universitaire de Rennes (établissement de référence où sont formés les internes), les centres hospitaliers périphériques, les cardiologues libéraux ainsi que les médecins généralistes,
- **La présence ou non de gliflozines (dapagliflozine - FORXIGA, empagliflozine - JARDIANCE)** dans la prescription,
- **La répartition selon le type de prescripteur,**
- **La proportion d'adhésion** aux recommandations.

Un test du Chi2 a ensuite été réalisé sur les résultats obtenus, afin de répondre à la question suivante : « Existe-t-il une association significative entre la provenance de l'ordonnance et la prescription de gliflozines chez les patients insuffisants cardiaques ? »

|     |        | PROVENANCE DE L'ORDONNANCE |                 |                       |                     | Prescription Forxiga |     |
|-----|--------|----------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------|----------------------|-----|
| NOM | Prénom | CH Pontchaillou            | CH Périphérique | Cardiologues de ville | Médecin généraliste | Oui                  | Non |
| AVR | GAE    |                            | X               |                       |                     |                      | X   |
| BAC | ROG    |                            |                 |                       | X                   |                      | X   |
| BAR | DOM    |                            |                 |                       | X                   |                      | X   |
| BAU | PIE    |                            |                 |                       | X                   |                      | X   |
| BEL | NIC    |                            |                 |                       | X                   |                      | X   |
| BER | MAR    |                            |                 |                       | X                   |                      | X   |
| BOB | JEAN   |                            |                 |                       | X                   | X                    |     |
| BOH | ANN    |                            |                 |                       | X                   |                      | X   |
| BOU | MAR    |                            |                 |                       | X                   |                      | X   |
| BUI | MAR    |                            |                 |                       | X                   |                      | X   |
| CAC | JEAN   |                            |                 |                       | X                   | X                    |     |
| CAR | MAR    |                            |                 |                       | X                   |                      | X   |
| CHO | SIM    |                            |                 |                       | X                   | X                    |     |
| COH | MAR    | X                          |                 |                       |                     | X                    |     |
| COL | GAB    |                            |                 |                       | X                   |                      | X   |
| COT | DAN    |                            |                 |                       | X                   | X                    |     |
| COT | YAN    |                            |                 |                       | X                   |                      | X   |
| COT | FRA    |                            |                 |                       | X                   |                      | X   |
| COU | HEN    |                            |                 |                       | X                   |                      | X   |
| DAL | BEA    | X                          |                 |                       |                     | X                    |     |
| DAN | PHI    |                            |                 |                       | X                   |                      | X   |

|     |     |   |   |   |   |   |   |
|-----|-----|---|---|---|---|---|---|
| DAV | MON |   |   |   | X |   | X |
| DEJ | AUR |   |   |   | X |   | X |
| DEL | GER |   |   |   | X |   | X |
| DEL | BER |   |   |   | X |   | X |
| DIN | MIC | X |   |   |   | X |   |
| DUH | PAT |   |   |   | X | X |   |
| DUV | MAR |   |   |   | X |   | X |
| DUV | ODI |   |   |   | X |   | X |
| ESC | MAR |   |   |   | X |   | X |
| FER | YAN |   |   | X |   | X |   |
| FLA | LIL |   |   |   | X | X |   |
| FRA | MIC | X |   |   |   | X |   |
| GAC | REN |   |   |   | X |   | X |
| GEL | SER |   |   |   | X |   | X |
| GEN | FLO |   | X |   |   |   | X |
| GER | GIL |   |   |   | X |   | X |
| GIL | MAR | X |   |   |   | X |   |
| GOL | MAR |   |   |   | X |   | X |
| GOU | ANN |   |   |   | X |   | X |
| GOU | ODE |   |   |   | X |   | X |
| GUE | THE |   |   |   | X |   | X |
| GUY | JOS |   |   |   | X | X |   |
| HAM | AND |   |   |   | X |   | X |
| HEA | GIL |   | X |   |   | X |   |
| HEA | LOI |   |   |   | X | X |   |
| HOA | EDI |   |   |   | X | X |   |
| HOU | MAR |   |   |   | X |   | X |
| HUB | MAR |   |   | X |   |   | X |
| HUE | MAR |   | X |   |   | X |   |

|      |     |   |   |   |   |   |   |
|------|-----|---|---|---|---|---|---|
| JAN  | BER |   |   |   | X | X |   |
| LAC  | DAN |   |   |   | X | X |   |
| LAI  | JEA | X |   |   |   |   | X |
| LE G | JAN |   |   |   | X | X |   |
| LEB  | ANN |   |   |   | X |   | X |
| LEB  | JEA |   |   |   | X |   | X |
| LEC  | MAR |   |   |   | X | X |   |
| LEC  | GAB |   |   |   | X | X |   |
| LEC  | ANN | X |   |   |   | X |   |
| LEF  | JOS |   |   |   | X |   | X |
| LEF  | ANN |   |   |   | X |   | X |
| LEG  | RAY |   |   |   | X |   | X |
| LEM  | MAT |   |   |   | X |   | X |
| LEM  | GAB |   |   |   | X | X |   |
| LEM  | LUC |   |   | X |   |   | X |
| LEN  | PAU |   |   |   | X |   | X |
| LER  | ANN | X |   |   |   |   | X |
| LES  | MAR |   |   |   | X |   | X |
| LOG  | ALA |   |   |   | X |   | X |
| MEU  | LAU |   | X |   |   |   | X |
| MIC  | CAT |   |   |   | X | X |   |
| MIL  | ALB |   |   |   | X |   | X |
| MON  | MAD |   |   |   | X |   | X |
| MOR  | MAR |   |   |   | X | X |   |
| MOR  | FER |   |   |   | X |   | X |
| MOR  | LOU |   |   |   | X |   | X |
| NEV  | MAR |   |   |   | X |   | X |
| NEV  | LEA |   |   |   | X |   | X |
| NIC  | MAR |   |   |   | X | X |   |

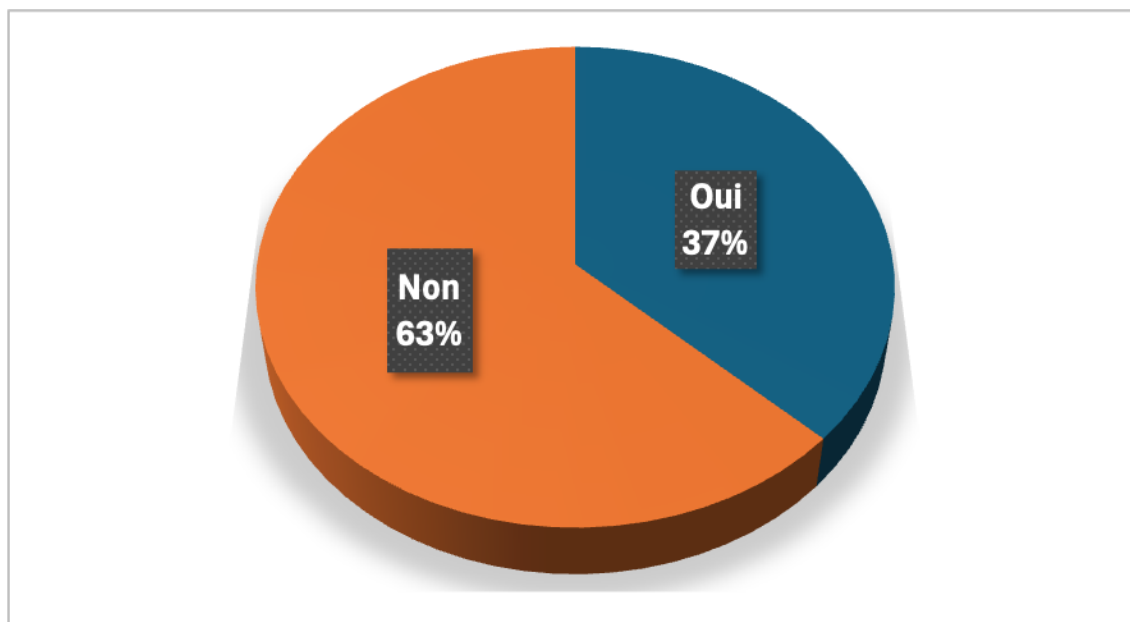
|     |     |   |   |   |   |   |   |
|-----|-----|---|---|---|---|---|---|
| NOE | PAT |   |   |   | X | X |   |
| OLL | GWE |   | X |   |   |   | X |
| OVE | ALA |   |   |   | X |   | X |
| PAG | CAT |   |   |   | X | X |   |
| PER | LOU |   |   |   | X |   | X |
| PES | BER |   |   |   | X | X |   |
| PIC | DEN |   |   |   | X |   | X |
| PIH | PAT |   | X |   |   | X |   |
| PLA | ROB | X |   |   |   | X |   |
| POI | ANN |   |   |   | X |   | X |
| ROB | GIL |   |   |   | X | X |   |
| ROB | GIL |   |   |   | X |   | X |
| ROS | MAR |   | X |   |   | X |   |
| ROS | LOU |   |   | X |   |   | X |
| ROU | JEA |   |   |   | X | X |   |
| ROU | ANG |   |   |   | X |   | X |
| ROU | MAR |   |   |   | X |   | X |
| ROU | LOU | X |   |   |   | X |   |
| THE | MAR |   |   |   | X |   | X |
| TIR | ANG |   |   |   | X |   | X |
| VAU | PHI |   |   |   | X | X |   |

Figure 16. Répartition des prescriptions de gliflozines selon l'origine de l'ordonnance (n=100)

## ***1.2.Résultats :***

### **Répartition globale des prescriptions :**

Conformément aux recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) publiées en 2023, **les gliflozines occupent désormais une place centrale dans la prise en charge thérapeutique de l'IC**. La figure 17 illustre la proportion de patients insuffisants cardiaques ayant bénéficié d'une prescription de dapagliflozine (Forxiga) dans notre échantillon.



*Figure 17.* Prescription de Forxiga chez des patients insuffisants cardiaques à Rennes et sa périphérie. Echantillon de 100 patients

Sur les **100 patients inclus** dans l'étude :

- **37 %** ont **reçu** une prescription de **Forxiga**
- **63 %** n'ont **pas été traités** par une gliflozine, malgré les recommandations en vigueur.

### **Répartition selon la provenance de l'ordonnance :**

Dans le but de préciser les modalités de prescription des gliflozines au sein de la population étudiée, la **provenance des ordonnances a été classée en fonction des différents types de prescripteurs** (CHU, Centres Hospitaliers périphériques, cardiologues de ville et médecins généralistes). Le tableau ci-dessous présente donc la répartition des prescriptions en fonction de cette origine, mais également **le taux de prescription de gliflozine pour 100 patients traités pour IC en fonction là aussi de la provenance de l'ordonnance**.

| Provenance de l'ordonnance | Nombre de patients | % du total | Taux de prescription de Gliflozine |
|----------------------------|--------------------|------------|------------------------------------|
| CHU Pontchaillou           | 10                 | 10 %       | 80%                                |
| CH périphériques           | 8                  | 8 %        | 50%                                |
| Cardiologues de ville      | 4                  | 4 %        | 25%                                |
| Médecins généralistes      | 78                 | 78 %       | 30,8%                              |

Cela met en évidence une **prédominance des médecins généralistes dans la prescription**. En effet, près de **huit ordonnances sur dix** émanent de la médecine générale.

La part des prescriptions issues du milieu hospitalier, qu'il s'agisse du CHU Pontchaillou ou des centres hospitaliers périphériques, reste plus limitée, bien qu'elle ne soit pas négligeable. L'ensemble de ces établissements représente un peu moins d'un cinquième des ordonnances.

Enfin, la proportion d'ordonnances provenant des cardiologues de ville apparaît faible.

Ce tableau montre également que la prescription de gliflozines dans la prise en charge de l'IC varie fortement selon l'origine de l'ordonnance.

**La proportion la plus élevée de prescription est observée au CHU de Pontchaillou**, où 80% des patients reçoivent la dapagliflozine.

Dans les centres hospitaliers périphériques, la prescription concerne environ la moitié des patients.

En revanche, **en ville, les taux de prescription sont nettement plus faibles**, aussi bien chez les cardiologues libéraux que chez les médecins généralistes, avec respectivement un quart et un tiers des patients traités par dapagliflozine.

Compte tenu des différences apparentes observées dans les taux de prescription de gliflozines selon l'origine des ordonnances, **la question se pose de savoir si ces variations traduisent une différence significative de taux de prescription de gliflozines entre les médecins généralistes et les prescripteurs hospitaliers** (CHU Pontchaillou + CH périphériques). Les cardiologues de ville représentant un effectif très faible ont été écartés de la comparaison.

Les résultats du test du Chi2 (**Chi2 calculé = 8,03 ; ddl = 1 ; Pvalue < 0,05**) montrent bien qu'il existe une **association statistiquement significative entre la provenance de l'ordonnance et la prescription de gliflozines**. En effet, la prescription de dapagliflozine varie significativement selon la provenance de l'ordonnance avec un taux de prescription plus élevé chez les prescripteurs hospitaliers que chez les médecins généralistes. Ceci étant illustré sur la figure 18.

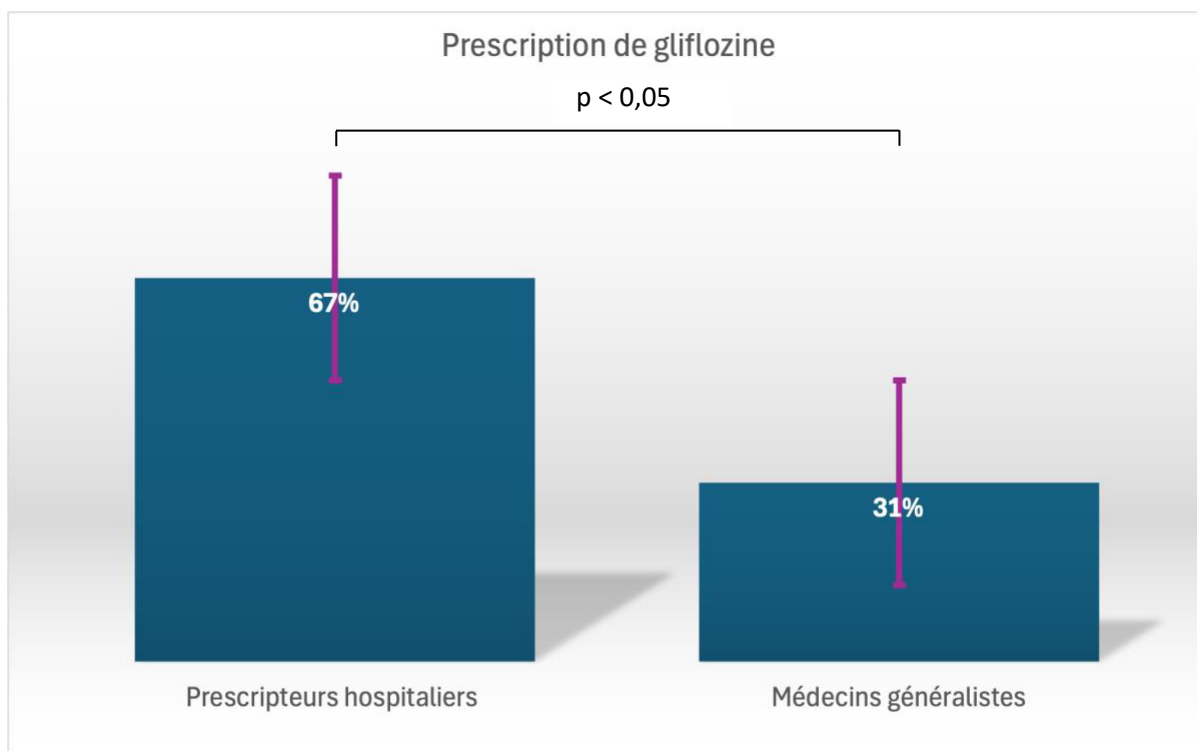


Figure 18. Comparaison des taux de prescription de gliflozine chez des patients insuffisants cardiaques : prescripteurs hospitaliers *versus* médecins généralistes. (Barres d'erreur = Erreur standard)

### 1.3.Discussion :

#### 1.3.1. Provenance de l'ordonnance :

Cette **forte proportion de prescriptions réalisées par les médecins généralistes** laisse supposer que, une fois le diagnostic posé et le traitement initié, le renouvellement, l'adaptation et notamment l'optimisation thérapeutique sont majoritairement assurés en médecine générale, probablement en raison d'une accessibilité plus importante. Cela souligne leur **rôle clé dans le suivi des patients ainsi que dans l'ajustement des traitements**.

La contribution plus restreinte du milieu hospitalier peut suggérer que **l'hôpital intervient principalement lors d'épisodes aigus**, de décompensations, ou dans des situations cliniques plus complexes nécessitant une expertise spécialisée.

Pour finir, la **faible proportion d'ordonnances provenant des cardiologues de ville** interpelle. Elle peut traduire un **accès limité à ces spécialistes**. Cela suppose également que les cardiologues initient, ajustent le traitement ponctuellement lors d'un suivi annuel par exemple mais que le renouvellement et donc la prescription régulière soient confiés aux médecins généralistes.

Dans l'ensemble, ces résultats montrent que l'organisation des soins s'appuie surtout sur la médecine générale, avec un travail en lien entre la ville et l'hôpital. Cela souligne l'importance d'une **bonne coordination entre les différents professionnels de santé** et la nécessité de s'assurer que les médecins généralistes disposent des outils et des formations nécessaires pour appliquer les recommandations thérapeutiques, tout en maintenant des échanges fluides avec les cardiologues et les structures hospitalières, notamment après les sorties d'hospitalisation.

### **1.3.2. Taux de prescription de gliflozine en fonction de la provenance de l'ordonnance :**

Ces résultats mettent en évidence **une disparité importante dans la mise en application des recommandations selon le niveau de spécialisation du prescripteur**. Les prescripteurs hospitaliers apparaissent les plus conformes aux recommandations ESC 2023, avec une intégration rapide des gliflozines dans la stratégie thérapeutique.

Ce constat suggère que les **centres hospitalo-universitaires** comme le CHU Pontchaillou, ont **intégré et mis en place plus rapidement les innovations thérapeutiques** dans leur pratique. Probablement grâce à la proximité avec les instances de formation et du fait qu'ils soient impliqués dans la recherche clinique. Il est probable que le CHU prenne en charge des patients plus sévères ou plus complexes, pour lesquels l'optimisation thérapeutique est prioritaire, ce qui favorise l'utilisation de traitements récents comme les iSGLT2.

Dans les **centres hospitaliers périphériques**, la **proportion intermédiaire** de prescription peut refléter une **appropriation progressive** des recommandations, avec peut-être des contraintes organisationnelles ou un accès moins systématique à l'expertise spécialisée. Elle suggère néanmoins que l'hôpital, même hors CHU, **reste un lieu clé** pour l'initiation de ce type de traitement, notamment lors d'hospitalisations pour décompensation ou de réévaluations thérapeutiques.

En revanche, **en ville, l'adoption demeure partielle**. Cette situation peut s'expliquer par plusieurs hypothèses. D'une part, il est possible que **l'initiation du traitement soit majoritairement hospitalière**, le rôle de la médecine de ville se concentrant davantage sur le suivi et le renouvellement des prescriptions existantes plutôt que sur l'introduction de nouvelles classes thérapeutiques. **On peut également supposer un manque de diffusion des recommandations vers la médecine de ville**, ainsi qu'un manque de formation.

D'autre part, les **praticiens de ville peuvent être plus prudents face à l'instauration d'un nouveau médicament**. En effet, lors de mon étude, j'ai eu le cas d'une patiente de 87 ans n'ayant pas de prescription d'iSGLT2 pour la prise en charge de son IC. Son cardiologue de ville le justifiait de part un âge avancé de la patiente et la volonté de ne pas perturber la patiente en lui introduisant un médicament supplémentaire. Dans ce contexte, **il est important de rappeler que les iSGLT2 ont une très bonne tolérance et donc très peu d'effets indésirables associés**. De plus, leur prise est facile puisqu'il s'agit d'un comprimé à prendre par voie orale, une fois par jour et ayant un impact plus que positif sur la qualité de vie du patient. **Puisque les iSGLT2 ont montré une diminution du risque d'hospitalisation pour IC ainsi qu'une diminution sur la mortalité cardiovasculaire.**

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que le Forxiga est principalement introduit dans un contexte hospitalier, en particulier au CHU, avant d'être éventuellement poursuivi en ville. Ce qui souligne la nécessité :

- D'un **renforcement de la formation continue** sur les inhibiteurs de SGLT2,
- D'une **meilleure diffusion des recommandations** vers les praticiens de premiers recours,
- D'un **accompagnement pour favoriser la prescription** en toute sécurité.

#### ***1.4.Limites et perspectives :***

Cette analyse présente **plusieurs limites** qu'il convient de prendre en compte dans l'interprétation des résultats.

Tout d'abord, **la provenance des ordonnances apparaît majoritairement issue des médecins généralistes**. Toutefois, cette donnée doit être nuancée car il est probable qu'une grande partie de ces prescriptions **corresponde à des renouvellements**. Ainsi, l'ordonnance analysée ne reflète pas nécessairement l'initiation du traitement. Il est possible que la prescription initiale ait été réalisée en milieu hospitalier ou par un cardiologue, puis poursuivie ensuite en médecine générale. **Ce point constitue une limite importante**, car il restreint la possibilité d'identifier précisément le prescripteur à l'origine de l'introduction du traitement.

Par ailleurs, certains effectifs sont particulièrement faibles dans certaines catégories de prescripteurs, notamment chez les cardiologues de ville, avec seulement quatre ordonnances recensées. **Cette taille d'échantillon réduite ne permet pas de tirer des conclusions solides ou représentatives de la réalité**, et expose à un risque de surinterprétation des résultats.

Enfin, **cette étude a été réalisée uniquement à Rennes et sa périphérie**. La généralisation des résultats à d'autres territoires reste donc incertaine. On peut notamment se demander si les mêmes tendances auraient été observées dans une autre ville, comme à Tours par exemple, où l'organisation des soins, l'accès aux spécialistes, ou encore les pratiques de prescription pourraient différer.

En termes de perspectives, **une étude incluant un effectif beaucoup plus important permettrait de confirmer ces tendances à plus grande échelle**. Il pourrait également être intéressant de comparer les taux de prescription de gliflozine entre différents types d'établissements dans différentes villes, notamment entre centres hospitaliers périphériques et centres hospitaliers universitaires, afin d'observer les tendances qui en résultent.

Ces résultats suggèrent que, bien que les recommandations ESC 2023 aient clairement établi la place du Forxiga dans la prise en charge de l'IC, leur application sur le terrain reste hétérogène. Dans ce contexte, **le pharmacien d'officine apparaît comme un acteur clé pour favoriser la mise en application des recommandations**. Par sa proximité avec les patients et les prescripteurs de ville, il peut contribuer à la bonne diffusion des bonnes pratiques et à la sécurisation des traitements.

## 2. Pharmacien d'officine : une interface privilégiée entre les patients et les autres professionnels de santé

Pour améliorer la prise en charge, **le pharmacien d'officine semble avoir un rôle central à jouer**, comme le montre le support d'information tiré de l'assurance maladie sur la figure 19. Proche des patients et des professionnels de santé de ville, il **peut transmettre des informations, aider les patients à mieux comprendre leurs traitements et veiller à la sécurité des médicaments**. C'est souvent le professionnel de santé **le plus accessible**.

Son rôle ne se limite pas à la délivrance du traitement : Il participe activement à **l'éducation thérapeutique**, il peut **favoriser la compréhension et l'adhésion aux nouvelles stratégies thérapeutiques**, tout en veillant à la **bonne observance du traitement**. Il participe également à la **surveillance de la tolérance** et à la **détection précoce d'éventuels effets indésirables**. Le pharmacien contribue à renforcer la sécurité et l'efficacité des traitements (3,104).



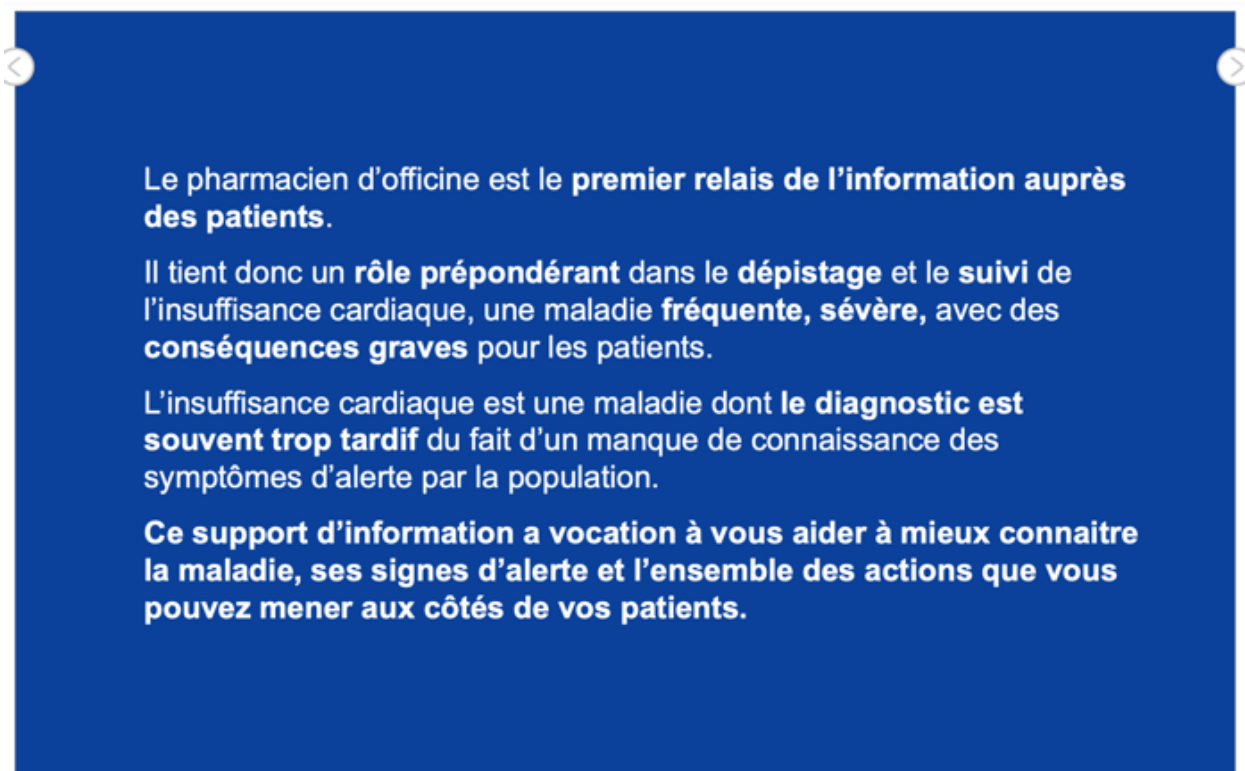


Figure 19. Support d'information à destination des pharmaciens, Assurance Maladie (104)

De ce fait, sa participation à la **formation continue et à la diffusion des données actualisées** sur les iSGLT2 constitue **un levier essentiel** pour harmoniser les pratiques entre l'hôpital et la ville.

Dans cette optique de diffusion des recommandations et afin d'accompagner les professionnels de santé dans leur mise en pratique, j'ai élaboré une **fiche récapitulative**, comme le montre la figure 20. Ce support synthétise les **évolutions majeures concernant l'utilisation des iSGLT2 dans la prise en charge de l'IC**, en s'appuyant sur les données issues des recommandations ESC 2023, **afin d'en faciliter l'application au quotidien**.

## Evolution des recommandations dans la prise en charge de l'Insuffisance Cardiaque (IC)

### IC à FEVG réduite : FEVG $\leq$ 40 %

- + Symptômes IC :
  - Dyspnée
  - Fatigue
- +/- Signes cliniques :
  - Turgescence jugulaire
  - Reflux hépatologies-jugulaire

#### Recommandations 2016 :

##### TRAITEMENT DE FOND

1) Reco classe I : Introduction **IEC +  $\beta$ bloquant** qsp poso max tolérée

2) Si tjs symptomatique et FEVG  $\leq$  35 % :  
Ajout **Anti aldostérone** qsp poso max

3) Si tjs symptomatique et FEVG  $\leq$  35 % :  

- Si FC > 70 bpm + rythme sinusal : Ajout **Ivabradine** (diminution de la FC)

en parallèle **TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE :**  
**Diurétiques de l'Anse** (Furosémide)

#### Recommandations 2021 :

##### TRAITEMENT DE FOND

1) Introduction de 4 classes thérapeutiques parmi les 5 recommandées en 1ère intention :  
**IEC/ARA II +  $\beta$ bloquant + Entresto + GLIFLOZINES (Forxiga) + Anti aldostérone** qsp poso max tolérée

en parallèle **TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE :**  
**Diurétiques de l'Anse** (Furosémide)

Sources : Recommandations ESC 2016, ESC 2021, ESC 2023

### IC à FEVG modérément altérée : 49% $\geq$ FEVG $\geq$ 41 %

- + Symptômes IC :
  - Dyspnée
  - Fatigue
- +/- Signes cliniques :
  - Turgescence jugulaire
  - Reflux hépato-jugulaire

#### Recommandations 2021 :

##### TRAITEMENT DE FOND

1) Reco classe I : **Diurétiques de l'Anse** pour diminuer signes congestifs

2) Reco classe IIB (peut être envisagé) :  

- **$\beta$ bloquants**
- **IEC/ARA II**
- **Anti aldostérone**
- **Entresto**

 → Absence d'essais spécifiques

#### Recommandations 2023 :

##### TRAITEMENT DE FOND + TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

1) Reco classe I : **Diurétique de l'Anse + GLIFLOZINES (Forxiga)**

2) Reco classe IIB :  

- IEC/ARA II
- Entresto
- $\beta$ bloquants
- Anti aldostérone

### IC à FEVG préservée : FEVG $\geq$ 50 %

- + Symptômes IC :
  - Dyspnée
  - Fatigue
- +/- Signes cliniques :
  - Turgescence jugulaire
  - Reflux hépatologies-jugulaire
- + Mise en évidence anomalies structurelles et/ou fonctionnelles = Paramètres écho + biologiques (NT pro BNP)

#### Recommandations 2021 :

**SEULEMENT TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE**  
**Diurétiques de l'Anse**

#### Recommandations 2023 :

##### TRAITEMENT DE FOND + TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

1) Reco classe I : **Diurétique de l'Anse + GLIFLOZINES (Forxiga)**

2) + Traitement des comorbidités cardiovasculaires et non cardiovasculaires (obésité, diabète, apnée du sommeil...)

#### Intérêt des GLIFLOZINES :

- Diminution du risque d'hospitalisation pour IC
- Diminution mortalité cardiovasculaire

Figure 20. Fiche à destination des professionnels de santé

Cette fiche a pour objectif principal de **rendre accessibles, de manière claire et visuelle, les évolutions majeures concernant la place des iSGLT2 selon la FEVG**. Elle met en parallèle les recommandations successives de 2016, 2021 et 2023, permettant ainsi d'appréhender l'évolution du traitement de fond de l'IC et la **montée en puissance des gliflozines dans la stratégie thérapeutique**.

Elle rappelle également les **bénéfices démontrés des iSGLT2**, notamment dans la **réduction du risque d'hospitalisation pour IC et de mortalité cardiovasculaire** : éléments clés justifiant leur intégration précoce dans le schéma thérapeutique.

En pratique, cette fiche constitue un **support d'aide à la décision** pour les médecins généralistes, cardiologues et pharmaciens d'officine. Elle vise à favoriser une approche homogène de la prise en charge entre l'hôpital et la ville, en facilitant la diffusion des données actualisées et la mise en œuvre concrète des recommandations.

Au-delà de la dimension informative, la réalisation et la diffusion de supports pédagogiques, tels que la fiche synthétique sur les iSGLT2 dans l'IC, illustrent pleinement le rôle du pharmacien d'officine comme acteur de santé publique et relais de formation continue.

Ainsi, **la valorisation du rôle du pharmacien dépasse la simple délivrance de médicaments : il s'inscrit comme un pilier fondamental dans la chaîne de soins**.

## VI. CONCLUSION - DISCUSSION

L'insuffisance cardiaque reste une **pathologie chronique fréquente**, associée à une morbi-mortalité élevée, malgré les avancées thérapeutiques réalisées ces dernières années. Historiquement, sa prise en charge reposait sur une distinction stricte selon la fraction d'éjection ventriculaire gauche, avec des traitements bien établis dans l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite, alors que les options thérapeutiques restaient limitées et essentiellement symptomatiques dans les formes à FEVG préservée.

L'arrivée des **inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2** a **profondément modifié cette prise en charge**. Le Forxiga, initialement développé comme antidiabétique, a démontré un bénéfice clinique significatif chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. En effet, les essais **DAPA-HF** et **DELIVER** ont mis en évidence une **réduction des hospitalisations** pour IC ainsi qu'une **diminution des épisodes d'aggravation de la maladie**, conduisant à **une évolution des recommandations** et des modalités de remboursement en France.

Aujourd'hui, le Forxiga s'impose comme un traitement de fond de l'insuffisance cardiaque, quelle que soit la fraction d'éjection.

On peut dire que l'évolution du Forxiga illustre l'une des plus belles réussites récentes de la pharmacologie cardiovasculaire. Initialement conçu comme antidiabétique, il est devenu un **traitement multi-organes**, associant bénéfices **cardiaques, rénaux et métaboliques**. Cette évolution illustre comment une innovation ciblée peut transformer en profondeur la prise en charge des maladies chroniques.

L'évolution rapide des stratégies thérapeutiques, notamment avec l'intégration des iSGLT2 dans la prise en charge de l'IC, souligne **l'importance du rôle du pharmacien d'officine**.

Sa position unique, à la fois de professionnel accessible et **d'acteur expert du médicament**, lui permet d'occuper une **place centrale** entre les recommandations scientifiques, les prescripteurs et les patients.

Pour consolider ce rôle, il est essentiel de développer les dispositifs de formation continue destinés aux pharmaciens, afin de garantir la mise à jour régulière de leurs connaissances sur les nouvelles thérapeutiques.

De plus, le développement d'outils pédagogiques adaptés, comme par exemple la fiche synthétique présentée ici, constitue un support précieux pour faciliter la diffusion des bonnes pratiques.

Par ailleurs, les politiques de santé devraient intégrer et valoriser davantage ce rôle dans les parcours de soins coordonnés, en favorisant une collaboration renforcée entre pharmaciens, médecins et autres professionnels de santé. **Ce travail en synergie est essentiel pour garantir une prise en charge cohérente, sécurisée et centrée sur le patient.**

Ainsi, **reconnaître et soutenir pleinement le rôle du pharmacien d'officine** dans la gestion des maladies chroniques comme l'insuffisance cardiaque représente un **enjeu majeur** pour améliorer la qualité des soins, réduire les hospitalisations évitables et accompagner efficacement les patients dans leur parcours thérapeutique.

## Annexe 1 : Orientation diagnostic devant une dyspnée (23)

|                       | OAP                                                                     | Embolie pulmonaire                                                                                                   | BPCO                                              | Asthme                                                         | Pneumopathie                                            | Pleurésie                                                                 | Pneumothorax                                                  |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Dyspnée               | Paroxystique<br>Souvent nocturne<br>Orthopnée<br>Brutale                | Polypnée<br>Brutale<br>Douleur basithoracique                                                                        | Toux<br>Expectoration                             | Bradypnée expiratoire                                          | Parfois brutale<br>Accompagnée d'une douleur thoracique | Souvent plus progressive<br>± Douleur thoracique (plus forte inspiration) | Aiguë<br>Douleur thoracique (plus forte inspiration)          |
| Antécédents, contexte | Maladie cardiovasculaire<br>Facteurs de risque cardiovasculaire         | Thrombose veineuse profonde<br>Immobilisation postopératoire, du <i>post-partum</i>                                  | Sujet tabagique ou exposé à des allergènes        | Sujet jeune<br>Antécédents allergiques                         | Syndrome infectieux fébrile                             | Fébrile                                                                   | Sujet longiligne<br>Jeune                                     |
| Examen physique       | Expectoration mousseuse<br>Râles crépitants fins                        | Recherche des signes d'insuffisance cardiaque droite<br>Souvent normal                                               | Râles sibilants à l'auscultation                  | Râles sibilants à l'auscultation<br>Baisse du <i>peak-flow</i> | Râles crépitants unilatéraux (foyer)                    | Abolition du murmure vésiculaire unilatéral<br>Matité déclive             | Silence auscultatoire d'un hémichamp pulmonaire<br>Tympanisme |
| Radio de thorax       | Cardiomégalie<br>Surcharge alvéolaire bilatérale                        | Normale<br>Hypoventilation<br>Surélévation d'une coupole                                                             | Distension thoracique                             | Distension thoracique                                          | Syndrome de condensation parenchymateuse pulmonaire     | Épanchement (voir p.135)<br>Ligne de Damoiseau                            | Hyperclarté périphérique<br>Poumon rétracté sur le hile       |
| ECG                   | Anormal :<br>anomalie de la repolarisation, de la conduction, du rythme | Signes de cœur pulmonaire aigu : tachycardie, bloc de branche droit, ischémie sous-épicaire antérieure (V1–V3), S1Q3 | Normal<br>Ou signes de cœur pulmonaire aigu rares | Normal<br>Ou signes de cœur pulmonaire aigu rares              | Normal<br>Ou signes de cœur pulmonaire aigu rares       | Normal<br>Ou signes de cœur pulmonaire aigu rares                         | Normal<br>Ou signes de cœur pulmonaire aigu rares             |
| Gazométrie artérielle | Effet shunt*                                                            | Effet shunt                                                                                                          | Hypoxémie, hypercapnie                            | Effet shunt                                                    | Effet shunt                                             | Effet shunt                                                               | Effet shunt                                                   |

\* Effet shunt : hypoxémie avec hypocapnie et alcalose ventilatoire à la gazométrie artérielle.

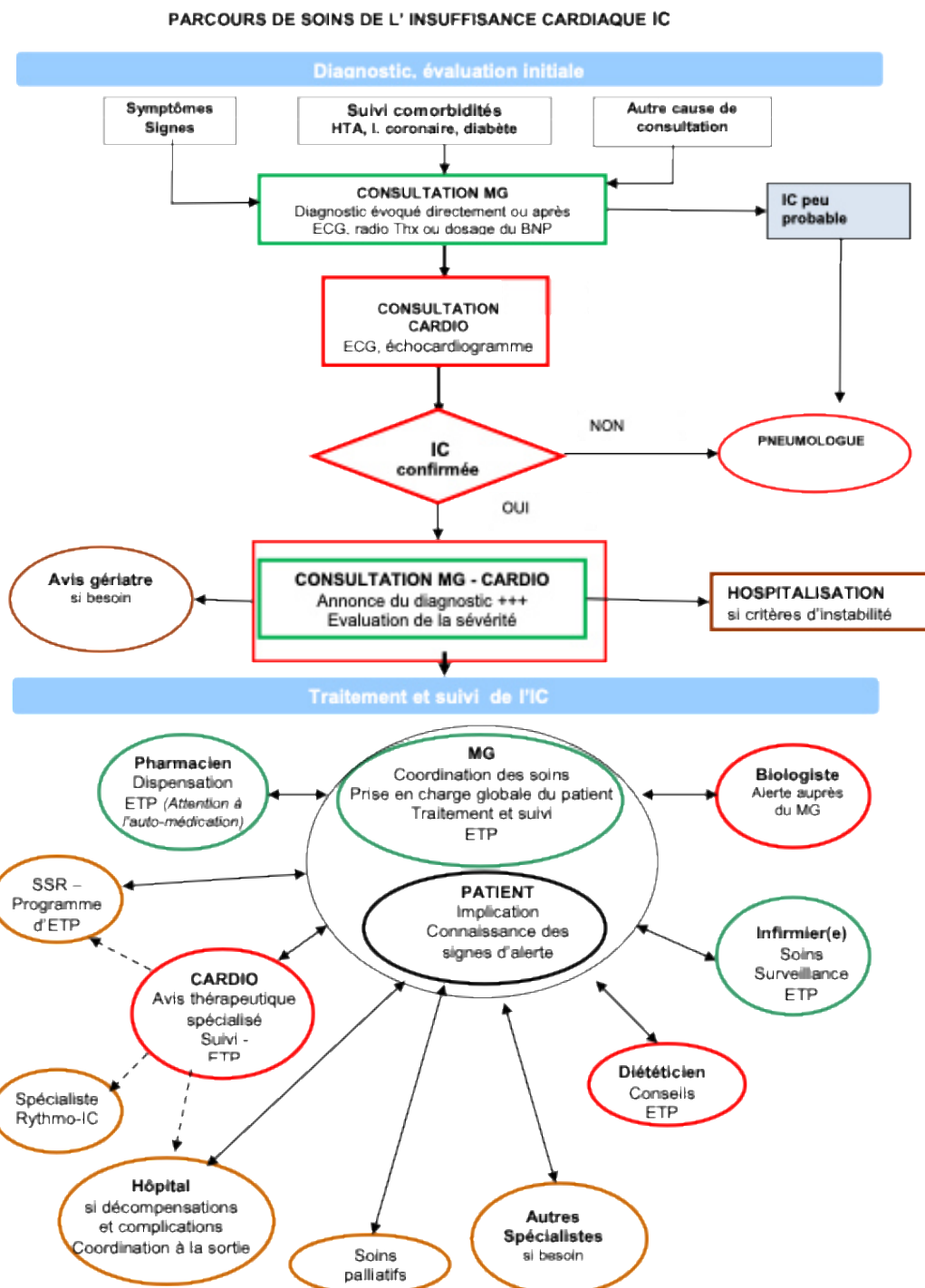
|                          | OAP                                                                                           | Embolie pulmonaire                                     | BPCO                                              | Asthme                             | Pneumopathie                       | Pleurésie                          | Pneumothorax                       |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Biologie                 | Troponine, BNP élevés                                                                         | Troponine parfois un peu élevée<br>BNP élevé (si CPA*) | BNP normal                                        | BNP normal                         | BNP normal                         | BNP normal                         | BNP normal                         |
| ETT                      | Élévation des pressions de remplissage ventriculaire gauche<br>Anomalie de la cinétique, FEVG | Recherche de signes de cœur pulmonaire aigu, HTAP      | Recherche de signes de cœur pulmonaire aigu, HTAP |                                    |                                    |                                    |                                    |
| ETO                      | Bilan étiologique (valvulopathie)                                                             | Non indiquée                                           | Non indiquée                                      | Non indiquée                       | Non indiquée                       | Non indiquée                       | Non indiquée                       |
| Angio-scanner pulmonaire | Non indiqué                                                                                   | Peut permettre le diagnostic positif                   | Permet de rechercher une étiologie                | Permet de rechercher une étiologie | Permet de rechercher une étiologie | Permet de rechercher une étiologie | Permet de rechercher une étiologie |
| Coronaro-graphie         | Recherche et traite une sténose coronaire responsable d'une ischémie                          | Non indiquée                                           | Non indiquée                                      | Non indiquée                       | Non indiquée                       | Non indiquée                       | Non indiquée                       |

\* CPA : cœur pulmonaire aigu

**Annexe 2 : Doses de médicaments chez les patients atteints d'IC (13)**

|                            | <b><u>DOSE INITIALE</u></b>        | <b><u>DOSE CIBLE</u></b>             |
|----------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>IEC</b>                 |                                    |                                      |
| Captopril                  | <i>6,25 mg trois fois par jour</i> | <i>50 mg trois fois par jour</i>     |
| Enalapril                  | <i>2,5mg deux fois par jour</i>    | <i>10 à 20 mg deux fois par jour</i> |
| Lisinopril                 | <i>2,5 à 5 mg par jour</i>         | <i>20 à 35 mg par jour</i>           |
| Ramipril                   | <i>2,5mg deux fois par jour</i>    | <i>5 mg deux fois par jour</i>       |
| Trandolapril               | <i>0,5 mg par jour</i>             | <i>4 mg par jour</i>                 |
| <b>ARNI</b>                |                                    |                                      |
| Sacubitril / valsartan     | <i>49/51 mg deux fois par jour</i> | <i>97/103 mg deux fois par jour</i>  |
| <b>Bêta-bloquants</b>      |                                    |                                      |
| Bisoprolol                 | <i>1,25 mg par jour</i>            | <i>10 mg par jour</i>                |
| Carvédilol                 | <i>3,125 mg deux fois par jour</i> | <i>25 mg deux fois par jour</i>      |
| Métoprolol                 | <i>12,5 à 25 mg par jour</i>       | <i>200 mg par jour</i>               |
| Nébivolol                  | <i>1,25 mg par jour</i>            | <i>10 mg par jour</i>                |
| <b>MRA</b>                 |                                    |                                      |
| Eplérénone                 | <i>25 mg par jour</i>              | <i>50 mg par jour</i>                |
| Spironolactone             | <i>25 mg par jour</i>              | <i>50 mg par jour</i>                |
| <b>Inhibiteur du SGLT2</b> |                                    |                                      |
| Dapagliflozine             | <i>10 mg par jour</i>              | <i>10 mg par jour</i>                |
| Empagliflozine             | <i>10 mg par jour</i>              | <i>10 mg par jour</i>                |
| <b>Autres agents</b>       |                                    |                                      |
| Candésartan                | <i>4 mg par jour</i>               | <i>32 mg par jour</i>                |
| Losartan                   | <i>50 mg par jour</i>              | <i>150 mg par jour</i>               |
| Valsartan                  | <i>40 mg deux fois par jour</i>    | <i>160 mg deux fois par jour</i>     |

### Annexe 3 : Parcours de soins de l'IC (105)



## VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. L'insuffisance cardiaque [Internet]. FFC. 2016 [cité 23 janv 2025]. Disponible sur: <https://fedecardio.org/je-m-informe/l-insuffisance-cardiaque/>
2. Santé publique France. Insuffisance cardiaque [Internet]. [cité 20 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/insuffisance-cardiaque>
3. Insuffisance cardiaque : un diagnostic précoce indispensable [Internet]. [cité 4 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/pharmacien/sante-prevention/pathologies/insuffisance-cardiaque/insuffisance-cardiaque-diagnostic-precoce-indispensable>
4. Delahaye F, de Gevigney G. Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque. *Ann Cardiol Angéiologie*. 1 févr 2001;50(1):6-11.
5. CHUV [Internet]. [cité 12 nov 2025]. Anatomie et physiologie. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/transplantation/cto-home/patients-et-familles/coeur/anatomie-et-physiologie>
6. Le fonctionnement du cœur [Internet]. FFC. 2016 [cité 9 nov 2025]. Disponible sur: <https://fedecardio.org/je-m-informe/le-fonctionnement-du-coeur/>
7. Gourgon R, Himbert D, Cohen-Solal A. Insuffisance cardiaque gauche définition et physiopathologie. *Réanimation Urgences*. 1 janv 1992;1(5, Part 2):819-24.
8. Chapitre 18 - Item 234 : Insuffisance cardiaque de l'adulte | Société Française de Cardiologie [Internet]. [cité 23 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.sfcadio.fr/page/chapitre-18-item-234-insuffisance-cardiaque-de-ladulte#generalites>
9. Attias D, Lellouche N. Chapitre 27, item 32 : Insuffisance cardiaque chronique de l'adulte (sauf traitement). In: *Cardiologie vasculaire, collège national des cardiologues français*. 8e édition. Vernazobres-Grego; 2018. p. 386-402.
10. L'insuffisance cardiaque - FFC [Internet]. [cité 4 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/je-m-informe/l-insuffisance-cardiaque/>
11. SFC. Chapitre 18 - Item 234 : Insuffisance cardiaque de l'adulte [Internet]. SFCARDIO. [cité 12 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.sfcadio.fr/publication/chapitre-18-item-234-insuffisance-cardiaque-de-ladulte/>
12. Hess O. Insuffisance cardiaque: définition, étiologies et classifications. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum* [Internet]. 26 nov 2003 [cité 4 févr 2025]; Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2003.05039>
13. 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: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. [cité 2 déc 2025]; Disponible sur: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
14. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 4 févr 2025]. Insuffisance cardiaque (IC) - Troubles cardiaques et vasculaires. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/insuffisance-cardiaque/insuffisance-cardiaque-ic>
15. Abassade P, Garçon P, Dupuy O. Physiologie cardiaque : principes généraux. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 mars 2025;19(2):126-36.
16. CHUV [Internet]. [cité 4 déc 2025]. Fonctionnement du cœur. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/cardiologie/car-home/patients-et-famille/fonctionnement-du-coeur>
17. Qu'est-ce que l'insuffisance cardiaque ? - BWGHF [Internet]. [cité 14 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.heartfailure.be/fr/quest-ce-que-linsuffisance-cardiaque-2/>

18. Le système cardiovasculaire [Internet]. FFC. 2016 [cité 12 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/je-m-informe/le-systeme-cardiovasculaire/>
19. cycle\_cardiaque\_pdf.pdf [Internet]. [cité 14 déc 2025]. Disponible sur: [https://doccorner22.weebly.com/uploads/1/3/4/1/134173290/cycle\\_cardiaque\\_pdf.pdf?utm\\_source=chatgpt.com](https://doccorner22.weebly.com/uploads/1/3/4/1/134173290/cycle_cardiaque_pdf.pdf?utm_source=chatgpt.com)
20. Chapitre 1 : Généralités.
21. Global [Internet]. 2022 [cité 14 déc 2025]. 19.3 : Cycle cardiaque. Disponible sur: [https://query.libretexts.org/Francais/Livre\\_%3A\\_Anatomie\\_et\\_physiologie\\_1e\\_\(OpenStax\)/Unit\\_4%3A\\_Fluides\\_et\\_transport/19%3A\\_Le\\_syst%C3%A8me\\_cardiovasculaire\\_-\\_Le\\_c%C5%93ur/19.03%3A\\_Cycle\\_cardiaque](https://query.libretexts.org/Francais/Livre_%3A_Anatomie_et_physiologie_1e_(OpenStax)/Unit_4%3A_Fluides_et_transport/19%3A_Le_syst%C3%A8me_cardiovasculaire_-_Le_c%C5%93ur/19.03%3A_Cycle_cardiaque)
22. Legallois D. L'insuffisance cardiaque, un syndrome hétérogène. Actual Pharm. 1 févr 2024;63(633):18-22.
23. Cours [Internet]. [cité 2 déc 2025]. Disponible sur: [https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2015/UNF3Smiroir/campus-numeriques/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio\\_1/site/html/2\\_2.html](https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2015/UNF3Smiroir/campus-numeriques/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_1/site/html/2_2.html)
24. La tension artérielle [Internet]. FFC. 2016 [cité 14 déc 2025]. Disponible sur: <https://fedecardio.org/je-m-informe/la-tension-arterielle/>
25. Peverill RE. Understanding preload and preload reserve within the conceptual framework of a limited range of possible left ventricular end-diastolic volumes. Adv Physiol Educ. sept 2020;44(3):414-22.
26. Scribd [Internet]. [cité 15 déc 2025]. Les Fondamentaux de La Pathologie Cardiovasculaire (Collège National Des Enseignants de Cardiologie) (Z-Library) | PDF | Aorte | Spécialités médicales. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/document/668192332/Les-Fondamentaux-de-La-Pathologie-Cardiovasculaire-College-National-Des-Enseignants-de-Cardiologie-Z-Library>
27. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 12 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=d%C3%A9bit%20cardiaque>
28. Themes UFO. 8: TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE | Medicine Key [Internet]. [cité 16 déc 2025]. Disponible sur: <https://clemedicine.com/8-traitement-de-linsuffisance-cardiaque/>
29. Ge Z, Li A, McNamara J, Dos Remedios C, Lal S. Pathogenesis and pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction: translation to human studies. Heart Fail Rev. sept 2019;24(5):743-58.
30. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. Nat Rev Cardiol. janv 2017;14(1):30-8.
31. Lewis GA, Schelbert EB, Williams SG, Cunnington C, Ahmed F, McDonagh TA, et al. Biological Phenotypes of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 24 oct 2017;70(17):2186-200.
32. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 18 déc 2025]. Insuffisance cardiaque - Troubles cardiovasculaires. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/insuffisance-cardiaque/insuffisance-cardiaque>
33. Florea VG, Cohn : JN. The Autonomic Nervous System and Heart Failure. Circ Res. 23 mai 2014;114(11):1815-26.
34. Insuffisance cardiaque et santé cardiovasculaire [Internet]. Fédération mondiale du cœur. [cité 15 déc 2025]. Disponible sur: <https://world-heart-federation.org/fr/what-we-do/heart-failure/>
35. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 16 déc 2025]. Insuffisance ventriculaire droite et cœur pulmonaire - Troubles cardiovasculaires. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/insuffisance-cardiaque/insuffisance-ventriculaire-droite-et-cœur-pulmonaire>

36. Berthelot E, Ennezat PV, Sitbon O. Comprendre le cœur droit défaillant. Arch Mal Coeur Vaiss - Prat. 1 janv 2016;2016(244):2-8.
37. admin. Insuffisance cardiaque : symptômes, causes et gestion [Internet]. La Revue du Praticien - DPC. 2024 [cité 15 déc 2025]. Disponible sur: <https://larevuedupraticien-dpc.fr/insuffisance-cardiaque-symptomes-causes-et-gestion/>
38. SFC. Chapitre 17 - Item 203 : Dyspnée aiguë et chronique [Internet]. SFCARDIO. [cité 18 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.sfcario.fr/publication/chapitre-17-item-203-dyspnee-aigue-et-chronique/>
39. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 18 déc 2025]. Les symptômes et évolution de l'insuffisance cardiaque. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/insuffisance-cardiaque-chronique/symptomes-evolution.html>
40. 234 - Insuffisance cardiaque - Partie 2- Symptomatologie - Examen clinique [Internet]. 2022 [cité 18 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=jF1Dx79aTME>
41. Peptides natriurétiques dans le diagnostic et le suivi de l'insuffisance cardiaque | La Revue du Praticien [Internet]. [cité 18 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/peptides-natriuretiques-dans-le-diagnostic-et-le-suivi-de-linsuffisance-cardiaque>
42. Delahaye\_insuffisance\_cardiaque.pdf [Internet]. [cité 18 déc 2025]. Disponible sur: [https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2018/01/Delahaye\\_insuffisance\\_cardiaque.pdf](https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2018/01/Delahaye_insuffisance_cardiaque.pdf)
43. E-cordiam [Internet]. [cité 18 déc 2025]. Disponible sur: <https://e-cordiam.fr/archives/19144>
44. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 18 déc 2025]. Recommandations Insuffisance cardiaque chronique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/insuffisance-cardiaque-chronique-1584.html>
45. FRON JB. RecoMédicales. 2021 [cité 18 déc 2025]. Insuffisance cardiaque chronique. Disponible sur: <https://recomedicales.fr/recommandations/insuffisance-cardiaque-chronique/>
46. ic\_dg.pdf [Internet]. [cité 18 déc 2025]. Disponible sur: [https://www.hug.ch/sites/interhug/files/atelier\\_mpr/ic\\_dg.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/atelier_mpr/ic_dg.pdf)
47. guide\_parcours\_de\_soins\_ic\_web.pdf [Internet]. [cité 18 déc 2025]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide\\_parcours\\_de\\_soins\\_ic\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_ic_web.pdf)
48. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 18 déc 2025]. Disponible sur: [https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2025/HS/2025\\_HS\\_4.html?utm\\_](https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2025/HS/2025_HS_4.html?utm_)
49. Delahaye F, Roth O, Aupetit JF, de Gevigney G. Epidémiologie et pronostic de l'insuffisance cardiaque. Arch Mal Coeur Vaiss. déc 2001;94(12):1393-403.
50. Insuffisance cardiaque [Internet]. [cité 16 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/insuffisance-cardiaque>
51. Bouhour JB. Insuffisance cardiaque. Epidémiologie – Perspectives d'avenir. Bull Académie Natl Médecine. 1 janv 2002;186(1):19-30.
52. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Diabetes mellitus — Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. U.S. Department of Health and Human Services; 2008. Disponible sur: <https://downloads.regulations.gov/FDA-2008-D-0118-0029/content.pdf>.
53. Block L. DAPA-HF : une histoire exceptionnelle.... 2019;
54. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). Eur J Heart Fail. mai 2019;21(5):665-75.

55. 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*. 24 janv 2019;380(4):347-57.
56. 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*. 21 nov 2019;381(21):1995-2008.
57. 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. *Eur Heart J*. 21 sept 2021;42(36):3599-726.
58. Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Desai AS, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. *Circ Heart Fail*. oct 2022;15(10):e010080.
59. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 4 févr 2020;75(4):422-34.
60. Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. *Kidney360*. 30 déc 2021;2(12):2027-37.
61. VIDAL [Internet]. [cité 20 déc 2025]. Dapagliflozine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dapagliflozine-24092.html>
62. Bauduceau B, Bordier L. La dapagliflozine (Forxiga® et Xigduo®). *Médecine Mal Métaboliques*. 1 déc 2020;14(8):744-53.
63. Patoulias D, Fragakis N, Rizzo M, Patoulias D, Fragakis N, Rizzo M. The Therapeutic Role of SGLT-2 Inhibitors in Acute Heart Failure: From Pathophysiologic Mechanisms to Clinical Evidence with Pooled Analysis of Relevant Studies across Safety and Efficacy Endpoints of Interest. *Life* [Internet]. 8 déc 2022 [cité 21 déc 2025];12(12). Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/12/2062>
64. Tanna MS, Goldberg LR. The pleiotropic cardiovascular effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Curr Opin Cardiol*. nov 2021;36(6):764.
65. Cinti F, Laborante R, Cappannoli L, Morciano C, Gugliandolo S, Pontecorvi A, et al. The effects of SGLT2i on cardiac metabolism in patients with HFpEF: Fact or fiction? *Cardiovasc Diabetol*. 14 mai 2025;24(1):208.
66. Filippatos TD, Lontos A, Papakitsou I, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors and cardioprotection: a matter of debate and multiple hypotheses. *Postgrad Med*. mars 2019;131(2):82-8.
67. Liu B, Wang Y, Zhang Y, Yan B. Mechanisms of Protective Effects of SGLT2 Inhibitors in Cardiovascular Disease and Renal Dysfunction. *Curr Top Med Chem*. 2019;19(20):1818-49.
68. Angoulvant PD. Les inhibiteurs de SGLT2 : focus sur les bénéfices cardio-rénaux [Internet]. *Diabète et Obésité*. 2023 [cité 20 déc 2025]. Disponible sur: <https://diabeteetobesite.fr/les-inhibiteurs-de-sgl2-focus-sur-les-benefices-cardio-renaux/>
69. Inhibiteurs de SGLT2 dans l'insuffisance cardiaque [Internet]. [cité 20 déc 2025]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-sgl2-dans-l-insuffisance-cardiaque>
70. Matsumura K, Sugiura T. Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiac function and cardiovascular outcome: a systematic review. *Cardiovasc Ultrasound*. 13 nov 2019;17(1):26.
71. Preda A, Montecucco F, Carbone F, Camici GG, Lüscher TF, Kraler S, et al. SGLT2 inhibitors: from glucose-lowering to cardiovascular benefits. *Cardiovasc Res*. 30 avr 2024;120(5):443-60.
72. Wang X, Wu N, Sun C, Jin D, Lu H. Effects of SGLT-2 inhibitors on adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr*. 31 mai 2023;15(1):113.

73. Jordan L, Gaita L, Timar R, Avram V, Sturza A, Timar B. The Renoprotective Mechanisms of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT2i)—A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 27 juin 2024;25(13):7057.
74. Vallon V. Renoprotective Effects of SGLT2 Inhibitors. *Heart Fail Clin.* oct 2022;18(4):539-49.
75. Mittal N, Sehray V, Mittal R, Singh S. Reno-protective potential of sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors: Summary evidence from clinical and real-world data. *Eur J Pharmacol.* 15 sept 2021;907:174320.
76. La L, Maione L. Effets cardio- et néphroprotecteurs des inhibiteurs du SGLT2. *Rev Médecine Interne.* 1 juin 2024;45(6):323-6.
77. Lee Y ho, Lim S, Davies MJ. Cardiometabolic and renal benefits of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors. *Nat Rev Endocrinol.* déc 2025;21(12):783-98.
78. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 21 déc 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/67456363/extrait#tab-rcp-et-notice>
79. Comprimés pelliculés Forxiga 5 mg - Résumé des caractéristiques du produit (RCP) - (emc) | 2865 [Internet]. [cité 21 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2865/smpc>
80. VIDAL [Internet]. 2024 [cité 21 déc 2025]. FORXIGA. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/forxiga-56733.html>
81. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 14 juill 2016;37(27):2129-200.
82. Minerva Website [Internet]. [cité 22 déc 2025]. Quels médicaments efficaces en cas d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée? Disponible sur: [https://minerva-ebp.be/FR/Article/2180?utm\\_](https://minerva-ebp.be/FR/Article/2180?utm_)
83. Résumé des ESC pour les paramédicaux [Internet]. [cité 22 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.paramed-cardiologie.fr/pages/publications/ressources-documentaires/l-insuffisance-cardiaque/nouvelle-recommandation-esc-2021-2.html>
84. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée: comment la prendre en charge? [Internet]. [cité 15 déc 2025]. Disponible sur: [https://www.cardio-online.fr/ressources-scientifiques/recommandations-cardio-vasculaires/2023/insuffisance-cardiaque-a-fraction-d-ejection-preservee-comment-la-prendre-en-charge?utm\\_](https://www.cardio-online.fr/ressources-scientifiques/recommandations-cardio-vasculaires/2023/insuffisance-cardiaque-a-fraction-d-ejection-preservee-comment-la-prendre-en-charge?utm_)
85. Nouvelles recommandations chez les patients insuffisants cardiaques [Internet]. [cité 18 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/ressources-scientifiques/recommandations-cardio-vasculaires/2023/nouvelles-recommandations-chez-les-patients-insuffisants-cardiaques>
86. Metra M, Tomasoni D, Adamo M, Amir O, Anker SD, Bayes-Genis A, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention and treatment of heart failure: A scientific statement of the HFA and the HFAI. *ESC Heart Fail* [Internet]. [cité 18 déc 2025];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ehf2.15408>
87. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.
88. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [cité 22 déc 2025]. Disponible sur: [https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045?utm\\_](https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045?utm_)
89. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J.* août 2007;154(2):260-6.
90. Paitraud D. VIDAL. 2025 [cité 22 déc 2025]. Régime hyposodé : l'Anses met en garde contre

les substituts à base de sels de potassium. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/31411-regime-hyposode-l-anse-met-en-garde-contre-les-substituts-a-base-de-sels-de-potassium.html>

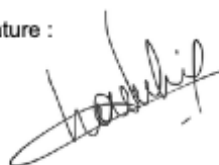
91. La restriction hydrosodée lors d'insuffisance cardiaque dans la balance | Journal de Cardiologie [Internet]. [cité 18 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.tvcjdc.be/fr/article/23604013/>
92. GHH\_Joanna. Heart Failure Friendly Guide [Internet]. Global Heart Hub. [cité 22 déc 2025]. Disponible sur: <https://globalhearthub.org/hf-patient-guide/>
93. Jaarsma T, Hill L, Bayes-Genis A, La Rocca HPB, Castiello T, Čelutkienė J, et al. Self-care of heart failure patients: practical management recommendations from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(1):157-74.
94. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [Internet]. [cité 22 déc 2025]. Disponible sur: [https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure?utm\\_](https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure?utm_)
95. J.J.C, J.G.F.C, A.L.C. Diuretic Treatment in Patients with Heart Failure: Current Evidence and Future Directions—Part II: Combination Therapy. *Curr Heart Fail Rep.* 1 avr 2024;21(2):115-30.
96. Diurétiques de l'anse [Internet]. [cité 23 déc 2025]. Disponible sur: [https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/diuretiques-de-l-anse?utm\\_](https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/diuretiques-de-l-anse?utm_)
97. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 23 déc 2025]. Médicaments de l'insuffisance cardiaque - Troubles cardiovasculaires. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/insuffisance-cardiaque/medicaments-de-l-insuffisance-cardiaque>
98. recommandations-insuffisance-cardiaque.pdf [Internet]. [cité 23 déc 2025]. Disponible sur: [https://www.sfcadio.fr/wp-content/uploads/2024/10/recommandations-insuffisance-cardiaque.pdf?utm\\_](https://www.sfcadio.fr/wp-content/uploads/2024/10/recommandations-insuffisance-cardiaque.pdf?utm_)
99. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail.* mai 2019;21(5):665-75.
100. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 1 oct 2023;44(37):3627-39.
101. delivertrial [Internet]. [cité 23 déc 2025]. About DELIVER. Disponible sur: <https://www.delivertrial.org/primary-results>
102. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, Boer RA de, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 21 sept 2022;387(12):1089-98.
103. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 23 déc 2025]. FORXIGA (dapagliflozine) - Insuffisance cardiaque chronique (FEVG). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3473435/en/forxiga-dapagliflozine-insuffisance-cardiaque-chronique-fevg](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3473435/en/forxiga-dapagliflozine-insuffisance-cardiaque-chronique-fevg)
104. insuffisance-cardiaque-support-information-pharmacien\_assurance-maladie.pdf.
105. parcours\_de\_soins\_ic.pdf [Internet]. [cité 18 déc 2025]. Disponible sur: [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/parcours\\_de\\_soins\\_ic.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/parcours_de_soins_ic.pdf)

**ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT**

Je, soussigné (e) CHAMBRIER Noémie déclare être pleinement conscient(e) 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 : 21200550

N° Thèse : 15

Nom et Prénom : CHAMBRIER Noémie

Sujet : **La dapagliflozine dans l'insuffisance cardiaque : place thérapeutique et application des recommandations d'utilisation**

Tours, le : 27/03/2026

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

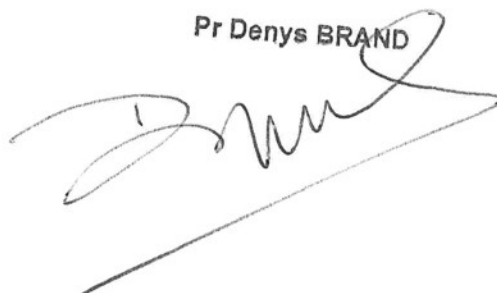
M. PASQUALIN Côme



**Vu et Transmis :  
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté  
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



TITRE DE LA THÈSE

**La dapagliflozine dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque : Place thérapeutique et application des recommandations d'utilisation**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'insuffisance cardiaque représente une pathologie chronique majeure, associée à une morbi-mortalité élevée malgré les avancées thérapeutiques. Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), et notamment la dapagliflozine (Forxiga®), ont récemment démontré un bénéfice clinique significatif, conduisant à une évolution des recommandations de prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

Cette thèse présente tout d'abord les bases physiopathologiques de l'insuffisance cardiaque, puis décrit les caractéristiques pharmacologiques, le mécanisme d'action et les bénéfices cliniques de la dapagliflozine. Elle propose ensuite une analyse comparative entre les anciennes recommandations de prise en charge de l'insuffisance cardiaque et les nouvelles recommandations, intégrant désormais les iSGLT2 comme piliers thérapeutiques.

Une étude a été menée auprès de 100 patients permettant d'évaluer l'application réelle de ces nouvelles recommandations en pratique. Enfin, ce travail souligne le rôle essentiel du pharmacien d'officine dans l'optimisation du traitement de l'insuffisance cardiaque, notamment à travers l'éducation thérapeutique, le suivi de l'observance et la collaboration interprofessionnelle, afin de favoriser une meilleure mise en œuvre des recommandations actuelles.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Insuffisance cardiaque - Inhibiteur du SGLT2 - Dapagliflozine - Forxiga - Fraction d'éjection - Actualisation des recommandations - Optimisation thérapeutique - Etude en vie réelle - Rôle du Pharmacien

JURY

PRÉSIDENT : Mme BOUDESOCQUE-DELAYE Leslie - Pharmacien - Professeur d'université - Faculté de pharmacie, Tours

MEMBRES : Mr PASQUALIN Côme - Pharmacien - Maître de conférence - Faculté de pharmacie, Tours

Mme SOUCHET Christèle - Pharmacien titulaire - Pharmacie de l'Îlot, Joué-lès-Tours

Mme BERNARD-DUCHARTRE Marie - Pharmacien adjoint - Pharmacie de l'Îlot, Joué-lès-Tours

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : LE 27 MARS 2026, FACULTÉ DE PHARMACIE DE TOURS