



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

Année 2018 N° 253

**TOLERANCE ET IMPACT FONCTIONNEL DE L'ANTAGONISTE DU
RECEPTEUR DE L'ANGIOTENSINE II ET DE LA NEPRILYSINE CHEZ LES
PATIENTS AVEC INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE CONGESTIVE
EN VIE REELLE ET ANALYSE DE L'INTRODUCTION EN AMBULATOIRE
VERSUS EN HOSPITALISATION APRES DECOMPENSATION.**

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 8 octobre 2018

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

Mehdi ALEYAN

Né le 04 Octobre 1990, à Lagny-sur-Marne (77)

Sous la direction du Professeur Nathan MEWTON

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président	Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
Directrice Générale des Services	Dominique MARCHAND
<u>Secteur Santé</u>	
UFR de Médecine Lyon Est	Doyen : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud- Charles Mérieux	Doyen : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT
<u>Secteur Sciences et Technologie</u>	
UFR de Sciences et Technologies	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T.	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
Observatoire de Lyon	Directrice : Isabelle DANIEL
Ecole Supérieure du Professorat Et de l'Education (ESPE)	Directeur : Alain MOUGNIOTTE

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2017/2018

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ovize	Michel	Physiologie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Moulin	Philippe	Nutrition

Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Ederly	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale

Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Bacchetta	Justine	Pédiatrie
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Crouzet	Sébastien	Urologie
Cucherat	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
David	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Di Rocco	Federico	Neurochirurgie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dubourg	Laurence	Physiologie
Ducray	François	Neurologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Fournieret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquín-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Lesurtel	Mickaël	Chirurgie générale
Levrero	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Million	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Poulet	Emmanuel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Ray-Coquard Rheims Richard Rimmele	Isabelle Sylvain Jean-Christophe Thomas	Cancérologie ; radiothérapie Neurologie Réanimation ; médecine d'urgence Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence Chirurgie digestive Physiologie Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie Néphrologie Physiologie Hématologie ; transfusion
Robert Rossetti Souquet Thaunat Thibault Wattel	Maud Yves Jean-Christophe Olivier Hélène Eric	

Professeur des Universités - Médecine Générale

Flori Lezilliart Moreau Zerbib	Marie Laurent Alain Yves
---	-----------------------------------

Professeurs associés de Médecine Générale

Lainé	Xavier
-------	--------

Professeurs émérites

Baulieux Beziat Chayvialle Cordier Daligand Droz Floret Gharib Gouillat Mauguière Michallet Neidhardt Petit Sindou Touraine Trepo Trouillas Viale	Jacques Jean-Luc Jean-Alain Jean-François Liliane Jean-Pierre Daniel Claude Christian François Mauricette Jean-Pierre Paul Marc Jean-Louis Christian Jacqueline Jean-Paul	Cardiologie Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie Médecine légale et droit de la santé Cancérologie ; radiothérapie Pédiatrie Physiologie Chirurgie digestive Neurologie Hématologie ; transfusion Anatomie Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence Neurochirurgie Néphrologie Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie Cytologie et histologie Réanimation ; médecine d'urgence
--	--	--

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier Chalabreysse Germain Jarraud	Pierre-Paul Lara Michèle Sophie	Cytologie et histologie Anatomie et cytologie pathologiques Physiologie Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Charrière	Sybil	Nutrition
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Roman	Sabine	Physiologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe

Bouchiat Sarabi	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Cour	Martin	Réanimation ; médecine d'urgence
Coutant	Frédéric	Immunologie
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Josset	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Menotti	Jean	Parasitologie et mycologie
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Pigache	Christophe
De Fréminville	Humbert

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Nathan Mewton, Directeur de thèse,

Tu m'as fait l'honneur d'encadrer ce travail de thèse et d'accepter d'être le président le jury. C'était un réel plaisir de travailler ensemble sur ce projet. Je te remercie pour l'énergie et la motivation que tu m'as accordées. Ta vision dynamique et ouverte de la cardiologie permet de voir les choses en plus grand et d'acquérir du recul.

A Monsieur le Professeur Éric Bonnefoy-Cudraz,

Je vous remercie pour votre enseignement durant mon passage dans votre service. Votre esprit claire, synthétique et scientifique de chaque situation m'a permis d'améliorer ma vision de chaque cas. Votre caractère bienveillant envers chaque interne permet à chacun de se lancer dans sa voie.

A Monsieur le Professeur François Delahaye,

Je vous remercie pour votre soutien tout au long de mon internat. Merci de m'avoir encouragé à la participation aux différents congrès de cardiologie ce qui m'a permis d'élargir mon champ de vision sur cette discipline.

A Monsieur le Docteur Laurent Sebbag,

Je te remercie d'avoir guidé mes premiers pas dans le monde de l'internat. Merci de m'avoir fait partager ta vision de l'insuffisance cardiaque et de m'avoir fait découvrir le monde de la transplantation cardiaque.

A Cyrille Bergerot,

Merci de m'avoir aidé dans le lancement de ce travail et dans son aboutissement.

A Joël Placide,

Merci d'avoir réalisé une superbe base de données sans laquelle ce travail n'était pas possible. Merci pour ta réactivité et ta disponibilité.

A Isabelle Tachon,

Merci pour m'avoir rendu accessible des dossiers de patients même s'il fallait parfois mener une réelle enquête.

A Véronique Morel,

Merci pour m'avoir offert un espace de travail au début de mon projet.

A ma famille :

Mes parents, merci pour votre soutien inconditionnel depuis le début. Vous avez tout fait pour mettre toutes les chances de mon cotés. Vous êtes à mes yeux un exemple à suivre.

Mon frère, pour sa motivation dans chacun de ses projets et pour tous ses chocolats suisses.

Ma sœur, pour son soutien et ses conseils quel que soit le sujet. La famille s'agrandit grâce à toi !

A Nicolas, pour nous apporter un peu d'influence grecque sur la famille.

A Constantin, « vroum vroum »

A ma promotion de cardiologie : nous avons su garder une excellente ambiance durant ces 4 ans, nous nous sommes entre-aidés, soutenus, nous avons ri ... J'espère sincèrement que cet esprit bienveillant persistera dans les années à suivre.

Antoine, pour ta bonne humeur, ton humour et tes futurs avis rythmo

Clothilde, d'avoir partagé les moments de stress de chaque choix de stage.

Christelle, parce que tu es cool et que toi aussi tu fais du hounous.

Hadrien, tu prouves que les marseillais peuvent bien s'entendre avec les parisiens !

Jean-Philippe, l'outsider de notre promo.

William, nous voilà co-chef !

Marc, de m'avoir fait rentrer en footing depuis Croix-Rousse.

Sixtine, parce que on est voisin !

A mes autres cointernes :

William, on peut être médecin et avoir un syndrome frontal

Robin, d'accord, on peut skier en novembre.

Jules, pour la collaboration Métropole-Martinique et pour la liberté capillaire.

Cécile, tu prouves que les PEC peuvent s'entendre avec les médecins militaires.

Karine, tout de même un an à bosser ensemble !

Anne, la médecin-poète.

Laura et Maylis, continuons notre tournée des diners.

Cléa, parce qu'on s'est quand même bien marré

Quentin, Delphine, Hélène, Simon, Walid, Antoine, Clara

Aux internes de l'internat du Vinatier : nous avons découvert l'internat et réaliser nos premiers pas sur Lyon ensemble.

Phillipe, Emeric, Maxime, Guillaume, Emilie, les deux Sarah, Louise, Astrid, Anita, Hermine, Bertrand, François

A tous mes assistants et médecins hospitaliers: merci pour votre patience et votre apprentissage M. le professeur Michel Ovize et Mme le professeur Hélène Thibault, vous m'offrez l'opportunité de poursuivre mon cursus dans un domaine qui m'épanouit. Je vous en remercie.

Pascale Boissonnat, merci de m'avoir guidé au tout début et même dans la suite. Tes conseils m'ont été précieux tout au long de mon internat.

Baptiste, j'aurai été ton interne et ton co-assistant

Michael qui en plus de m'avoir appris à travailler efficacement, m'a fait découvrir le squash.

Julie pour m'avoir appris garder le sourire malgré le rush.

L'équipe du 51 (Thomas, Cyril, Danka, Bénédicte) : pour m'avoir donné goût à la discipline des soins intensifs toujours dans une ambiance conviviale.

Julie qui m'a appris les bases de la pneumologie.

L'équipe de réanimation de Desgenettes, le passage dans votre service m'a permis de gagner en confiance. A quand des guides bio-dégradables ? Mention spéciale à Jean pour sa pédagogie et tout le reste.

M. Chuzeville, vous m'avez fait découvrir les bases de la discipline de la cardio-gériatrie, discipline encore trop peu exercée.

Charlotte, ton approche gériatrique m'a permis de prendre en charge les patients de façon plus globale.

L'équipe des explorations fonctionnelles cardiovasculaires : Yuni, Timothé, Martine, Sophie, Marion, Olga, votre rigueur m'a permis de progresser sur l'évaluation non invasive des patients. Merci à Sophie qui m'a formé à la VO2 et m'a permis de me lancer dans cette discipline.

A tous les médecins que j'ai croisés et qui m'ont partagés leur enseignement :

Virginie Carte Regal, Ana Roussoulière, Carine Mouly-Bertin, Brahim Harbaoui, Constance Berge, Alice Desforges, Guy Durand De Gevigney, Lisa Green, Gérard Finet, Anissa Bouali, Clara Decary, Kaveh, Julie Dementhon, Fadi Jamal, Oualid Zouaghi, Matéo Pozzi (merci de m'avoir laissé assister à ta première transplantation cardiaque), Pascale Nesme, Syvlie Ernesto, Elisabeth..

A tous mes amis :

De Lyon :

Adèle, Jean-Guillaume, Raguy, Toinou : l'équipe des chatons

Pierre-Marie, à nous la Martinique !

Rim pour tes histoires qui partent dans tous les sens.

Chloé, même si finalement nous n'avons jamais été colocataire

Aux colocataires du Donjon

A John

De la faculté de médecine de Créteil : nous avons su être sérieux dans nos études tout en gardant beaucoup de temps de divertissement

Anthony : bientôt 10 ans !

Colin, pour être l'autre Cristolien à être descendu à Lyon : quelle sera la prochaine ville ?

Jonathan à ce rythme on aura achevé le tour d'Europe dans quelques années

Jonathan, Magdy, Mathieu, Sacha, Aurélien, Khan, Louise, Elodie, Brahim, Louis, Victor, Vincent, Cécile, Aïcha, Philippe, Sandra...

Et les autres avec qui nous avons grandi ensemble :

Laurie, Tristan, Baptiste, Anthony, Antonin

Jérémy, l'éternel nomade

A Blandine

Merci pour ton soutien et pour les bouffées d'oxygènes que tu m'apportes. Jamais je n'aurai imaginé avoir une guide privée de la Lozère. J'aime ce qu'on vit et n'aspire qu'à continuer notre superbe aventure.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX	2
LISTE DES FIGURES	3
LISTE DES ABRÉVIATIONS	4
I. INTRODUCTION	5
1. GÉNÉRALITÉS SUR L'INSUFFISANCE CARDIAQUE	5
a. Un enjeu de santé publique	5
b. Définition de l'insuffisance cardiaque	5
c. Présentation clinique de l'insuffisance cardiaque	6
2. LE SYSTÈME NEURO-HORMONAL	8
a. But physiopathologique	8
b. Le système nerveux sympathique	8
c. Le système rénine-angiotensine-aldostérone et son blocage pharmacologique	9
d. La bradykinine	10
3. LE BNP	11
a. Le BNP comme biomarqueur	11
b. Le BNP comme cible thérapeutique	14
c. La résistance au BNP	14
4. THERAPEUTIQUES ACTUELLES ET FUTURES DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE	15
a. Les recommandations actuelles	16
5. L'INHIBITION PHARMACOLOGIQUE DE LA NÉPRILYSINE	19
a. Le rôle physiologique de la néprilysine	19
b. L'étude PARADIGM : description et principaux résultats	19
c. Limites de l'étude PARADIGM	21
d. Les études en vie réelle	22
II. ARTICLE SCIENTIFIQUE	24
III. CONCLUSION	42
BIBLIOGRAPHIE	43

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : définition de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée (HFpEF), FEVG intermédiaire (HFmrEF) et FEVG altérée (HFrEF), recommandations ESC 2016

Article scientifique

Tableau 1 : Caractéristiques principales de la population globale à l'inclusion

Tableau 2 : Proportion (%) de patients en fonction de la dose d'introduction du sacubitril/valsartan, à l'introduction et à 6 mois de suivi.

Tableau 3 : Comparaison des paramètres cliniques, biologiques et échocardiographiques à l'introduction et à 6 mois de suivi, sur la population globale.

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques, biologiques et échocardiographiques des patients à l'introduction du sacubitril/valsartan, selon le mode ambulatoire ou hospitalier.

Tableau 5 : Comparaison des paramètres cliniques, biologiques et échocardiographiques à l'introduction et à 6 mois de suivi, dans le groupe ambulatoire.

Tableau 6 : Comparaison des paramètres cliniques, biologiques et échocardiographiques à l'introduction et à 6 mois de suivi, dans le groupe hospitalisation.

Tableau 7 : Evénements à 6 mois dans le groupe ambulatoire et le groupe hospitalisation.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : affiche de prévention de l'insuffisance cardiaque pour le grand public, société française de cardiologie, 2017

Figure 2 : le système rénine angiotensine aldostérone

Figure 3 : la zone de stimulation de la synthèse de l'ANP et du BNP, adapté de "Singh JSS et Al, Heart. 2017"

Figure 4 : schéma du mécanisme d'action de l'ANP et du BNP, adapté de "Singh JSS et Al, Heart. 2017"

Figure 5 : algorithme des traitements de l'insuffisance cardiaque, ESC 2016

Figure 6 : représentation du mode d'action du Sacubitril/Valsartan sur le BNP et le SRAA

Article scientifique

Figure 1 : proportion de patients (%) selon le stade de la NYHA à l'introduction et à 6 mois de suivi.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANP : Atrial natriuretic peptide

ARA2 : Antagoniste de l'angiotensine 2

BNP : Brain natriuretic peptide

DAI : Défibrillateur automatique implantable

ESC : Société européenne de cardiologie

FA : Fibrillation atriale

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

IC : Insuffisance cardiaque

ICFEA : Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

NPR-A : Récepteur natriurétique de type A

NPR-B : Récepteur natriurétique de type B

NT-pro-BNP : N-terminal pro-B natriuretic peptide

NYHA : New York Heart Association

RAA : Rénine-angiotensine

I. INTRODUCTION

1. GÉNÉRALITÉS SUR L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

a. Un enjeu de santé publique

L'insuffisance cardiaque (IC) est aujourd'hui un problème de santé publique. Son incidence est en constante augmentation à l'échelle mondiale. Dans les pays développés, 2 à 3% de la population est atteinte d'insuffisance cardiaque^{1,2}. Plus de 10% de la population des plus de 70 ans sont porteurs de cette maladie. Le vieillissement de la population et le dépistage des maladies cardiovasculaires expliquent en partie cette augmentation de prévalence³. L'insuffisance cardiaque est la deuxième cause de mortalité dans les pays développés, derrière le cancer du poumon⁴. Du fait du nombre important de ré-hospitalisations pour des épisodes de décompensation cardiaque, cette pathologie a un coût économique important. Pour toutes ces raisons, la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique doit être améliorée.

b. Définition de l'insuffisance cardiaque

Depuis la publication des dernières recommandations de la société européenne de cardiologie en 2016, on distingue trois grands types d'insuffisance cardiaque : l'insuffisance cardiaque avec altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection intermédiaire. Schématiquement, dans le premier cas, le cœur a une force de contraction diminuée. Dans le deuxième cas le cœur a une capacité au remplissage altérée avec une force de contraction conservée. Enfin, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection intermédiaire est une distinction plus récente, située dans la zone intermédiaire entre les deux types d'insuffisance cardiaque précédente. Cette nouvelle catégorie d'IC a été créée dans le but de réaliser des études cliniques.

D'après les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC), on parle d'insuffisance cardiaque systolique lorsque la FEVG est inférieure à 40% et que le patient présente des symptômes d'insuffisance cardiaque⁵.

Type of HF		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF <40%	LVEF 40–49%	LVEF ≥50%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

Tableau 1 : définition de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée (HFpEF), FEVG modérée (HFmrEF) et FEVG altérée (HFrEF), recommandations ESC 2016.

BNP : brain natriuretic peptide ; HF : Insuffisance cardiaque ; HFmrEF : insuffisance cardiaque avec altération modérée de la FEVG ; HFpEF : insuffisance cardiaque avec FEVG préservée ; HFrEF : insuffisance cardiaque avec altération de la FEVG ; LAE : dilatation de l'oreillette gauche ; LVEF : fraction d'éjection ventriculaire gauche; LVH : hypertrophie ventriculaire gauche, NT-proBNP : N-terminal pro-B natriuretic peptide

^a Symptômes ne pouvant pas être présent au stade précoce de la maladie

^b BNP>35 pg/ml et/ou NT-proBNP>125 pg/ml

c. Présentation clinique de l'insuffisance cardiaque

Les principaux symptômes de l'insuffisance cardiaque sont la congestion clinique avec l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs et la prise rapide de poids, la dyspnée avec l'œdème pulmonaire et l'asthénie⁵. L'insuffisance cardiaque se complique dans des cas plus avancés de trouble du rythme cardiaque, d'embolie artérielle, d'hypoxie tissulaire sur bas débit cardiaque. Ces dernières complications sont souvent fatales.

L'insuffisance cardiaque étant une maladie peu connue du grand public, de récentes campagnes de prévention ont été débutées. Le but est de diagnostiquer au plus tôt cette pathologie pour en améliorer le pronostic.



PRENEZ VOTRE CŒUR EN MAIN !

4 SIGNES À SURVEILLER : EPOF



ESSOUFFLEMENT



PRISE DE POIDS



OEDÈMES



FATIGUE



**PARLEZ-EN À
VOTRE MÉDECIN !**



INFORMATIONS SUR WWW.SFCARDIO.FR

Figure 1 : affiche de prévention de l'insuffisance cardiaque pour le grand publique, société française de cardiologie, 2017

Les causes de l'apparition d'une insuffisance cardiaque chronique sont souvent multifactorielles. Dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (ICFEA), la principale cause d'insuffisance cardiaque est la coronaropathie (on parle alors de cardiopathie ischémique), puis la cardiopathie dilatée idiopathique⁶. Les pathologies des valves peuvent aussi donner une ICFEA si le diagnostic est réalisé tardivement.

2. LE SYSTÈME NEURO-HORMONAL

a. But physiopathologique

Le but principal du cœur est d'apporter un débit de sang aux différents organes du corps humain. Ce débit doit être adapté à la situation clinique (effort ou repos) et au besoin de l'organisme. La physiologie cardiaque est régulée par des **facteurs neurologiques et hormonaux**. Ils ont pour rôle de maintenir un apport d'oxygène suffisant aux différents organes du corps. Ils agissent par exemple sur la fréquence cardiaque, la vasodilatation artérielle, la réabsorption sodique au niveau rénal...

L'insuffisance cardiaque résulte d'une anomalie de la structure et/ou de la fonction cardiaque qui a pour conséquence un défaut d'apport en oxygène nécessaire au métabolisme des tissus⁵. Dans cette situation, les mécanismes de régulations neuro-hormonaux sont mis en jeu pour compenser la défaillance cardiaque. Dans l'insuffisance cardiaque chronique, ces systèmes de régulation deviennent néfastes pour le cœur et les myocytes.

b. Le système nerveux sympathique

Le système nerveux sympathique intervient dans ces mécanismes d'adaptation. Il augmente la fréquence cardiaque, élève la tension artérielle, augmente l'inotropisme (la contractilité) des cellules myocardiques. A terme, ces modifications de la physiologie cardiaque deviennent néfastes et fatiguent le cœur en augmentant la consommation d'énergie par le myocarde. Le système nerveux sympathique est activé par les

récepteurs alpha 1 Beta 1 et Beta 2 situés dans le cœur et le réseau artériel⁷. Les traitements bêtabloqueurs inhibent l'activation des récepteurs Beta et inhibent ainsi la réponse sympathique. Ces traitements diminuent de façon significative la mortalité des patients insuffisants cardiaques avec altération de la FEVG^{7,8}.

b. Le système rénine-angiotensine-aldostérone et son blocage pharmacologique

Un autre mécanisme d'adaptation est le **système rénine-angiotensine**. Il agit sur l'équilibre hémodynamique en modifiant la volémie ainsi que les résistances artérielles et myocytaires. En cas de développement d'une insuffisance cardiaque, le système rénine-angiotensine est activé de façon chronique. L'activation de ce système entraîne la transformation de l'angiotensine 1 en angiotensine 2 par l'intermédiaire de l'**enzyme de conversion**⁹. L'angiotensine 2 est responsable d'une vasoconstriction artérielle et augmente les résistances artérielles. En conséquence, le travail que doit exercer le cœur augmente avec cette augmentation de résistance. A long terme, l'activation du système rénine-angiotensine altère les performances de contraction et de remplissage du cœur. Enfin, l'angiotensine 2 agit sur les corticosurrénales qui sécrètent de l'**aldostérone**. Cette dernière hormone entraîne la réabsorption d'eau et de sel par le rein et augmente en conséquence la volémie. L'augmentation de la volémie augmente les pressions intra-cardiaques et favorise le remodelage myocardique, délétère au long cours sur la fonction cardiaque⁹⁻¹¹.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont un pilier fondamental du traitement pharmacologique utilisé dans l'insuffisance cardiaque. Les IEC bloquent la transformation de l'angiotensine 1 en angiotensine 2. En conséquence de cette inhibition, le phénomène de vasoconstriction artérielle induit par l'angiotensine 2 est diminué. En somme, les IEC diminuent la tension artérielle et la réabsorption hydrosodée induite par la sécrétion d'aldostérone, elle-même inhibée. Les IEC protègent donc le myocarde en prévenant l'altération de la contraction et du remplissage du cœur. Cette classe thérapeutique diminue significativement la mortalité des patients insuffisants cardiaques avec altération de la FEVG⁹⁻¹¹.

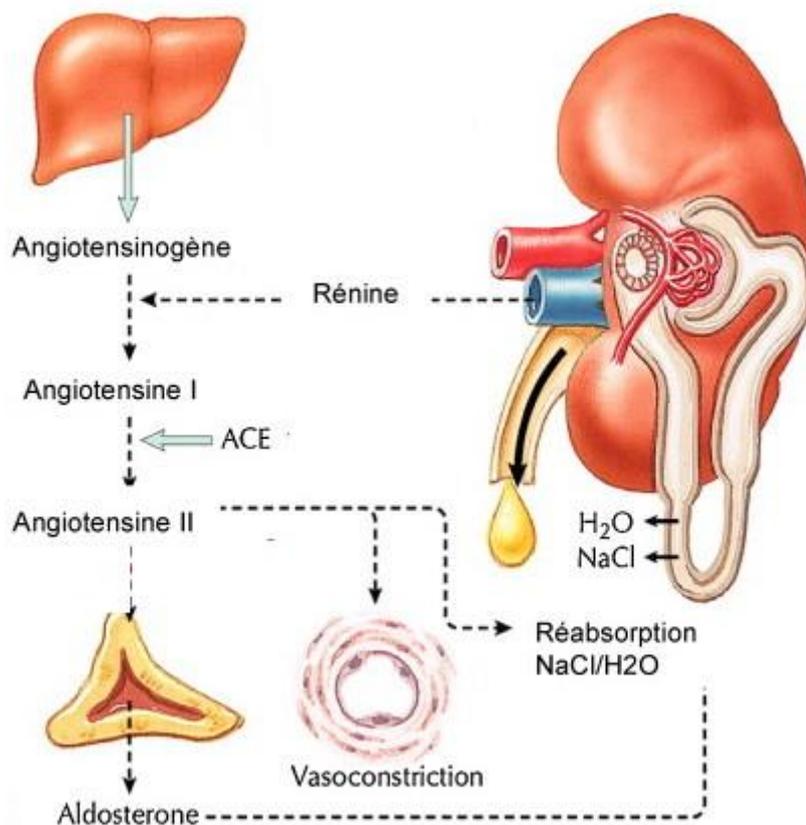


Figure 2 : le système rénine angiotensine aldostérone

ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine

d. La bradykinine

La bradykinine est une protéine ayant des effets tissulaires locaux de vasodilatation. Sa synthèse augmente en cas de stress cardiaque, comme par exemple lors d'un exercice physique. La bradykinine est dégradée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Une concentration trop importante de bradykinine peut être néfaste pour l'organisme en entraînant une vasodilatation accrue et une hyper-perméabilité des capillaires sanguins¹². Par exemple, suite à l'élévation de la concentration de bradykinine, certains patients peuvent présenter un angio-oedème potentiellement mortel s'il s'agit d'un œdème laryngé^{12,13}. Un autre effet secondaire de la bradykinine est l'apparition d'une toux sèche, secondaire à la bronchoconstriction.

Les IEC ont aussi un effet sur la concentration de bradykinine. Celle-ci augmente suite à l'administration d'un traitement par IEC puisque leur dégradation est inhibée¹². Il y a

donc un effet potentialisateur des IEC sur la cardioprotection en inhibant le système rénine-angiotensine et en augmentant la concentration de bradykinine. Le risque d'effets secondaires du à la bradykinine est cependant accentué chez les patients traités par IEC, avec l'apparition de toux ou plus grave, d'un angio-oedème^{9,10,12,13}.

Les antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA2) sont une autre classe thérapeutique utilisée dans l'insuffisance cardiaque chronique, en alternative aux IEC. Ils bloquent l'effet de l'angiotensine 2 en ayant une action antagoniste de leur récepteurs¹¹. Ils n'ont pas d'effet sur la concentration de bradykinine. En somme, leurs effets pharmacologiques sont identiques à ceux des IEC en dehors de l'augmentation de la concentration de bradykinine. En conséquence, les effets secondaires à type de toux ou d'angio-oedème chez les patients sous ARA2 sont diminués^{12,13}.

3. LE BNP

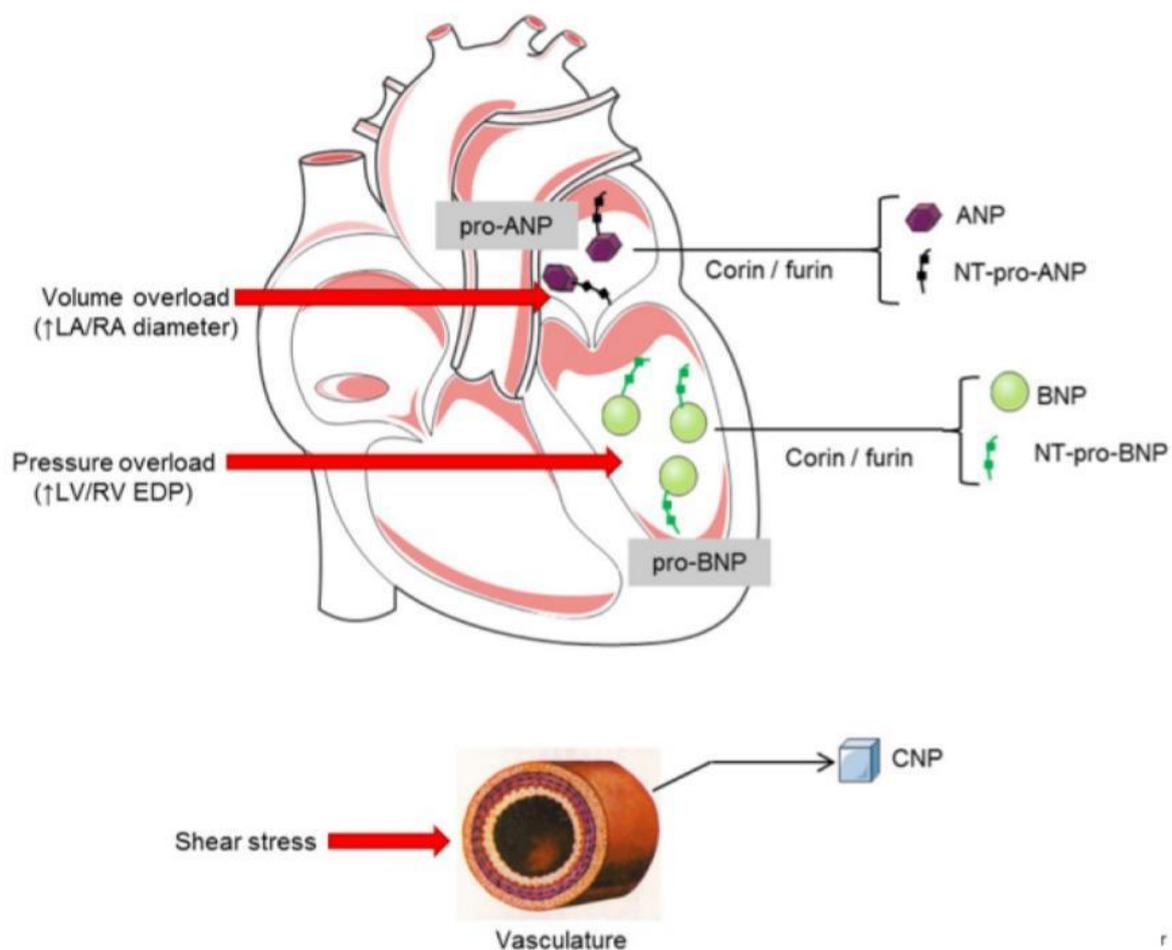
a. Le BNP comme biomarqueur

En cas d'insuffisance cardiaque, les cellules myocardiques s'étirent en conséquence de l'augmentation de pression intra-cardiaque. **Le Brain Natriuretic Peptide (BNP)** est une hormone synthétisée par le cœur suite à l'étirement des myocytes. Cette hormone a un effet diurétique et de vasodilatation. Elle inhibe l'activation du système rénine-angiotensine ainsi que la sécrétion d'aldostérone. En somme, cette hormone protège le cœur en cas d'insuffisance cardiaque¹⁴.

Historiquement elle a été nommée BNP pour Brain Natriuretic Peptide car elle est synthétisée par le cerveau. Cette hormone fait partie de la famille des endopeptidases neutres tout comme l'Atrial Natriuretic Peptide (ANP). Le BNP n'est pas présent de façon native dans l'organisme. Il est la conséquence du clivage du préproBNP en pro-BNP, lui-même clivé en NT-pro-BNP (N-terminal pro BNP) qui est une forme inactive,

et en BNP. Il existe une troisième endopeptidase neutre, le CNP mais sa concentration plasmatique est très faible¹⁴⁻¹⁶.

La concentration sérique de BNP et d'ANP augmente significativement lorsque apparaît une distension ventriculaire et auriculaire cardiaque, notamment en cas de poussée d'insuffisance cardiaque. Il faut préciser qu'avant d'être actives, l'ANP et le BNP sont respectivement sous formes inactives de pro-ANP et pro-BNP, transformés secondairement en ANP et BNP par une enzyme, la Corin^{16,17}.



LA : oreillette gauche ; RA : oreillette droite ; LV : ventricule gauche ; RV : ventricule droit ; EDP : pression télédiastolique

Figure 3 : la zone de stimulation de la synthèse de l'ANP et du BNP, adapté de "Singh JSS et Al, Heart. 2017"

L'ANP et le BNP exercent leur action physiologique via les récepteurs NP de type A (NPR-A) et les récepteurs NP de type (NPR-B). Ces deux récepteurs sont couplés à la Guanylyl Cyclase, qui s'active lorsque les endopeptidases neutres se fixent à leur récepteur. Une fois cette dernière protéine activée, la concentration de Guanosine Monophosphate Cyclique intra-cellulaire augmente.

Finalement, l'augmentation du taux de cGMP aboutit par différents médiateurs à une vasodilatation, une augmentation de la diurèse et de la natriurèse, une inhibition du système rénine angiotensine (RAA), une réduction de l'activation du système sympathique. Il a été décrit aussi un effet anti-prolifératif et anti-hypertrophique sur le tissu myocardique¹⁵. En somme, le BNP et l'ANP par l'intermédiaire du cGMP ont une action cardioprotectrice¹⁶⁻¹⁸. En pratique courante, le BNP est utilisé comme un biomarqueur de l'insuffisance cardiaque, à visé pronostique et de suivi.

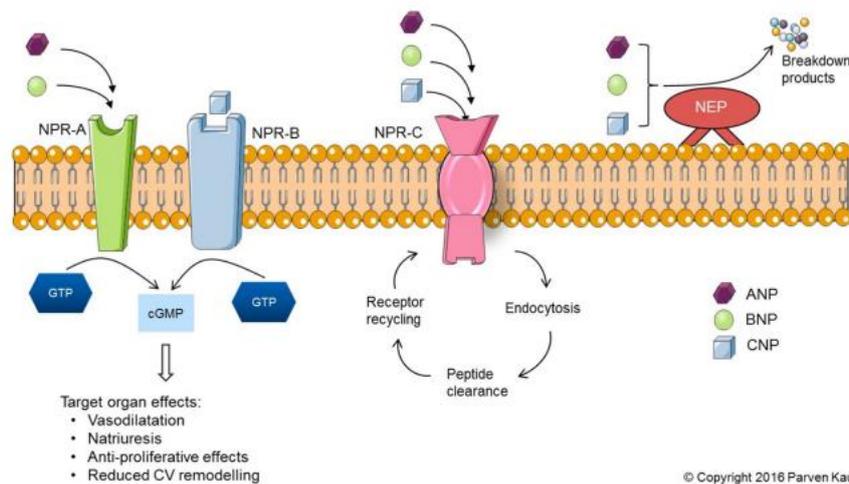


Figure 2 The mechanism of action and the pathways of metabolism of ANP, BNP and CNP. ANP, atrial natriuretic peptide; BNP, B-type peptide; cGMP, cyclic guanosine monophosphate; CNP, C-type peptide; CV, cardiovascular; GTP, guanosine triphosphate; NEP, neprilysin; NPR, natriuretic peptide receptor.

Singh JSS, et al. *Heart* 2017;0:1. doi:10.1136/heartjnl-2017-311295

5

Figure 4 : schéma du mécanisme d'action de l'ANP et du BNP, adapté de "Singh JSS et Al, Heart. 2017"

ANP : atrial natriuretic peptide ; BNP : Brain natriuretic peptide , cGMP : guanosine monophosphate cyclique ; CV : cardiovasculaire ; GTP : guanosine triphosphate ; NEP : neprilysine ; NPR : natriuretic peptide receptor

b. Le BNP comme cible thérapeutique

L'effet protecteur du BNP sur le système cardiovasculaire est étudié depuis plus d'une vingtaine d'année^{15,18}.

Certaines études ont étudié l'administration de BNP recombinant à visée thérapeutique. Il s'agit notamment de l'étude ASCEND-HF (Amstrong P, et al. Can J Cardiol. 2008) qui étudie la Nesiritide comme BNP recombinant à visée thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque aigüe. Les résultats sur la mortalité et les bénéfices cliniques n'étaient pas significativement meilleurs que les thérapies classiques^{19,20}. On retrouve aussi dans la littérature des études sur la potentialisation de l'effet thérapeutique de l'ANP via le Candoxatril (Northridge D, et al. Am Heart J. 1999). L'intérêt diurétique du Candoxatril n'était pas significativement supérieur par rapport à un traitement diurétique par Furosémide²¹.

L'étude IMPRESS (Rouleau J, et al. Lancet. 2000) s'intéresse pour la première fois à l'inhibiteur de la vasopeptidase dans la potentialisation des effets vasodilatateurs endogènes et l'inhibition des mécanismes de vasoconstriction et de réabsorption de sodium dans l'IC²². L'inhibiteur de la vasopeptidase bloque la dégradation de endopeptidase neutre comme l'ANP ou le BNP ainsi que la dégradation de la bradykinine. Dans l'étude OCTAVE (Kostis J, et al. Am J Hypertens. 2004) l'efficacité et la tolérance de l'Omapatriat (inhibiteur de la vasopeptidase) sont comparées à celles de l'Enalapril (IEC). Les résultats retrouvent une non infériorité de l'Omapatriat pour toute cause de mortalité ou pour hospitalisation pour insuffisance cardiaque versus l'Enalapril. Cependant, la tolérance est mauvaise : on retrouve un risque relatif d'angioedème augmenté de 60% rendant l'utilisation de cette molécule trop dangereuse²³. Cette augmentation de fréquence des angioedèmes s'explique par l'augmentation du taux de bradykinine puisque sa dégradation est inhibée par l'inhibiteur de la vasopeptidase.

c. La résistance au BNP

A l'état physiologique et en dehors de toutes cardiopathies, le système natriurétique via la synthèse de BNP permet une régulation efficace au stress cardiaque. Par exemple,

si une personne saine de cardiopathie augmente ses apports hydro-sodés lors d'un repas, le système natriurétique entre autre permet de garder un équilibre hémodynamique sans entraîner de décompensation cardiaque^{15,17,18}.

Chez le patient insuffisance cardiaque chronique, ce système ne suffit plus à maintenir un équilibre hémodynamique satisfaisant pour le cœur. La concentration sérique de BNP peut être alors augmentée à l'état basal, en dehors de toute décompensation aiguë, alors que le patient garde une congestion clinique témoignant d'une rétention hydrosodée. Pour expliquer cette inefficacité des BNP, il a été décrit un phénomène de résistance aux endopeptidases neutres. Plusieurs mécanismes sont évoqués²⁴. A l'état d'insuffisance cardiaque chronique, il a été décrit que l'angiotensine II pouvait atténuer l'effet de l'ANP et du BNP²⁵. Aussi, l'action des peptides natriurétiques via la voie de signalisation cellulaire via le GMPc peut être défaillante chez le patient ICC, avec un taux de GMPc plus faible. L'ancienneté de l'insuffisance cardiaque -et non la gravité- serait associée avec un taux de GMPc plus faible²⁶. Il s'agit là du phénomène de « down-regulation » de la voie intra-cellulaire des peptides natriurétiques, avec une désensibilisation de leur récepteur^{27,28}. Aussi, certaines études suggèrent un dysfonctionnement de la Corin chez les patients en IC avancée^{29,30}. Le BNP et l'ANP restent alors sous forme de proBNP et proANP, peptide inactif. En somme, il est supposé que la concentration de BNP chez le patient insuffisant cardiaque chronique doit s'élever à un niveau d'autant plus haut que la cardiopathie est sévère et ancienne pour avoir un effet bénéfique^{24,29-31}.

4. THERAPEUTIQUES ACTUELLES ET FUTURES DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque a bien évolué au cours de ces dernières années. Cette évolution de la thérapeutique a permis d'augmenter considérablement l'espérance de vie des patients insuffisants cardiaques tout en diminuant leur symptomatologie. Néanmoins, le taux de mortalité et de morbidité en rapport avec cette pathologie reste trop élevé.

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique avec altération de la fraction d'éjection est maintenant bien codifiée et continue d'évoluer. Il faut préciser que les thérapies réduisant la morbi-mortalité dans l'IC ont prouvé leur bénéfice uniquement chez des patients présentant une ICFEA.

a. Les recommandations actuelles

Les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) de 2016 mettent à jour la prise en charge des patients insuffisants cardiaques avec une FEVG altérée. Actuellement, pour les patients porteurs d'insuffisance cardiaque chronique avec FEVG < 35% et présentant des symptômes d'IC, il est recommandé d'introduire un traitement par Bêta-bloquant et Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ou de l'antagoniste du récepteur de l'angiotensine II. Ces derniers sont à titrer de façon progressive jusqu'à atteindre la dose maximale tolérée. Dans les suites, si le patient reste symptomatique avec une FEVG<35%, il est recommandé d'introduire un traitement par anti-aldostérone. Malgré ces trois molécules, le patient garde une FEVG <35%, la pose d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) est à proposer.

Si malgré cette trithérapie le patient présente toujours des signes cliniques d'IC, trois possibilités s'offrent au clinicien. Celles-ci ne sont pas exclusives et peuvent se combiner entre elles :

- remplacement de l'IEC ou de l'ARA2 par un inhibiteur de la néprilysine et antagoniste de l'angiotensine 2 (ARNI)
- introduction d'Ivabradine si le patient présente un rythme cardiaque sinusal supérieur à 70 bpm
- implantation d'une resynchronisation électrique en cas de bloc de branche gauche complet ou de QRS élargi.

Enfin, si les symptômes d'insuffisance cardiaque persistent, que le patient présente toujours une FEVG<35%, que sa pathologie est déséquilibrée, des traitements plus

invasifs sont à discuter. Il s'agit de la transplantation cardiaque ou de la pose d'une assistance cardiaque (mono-ventriculaire gauche ou bi-ventriculaire).

Il est noté que les traitements par diurétiques ne sont indiqués qu'en cas de symptôme congestif. Ils ne font pas partie du traitement de fond introduit systématiquement dans l'insuffisance cardiaque chronique.

L'algorithme de prise en charge des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique avec diminution de la FEVG est résumé dans le schéma 1.

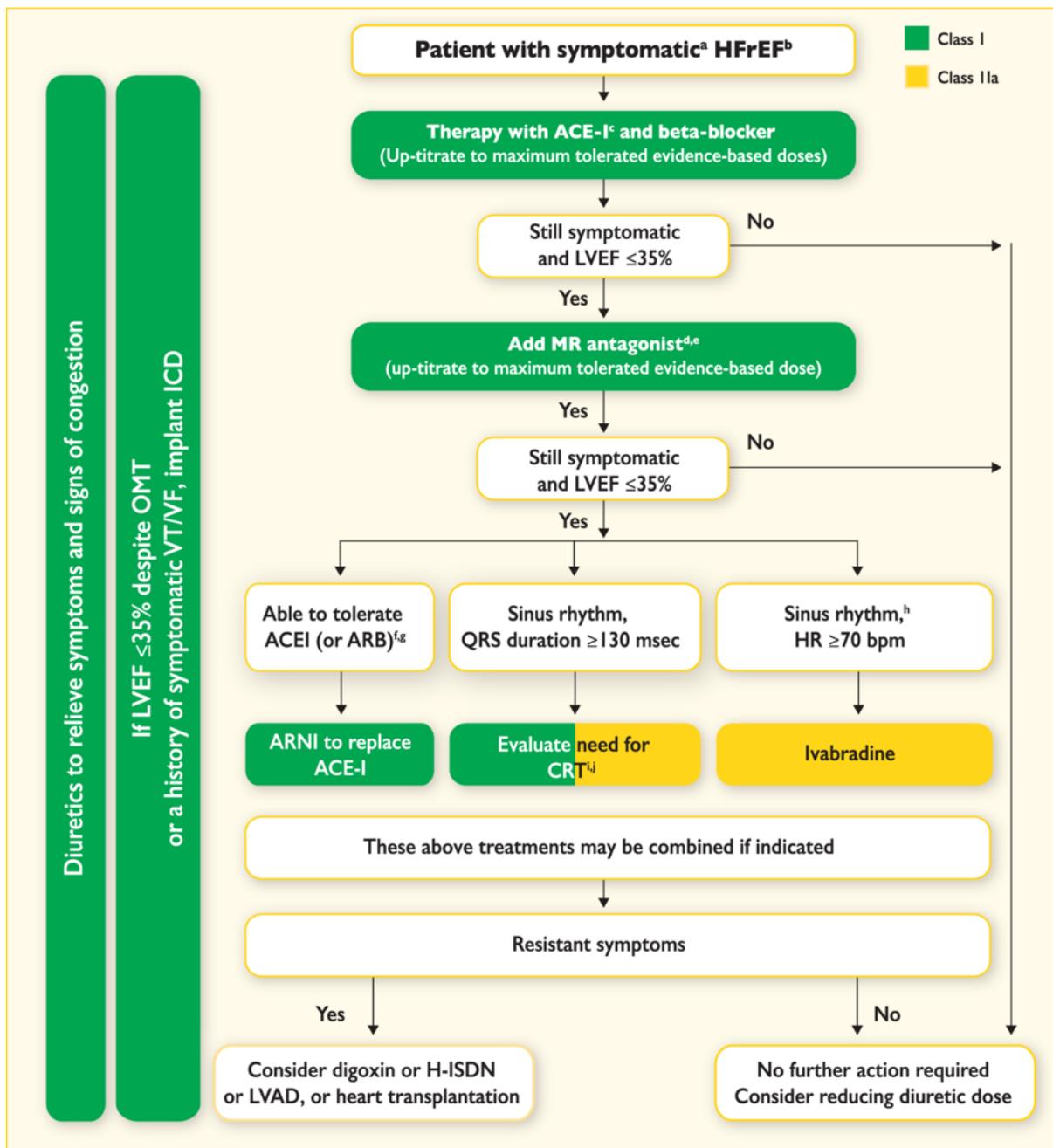


Figure 5 : algorithme des traitements de l'insuffisance cardiaque, ESC 2016

ACE-I : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARB : antagoniste du récepteur de l'angiotensine ; HFrEF : insuffisance cardiaque avec altération de la FEVG ; LVEF : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; HR : fréquence cardiaque ; ARNI : inhibiteur de l'angiotensine et de la néprilysine ; CRT : resynchronisation cardiaque ; H-ISDN : traitement anti-angineux ; LVAD : assistance monoventriculaire gauche ; OMT : traitement médicamenteux optimal ; VT : tachycardie ventriculaire ; VF : fibrillation ventriculaire

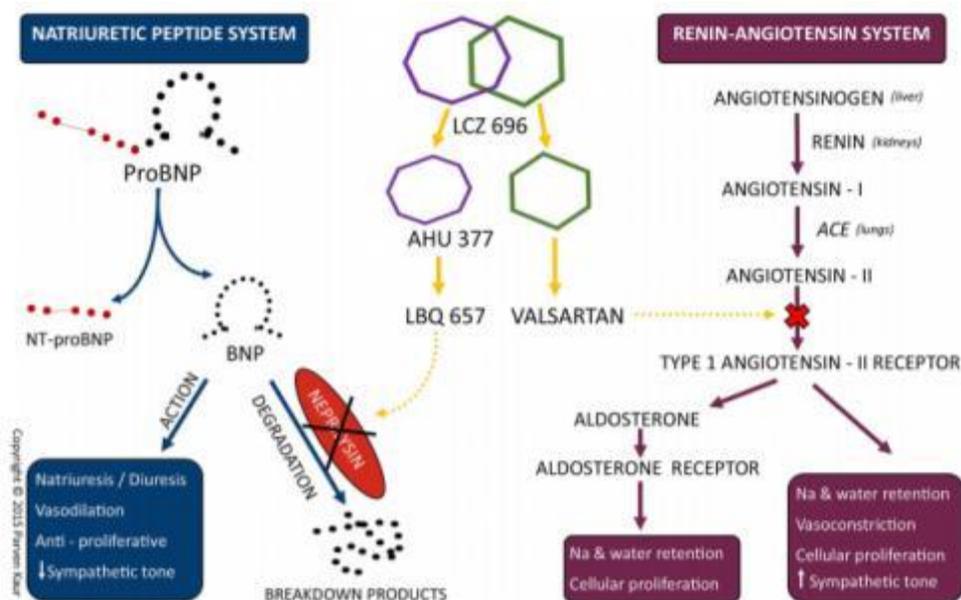
5. L'INHIBITION PHARMACOLOGIQUE DE LA NÉPRILYSINE

a. Le rôle physiologique de la néprilysine

La néprilysine est une enzyme présente dans de nombreux tissus. Sa concentration maximale se situe dans le rein, au niveau du tube proximal. Cette enzyme est responsable de la dégradation des endopeptidases neutres comme le BNP et l'ANP. Elle dégrade aussi d'autres peptides vasoactifs, comme la bradykinine et la substance P³². La néprilysine diminue donc l'effet positif au niveau du myocarde (diminution de la pression intraventriculaire gauche et de la tension pariétale) du BNP et de la bradykinine en dégradant ces deux protéines. Le blocage de cette enzyme apparaît donc comme une piste thérapeutique d'intérêt dans l'insuffisance cardiaque chronique³³.

b. L'étude PARADIGM : description et principaux résultats

L'étude PARADIGM HF (Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure) étudie le LCZ 696³⁴ chez les patients insuffisants cardiaques chroniques³⁵. Il s'agit d'un médicament associant deux molécules : le Valsartan (ARA2) et le Sacubitril (inhibiteur du récepteur de la Néprilysine). Il présente un double blocage : blocage du système rénine angiotensine aldostérone et blocage de la dégradation de la Néprilysine³⁶.



Schematic representation of mechanism of sacubitril/valsartan on the natriuretic peptide and RAAS. AHU 377, sacubitril; BNP, B-type natriuretic peptide; LBQ 657, sacubitrilil; LCZ 696, sacubitril / valsartan (prototype name); Na, sodium; NT-proBNP, N-terminal pro B-type natriuretic peptide; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system.

Figure 6 : représentation du mode d'action du Sacubitril/Valsartan sur le BNP et le SRAA

AHU 377 : sacubitril ; BNP : brain natriuretic peptide ; LBQ 657 : sacubitrilil ; LCZ 696 : sacubitril / valsartan (nom prototype) ; Na : sodium ; Nt-proBNP : N-terminal pro B natriuretic peptide ; RAAS : système rénine-angiotensine-aldostérone

L'étude PARADIGM HF a été réalisée entre 2009 et 2012. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle, multicentrique internationale, de type supériorité versus un traitement par IEC. Le design est particulier puisque cette étude comprend une période dite de tolérance en simple aveugle. L'IEC étudié est l'Enalapril à la posologie de 10 mg deux fois par jour versus le LCZ 200mg deux fois par jour. Au total, 10521 patients ont été inclus. Ils présentaient un stade NYHA \geq 2, une FEVG <35% et un BNP ou NT-pro-BNP augmentés.

Pour être inclus, il fallait être traité au préalable depuis au moins un mois par un traitement par bêta-bloquant et IEC ou ARA2 à dose stable.

Les critères d'exclusion de cette étude étaient :

- hypotension artérielle symptomatique
- insuffisance rénale avec une clairance de la créatininémie > 30ml/min/m², l'augmentation de 25% de la créatininémie durant la phase de tolérance

- hyperkaliémie > 5,5 mmol/l
- contre-indication aux IEC et aux ARA2

Le critère de jugement principal était un critère composite et comprenait la survenue d'un décès cardiovasculaire ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Les critères d'évaluation secondaires étaient la durée de survie, la durée avant un nouvel épisode de fibrillation atriale (FA), la durée avant un premier épisode d'insuffisance rénale aiguë.

L'étude a dû être arrêté prématurément en raison d'un bénéfice significatif chez les patients recevant le LCZ696. Au 27^{ème} mois de suivi, on retrouvait une différence significative du critère composite (survenu d'un décès cardiovasculaire ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque) en faveur du groupe LCZ696 : 914 patients (21,8%) versus 1117 patients (26,5%) (hazard ratio dans le groupe LCZ696 0,80 ; IC 95% [0,78-0,87]; $p < 0,001$).

711 patients (17,0%) sont décédés dans le groupe LCZ696 versus 835 (19,8%) dans le groupe Enalapril (hazard ratio pour toutes causes de décès 0,84 ; IC 95% [0,76-0,93]; $p < 0,001$) . Sur le plan de la tolérance, on retrouvait d'avantage d'hypotension et d'angio-oedème non critique dans le groupe LCZ696. Le taux de poussée d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie était plus important dans le groupe Enalapril.

L'étude PARADIGM permet de conclure à la supériorité de l'association Sacubitril/Valsartan avec une diminution des réhospitalisations pour une poussée d'insuffisance cardiaque et une diminution de la mortalité, en comparaison avec l'Enalapril. Suite à cette étude, l'association Sacubitril/Valsartan est apparue dans les recommandations de l'ESC, chez les patients traités par IEC présentant une symptomatologie d'insuffisance cardiaque non équilibré.

c. Limites de l'étude PARADIGM

L'étude PARADIGM présente une limite par le biais de sélection induit par une première phase de tolérance³⁷. En effet, les patients présentant des effets secondaires précoces ont été exclus de l'études. Au total, 1102 patients ont été exclus et plus de la moitié (591 patients) pour cause de mauvaise tolérance (essentiellement hypotension artérielle symptomatique) au traitement IEC ou LCZ696. Aussi, dans l'étude PARADIGM, l'introduction du Sacubitril/Valsartan est réalisé uniquement en ambulatoire, c'est à dire chez des patients non hospitalisés. Actuellement, l'autorisation

de mise sur le marché (AMM) autorise l'introduction du Sacubitril/Valsartan uniquement chez les patients ambulatoires. L'introduction de ce médicament n'est pas étudiée chez les patients hospitalisés. Cela limite son introduction chez ces patients alors que les résultats sont très significatifs dans cette étude.

Nous avons souhaité analyser comment se déroulait l'introduction du Sacubitril/Valsartan en pratique courante. Il était aussi nécessaire d'étudier s'il existait une différence en termes de tolérance et d'efficacité selon que le Sacubitril/Valsartan soit introduit lors d'une hospitalisation ou en ambulatoire. Ces deux modes d'introduction du médicament sont actuellement réalisés en pratique courante dans de nombreux centres hospitaliers.

d. Les études en vie réelle

A l'heure actuelle, peu d'études décrivent les modalités d'introduction du Sacubitril/Valsartan en vie réelle.

On retrouve dans la littérature une cohorte polonaise rétrospective³⁸ décrivant l'efficacité de l'introduction du traitement sur une cohorte de 28 patients en vie réelle. Le Sacubitril/Valsartan était introduit au faible dosage (24/26mg) pour tous les patients. A 3 mois de suivi, une baisse significative du stade de la NYHA est retrouvée, et 25% ont présenté une hypotension significative. Seulement 3 patients (2%) avaient un dosage augmenté à 49/51mg à 3 mois de suivi, sans qu'il n'y ait de raison explicitée pour l'absence d'augmentation de la posologie.

Une cohorte italienne³⁹ décrit un échantillon de 8 patients insuffisants cardiaques chez qui un traitement par Sacubitril/Valsartan est introduit. Ces patients sont qualifiés d'insuffisants cardiaques « sévères » du fait de l'existence d'un choc cardiogénique 3 ans auparavant. A 6 mois d'introduction du Sacubitril/Valsartan, on retrouve une diminution du niveau de NYHA associé à une augmentation de la créatininémie. Cette étude présente un effectif trop peu important pour évaluer l'impact en vie réelle du Sacubitril/Valsartan.

L'étude TITRATION (Michele Senni, et al. Eur J Heart Fail. 2016) étudie la tolérance du Sacubitril/Valsartan selon sa modalité titration en double aveugle chez 498 patients insuffisants cardiaques randomisés pour recevoir le médicament⁴⁰. Les patients sont séparés en deux groupes : un groupe « titration accélérée » atteignant la dose maximale (97/103mg) en 3 semaines, et un autre groupe « titration classique » atteignant la dose maximale en 6 semaines. A 6 semaines, il n'y avait pas de différence significative du taux d'hypotension orthostatique (9.7% versus 8.4%), d'insuffisance rénale aiguë (7.3% versus 7.6%) ou d'hyperkaliémie (7.7% versus 4.4%). Il n'a pas été observé d'angio-oedème dans les deux groupes. Dans cette étude, le suivi est court (6 semaines) et le mode d'introduction (ambulatoire versus hospitalisation) n'est pas étudié. L'étude PARASAIL⁴¹ est une étude canadienne prospective, en ouvert, qui étudie l'efficacité et la tolérance du Sacubitril/Valsartan chez 302 patients présentant une ICFEA après de 12 mois de traitement. Cette étude est en cours : les résultats de celle-ci ne sont pas disponibles.

Deux études canadiennes^{42,43} retrouvent une amélioration de la FEVG échographique après introduction d'un traitement par ARNI, chez les patients présentant une ICFEA. La première étude est prospective, en ouvert, et étudie la FEVG avant et après l'introduction en ambulatoire de l'ARNI chez 60 patients avec une ICFEA. A un an de suivi, la FEVG s'améliore significativement de 27.3% à 37.5% ($p < 0.001$)⁴³. La seconde étude est rétrospective et étudie la FEVG avant et après l'introduction ambulatoire de l'ARNI chez 43 patients. Sur une période de 2 ans, il y a une augmentation significative de la FEVG de 9% ($p < 0.001$)⁴².

Nous avons étudié une cohorte de patients en vie réelle, chez qui le traitement par Sacubitril/Valsartan avait été introduit. Le mode d'introduction (ambulatoire versus hospitalisation) de l'ARNI était pris en compte.

Notre objectif principal sur cette cohorte rétrospective était d'évaluer la tolérance du traitement en fonction du mode d'introduction du Sacubitril/Valsartan dans une population de patients insuffisants cardiaques chroniques à FEVG altérée avec un suivi jusqu'à 6 mois après début du traitement.

II. ARTICLE SCIENTIFIQUE

Tolérance et Impact Fonctionnel de l'Antagoniste du Récepteur de l'Angiotensine II et de la Néprilysine Chez les Patients avec Insuffisance Cardiaque Chronique Congestive en vie Réelle et Analyse de l'Introduction en Ambulatoire versus en Hospitalisation après Décompensation

Mehdi Aleyan¹, Nathan Mewton^{1,2}, Elisabeth Hugon^{1,3}, Lisa Green¹, Joël Placide², Cyrille Bergerot^{1,2}, Laurent Sebbag^{1,3}

¹ Filière Insuffisance Cardiaque, CHU Louis Pradel, Lyon

² Centre d'Investigation Clinique, UMR Inserm 1407, CHU Louis Pradel, Lyon

³ Pôle Transplantation Cardiaque, CHU Louis Pradel, Lyon

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque chronique (ICC) est une pathologie fréquente associée à un taux de mortalité et de morbidité importante^{4,6}. Plus de 10% de la population des plus de 70 ans sont porteurs d'une ICC congestive³. La prise en charge thérapeutique de l'ICC est en constante évolution^{2-4,6}. Récemment, une nouvelle classe thérapeutique associant un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (Valsartan) avec un inhibiteur de la Néprilysine (Sacubitril) a démontré une réduction très significative de la morbi-mortalité chez des patients ICC en comparaison avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'étude PARADIGM-HF³⁵. Dans cette étude randomisée en double aveugle, l'association sacubitril/valsartan réduisait significativement de 20% le taux de décès toute cause et de réhospitalisation pour insuffisance cardiaque en comparaison à l'Enalapril chez des patients ICC à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 40%⁵. L'effet bénéfique Sacubitril/Valsartan^{44,45} s'explique par la combinaison de l'inhibition du système rénine-angiotensine par le Valsartan avec l'inhibition de la Néprilysine qui dégrade le Brain Natriuretic Peptide (BNP)^{15,17,18,24}. Cette double inhibition améliore significativement la survie et les symptômes chez les patients ICC comparée aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion. La tolérance clinique rapportée est bonne, avec une incidence plus élevée d'hypotension artérielle symptomatique³⁵.

Depuis 2016 et la publication des nouvelles recommandations de la société européenne de cardiologie pour la prise en charge des patients ICC, cette association Sacubitril/Valsartan est recommandée chez les patients ICC à FEVG altérée en remplacement des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) pour les patients ICC avec une dyspnée stade 2 de la New York Heart Association (NYHA) en ambulatoire⁵. En conséquence, la prescription de ce médicament en pratique courante va augmenter⁴⁶. Actuellement, la prescription du Sacubitril/Valsartan en France est soumise à la loi Article 48 et la délivrance de l'association n'est réalisée qu'en pharmacie d'hôpital. A ce jour, plus de 35000 patients en France⁴⁷ ont débuté un traitement par association Sacubitril/Valsartan. Il y a pour l'instant très peu de données publiées sur la tolérance et l'impact fonctionnel de cette association en vie réelle.

L'objectif principal de notre étude était de décrire la tolérance et l'impact fonctionnel de la prescription du traitement par Sacubitril/Valsartan en vie réelle chez des patients ICC à FEVG altérée. Le deuxième objectif de notre étude était d'évaluer ces mêmes paramètres en fonction du mode d'introduction du Sacubitril/Valsartan : soit à l'hôpital au décours d'une hospitalisation pour décompensation cardiaque, soit en ambulatoire.

MATERIELS ET METHODES

Population d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique.

Tous les patients ICC avec une FEVG < 40% et un stade NYHA ≥ II persistant pour lesquels un traitement par Sacubitril/Valsartan était introduit aux Hospices Civils de Lyon étaient inclus dans notre étude. Le protocole d'étude a été soumis à notre comité d'éthique et l'obtention d'un consentement éclairé pour l'exploitation de ces données rétrospectives a été jugée non nécessaire.

Les critères d'exclusion dans cette étude étaient : un âge < 18 ans, absence de données cliniques, biologiques et échocardiographiques complètes à l'introduction du traitement. Pour chaque patient inclus dans cette étude, les caractéristiques démographiques, cliniques, thérapeutiques, échocardiographiques, biologiques et

électrocardiographiques étaient recueillies au moment de l'introduction du Sacubitril/Valsartan et à 6 mois après introduction.

Le mode d'introduction de l'association Sacubitril/Valsartan était recueilli : l'introduction était soit en ambulatoire (IA) lors d'une consultation de routine avec le cardiologue, soit en cours d'hospitalisation (IH) suite à un épisode de décompensation cardiaque. Ce dernier mode d'introduction de l'association Sacubitril/Valsartan n'est pas celui qui est recommandé par l'Agence Européenne du Médicament ou l'ESC, toutefois une partie de notre population d'étude présentait cette caractéristique au moment du recueil rétrospectif des données. Ce mode d'introduction était laissé à la discrétion du cardiologue traitant et aucune instruction spécifique concernant l'introduction en hospitalisation n'a été faite dans notre établissement pendant la période d'étude. Dans notre établissement, aucun patient n'a été hospitalisé avec un motif spécifique d'introduction de l'association Sacubitril/Valsartan.

Recueil des données

Les caractéristiques cliniques évaluées à l'introduction et à 6 mois pour analyser la tolérance et l'efficacité étaient : la tension artérielle systolique (TAS) et le grade de dyspnée de la New York Heart Association (NYHA).

Les paramètres biologiques évalués à l'introduction et à 6 mois pour analyser la tolérance et l'efficacité étaient: taux sérique de créatinine, débit de filtration glomérulaire (selon la formule de la Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration⁴⁸ (CKDEPI), urée, kaliémie, et NT-PRO-BNP.

Les paramètres échocardiographiques évalués à l'introduction et à 6 mois pour analyser la tolérance et l'efficacité étaient : la FEVG (mesurée selon la méthode de Simpson), la présence d'une élévation des pressions de remplissages ventriculaires gauches⁴⁹ (PRVG) et la pression artérielle pulmonaire systolique (mmHg).

La survenue d'événements indésirables était recueillie de façon systématique au cours du suivi jusqu'à 6 mois : réhospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë, survenue d'une insuffisance rénale aiguë, hypotension orthostatique ou hypotension artérielle symptomatique, hyperkaliémie (>5,5 mmol/l), décès, greffe cardiaque, présence d'angio-oedème.

Toutes ces données étaient relevées à partir du dossier médical de chaque patient par un médecin spécialisé en cardiologie.

Analyse Statistique

Toutes les données qualitatives sont exprimées en fréquence absolue et pourcentage, et les données quantitatives en moyenne \pm déviation standard ou médiane et intervalle interquartile selon la distribution des données. Pour les données quantitatives, un test de Shapiro Wilk était effectué pour vérifier la distribution normale des données. La comparaison des données quantitatives continues était effectuée par test T de student apparié ou par test de ranc de Wilcoxon en fonction de leur distribution. La comparaison des données qualitatives était réalisée avec un test du Chi2 ou un test exact de Fischer selon les propriétés des données analysées. Les comparaisons des groupes de patients introduction en ambulatoire et introduction en hospitalisation ont été effectuées par test T de student ou par test de ranc de Wilcoxon pour les données quantitatives ou par un test du Chi2 ou un test exact de Fischer pour les données qualitatives. Les mesures temporelles entre le début du traitement et les données quantitatives de suivi à 6 mois étaient comparées avec un test T apparié. Il n'y a pas eu d'ajustement pour les comparaisons multiples.

Le niveau de significativité était fixé à un $p < 0.05$. Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel Stata v 12.0 (StataCorp LLC, College Station, Tx USA).

RÉSULTATS

Caractéristiques Principales

90 patients ICC ont été inclus dans cette étude, pendant une période de Juillet 2015 à Novembre 2016 aux Hospices Civils de Lyon. Les caractéristiques cliniques, biologiques et échocardiographiques sont représentées dans le tableau 1.

L'âge moyen était de 62.4 ± 13.4 ans. 52 patients (57.8 %) présentaient une cardiopathie ischémique. La tension artérielle moyenne était de 114.3 ± 15.8 . 45 (50.0 %) patients et 39 (43.3 %) patients étaient respectivement en classe II et III de la NYHA. La FEVG moyenne était de 29.7 ± 9.7 %, les pressions artérielles pulmonaires moyennes de 41.1 ± 14.3 mmHg. 28 (31.1 %) patients présentaient des PRVG élevées.

Suivi à 6 mois

A 6 mois de suivi, il y avait une amélioration significative du statut d'insuffisance cardiaque selon la classe NYHA avec 45 (50%) des patients passant à un stade ≤ 2 . (Figure 1 et Tableau 3). La TAS moyenne était diminuée avec 111.0 ± 15.9 mmHg contre 114.3 ± 15.8 mmHg à l'introduction ($p=0.09$).

Au niveau échocardiographique, la FEVG s'améliorait significativement : 33.5 ± 10.4 % au suivi contre $29.7 \pm 9.7\%$ à l'introduction ($p= 0.0003$) avec une diminution des PAPS : 37.0 ± 14.2 mmHg au suivi contre 41.1 ± 14.3 à l'introduction ($p=0.35$)

Il n'y avait pas de différence significative sur la créatininémie au suivi qui était de 120.0 ± 61.6 $\mu\text{mol/l}$ contre 111.4 ± 39.5 $\mu\text{mol/l}$ à l'introduction ($p=0.15$).

Événements Indésirables

A 6 mois de suivi, 32 (36 %) patients avaient présenté au moins un événement indésirable.

20 (22 %) patients présentaient une hypotension orthostatique symptomatique, 15 (16.6 %) patients présentaient une poussée d'insuffisance rénale, 5 (5.5 %) une hyperkaliémie supérieure à 5.5 mmol/l. Aucun épisode d'angio-œdème n'était rapporté. En termes d'événements indésirables graves, 18 (20 %) patients étaient réhospitalisés pour nouvelle décompensation cardiaque, et 3 (3,3 %) patients étaient transplantés. Dans cette période, il y a eu 7 décès (7.7 %) : 5 (5.5 %) d'origine cardiovasculaire et 2 (2.2 %) d'origine non cardiovasculaire. Le traitement a été arrêté pour 7 patients : 3 à la suite d'une transplantation cardiaque, 1 à la suite de la pose d'une assistance mono-ventriculaire gauche, 1 pour insuffisance rénale, 1 pour hypotension, 1 pour des vertiges.

Comparaison en Fonction de l'Introduction en Ambulatoire (IA) ou au décours d'une Hospitalisation (IH)

Pour 50 (55 %) patients, le traitement par Sacubitril/Valsartan a été introduit selon un mode ambulatoire contre 40 (46 %) lors d'une hospitalisation au décours d'un épisode de décompensation cardiaque, une fois que le patient était stabilisé. Les caractéristiques des deux groupes sont présentées dans le tableau 4. Les deux groupes de patients étaient similaires sur leurs caractéristiques démographiques et cliniques de départ. Cependant, les pressions artérielles pulmonaires étaient significativement plus élevées dans le groupe introduction en hospitalisation (IH) comparés au groupe introduction en ambulatoire (IA) : 45.8 ± 15.2 mmHg contre 36.6 ± 12.1 mmHg, respectivement ($p=0.003$).

Dans le groupe de patients IA, les TAS étaient significativement plus basses entre le début et 6 mois de suivi, respectivement 117.4 ± 15.9 contre 112.1 ± 15.8 mmHg ($p=0.002$) (tableau 5). Le stade de la NYHA était significativement diminué à 6 mois suivi : 2.0 ± 0.5 contre 2.5 ± 0.5 ($p=0.0001$). Il n'y avait pas de différence significative du taux de créatininémie : 115 ± 52.3 contre 109 ± 37.5 $\mu\text{mol/ml}$ ($p=0.24$) au début. La FEVG était significativement augmentée entre le début et 6 mois : 30.9 ± 8.6 contre 33.4 ± 9.7 % respectivement ($p=0.04$). Il n'y avait pas de différence significative des PAPS 34.6 ± 15.2 contre 35.8 mmhg ± 8.6 au début ($p=0.60$).

Dans le groupe des patients IH, le stade de la NYHA était significativement diminué entre le début et 6 mois de suivi, respectivement 2.5 ± 0.6 contre 1.9 ± 0.5 ($p=0.0001$) (tableau 6). Il n'y avait pas de variation significative du taux de créatininémie à 6 mois de suivi : 123.9 ± 72.6 contre 113.2 ± 38.7 $\mu\text{mol/ml}$ ($p=0.31$). La FEVG était significativement augmentée à 6 mois de suivi : 33.6 ± 11.4 contre 28.8 ± 10.4 % ($p=0.003$) au début. Les PAPS étaient significativement diminuées à 6 mois de suivi : 39.5 ± 14.0 mmHg contre 45.0 ± 15.2 ($p=0,02$) au début.

A 6 mois de suivi, 8 (16.0 %) patients du groupe IA ont présenté une hypotension orthostatique symptomatique contre 12 (30.0 %) patients dans le groupe IH ($p=0.15$) (tableau 7). 7 patients (14.0 %) du groupe IA ont été hospitalisés pour décompensation

cardiaque contre 11 patients (27.5 %) dans le groupe hospitalisation ($p=0.19$). 7 patients (14.0 %) du groupe IA ont présenté une poussée d'insuffisance rénale aiguë contre 8 (20.0 %) patients dans le groupe IH ($p=0.39$). 3 (6.0 %) patients sont décédés dans le groupe ambulatoire contre 4 (7.5 %) dans le groupe hospitalisation ($p=0.81$). 3 (7,5 %) patients ont été transplantés dans le groupe hospitalisation.

DISCUSSION

Dans cette étude de registre, nous rapportons les modalités d'introduction et d'utilisation du Sacubitril/Valsartan en vie réelle dans un hôpital universitaire, au début de l'accessibilité du médicament dans notre centre. Sur une population de patients insuffisants cardiaques chroniques sévères, nous trouvons une bonne tolérance au médicament avec une amélioration significative des statuts de l'insuffisance cardiaque, des paramètres échographiques de fonction cardiaque et des valeurs de peptides natriurétiques. L'effet secondaire le plus fréquent est l'hypotension artérielle orthostatique symptomatique. De façon plus originale, nous montrons que près de la moitié des introductions étaient faites au décours d'une hospitalisation pour décompensation d'insuffisance cardiaque avec des résultats similaires en terme d'amélioration des signes cliniques, biologiques et échographiques d'insuffisance cardiaque. L'amélioration semble être plus importante pour les patients en IH, avec un taux d'hypotension artérielle symptomatique plus élevé.

Depuis la publication des résultats de l'étude PARADIGM démontrant la supériorité de l'association du Sacubitril/Valsartan comparée à l'Enalapril sur les taux de décès et d'hospitalisation pour décompensation cardiaque³⁵, peu d'études ont évalué l'utilisation de cette nouvelle classe d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et d'inhibiteur de la Néprilisine dans la pratique courante. Nos résultats montrent une bonne tolérance du traitement avec peu d'arrêt après introduction avec un impact significatif sur une étude avant-après sur la classe NYHA, la FEVG et les données des peptides natriurétiques. Par rapport aux données de l'étude Paradigm, l'incidence d'hypotension artérielle est plus élevée dans notre étude : respectivement 588 patients (14.0 %) contre 20 patients (22 %). L'incidence d'insuffisance rénale aiguë ou d'aggravation de la

fonction rénale est un plus élevées dans notre étude : 139 patients (3.3 %) contre 15 (16.6 %). Ceci est clairement relié aux différences de populations d'étude. Une cohorte polonaise rétrospective³⁸ décrit l'efficacité avant-après de l'introduction du Sacubitril/Valsartan sur une cohorte de 28 patients en vie réelle. A 3 mois de suivi, une baisse significative du stade de la NYHA est retrouvée et 25% ont présenté une hypotension significative, ce qui est proche de nos résultats. L'étude Parasail⁴¹ est une étude canadienne prospective, en ouvert, qui étudie la tolérance du Sacubitril/Valsartan chez 302 patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée après de 12 mois de traitement. Cette étude est en cours : les résultats de celle-ci ne sont pas disponibles. La différence sur l'incidence de l'hypotension artérielle par rapport aux résultats de l'étude Paradigm s'explique également par la sélection plus stricte des patients dans l'étude Paradigm, où les patients avec hypotension artérielle symptomatique étaient systématiquement exclus avant randomisation. Notre étude confirme que l'effet secondaire principal du Sacubitril/Valsartan est l'hypotension artérielle. Dans notre étude, cette hypotension artérielle n'était pas associée à un arrêt du traitement, mais est une hypothèse pour expliquer le taux faible de patients à dose maximale recommandée à 6 mois. En pratique, on suppose que, à la suite de la découverte d'hypotension orthostatique, les cardiologues ont diminué la dose de diurétique durant les jours qui suivent l'introduction du Sacubitril/Valsartan. Cette stratégie d'adaptation thérapeutique est retrouvée dans d'autres études descriptives de l'introduction du Sacubitril/Valsartan^{40,50}.

Nos résultats suggèrent une amélioration au niveau clinique, échographique et biologique de l'insuffisance cardiaque des patients, sur une étude appariée avant-après. Il y avait une amélioration significative de la classe NYHA des patients, une amélioration significative de la FEVG et une diminution significative des niveaux de peptides natriurétiques des patients de notre étude. Ces données sont en accord avec celles de l'étude randomisée Paradigm qui décrivait une amélioration significative des scores de qualité de vie, de la classe NYHA et des niveaux de NT-pro-BNP chez les patients traités par Sacubitril/Valsartan en comparaison avec les patients sous IEC. Nos données sont similaires, avec une amélioration également présente sur des paramètres échographiques. Au niveau échocardiographique, il n'y a pas de données d'études randomisées évaluant l'impact du Sacubitril/Valsartan sur la FEVG, mais plusieurs études de registre ont suggéré une amélioration de la FEVG avec une diminution des pressions pulmonaires^{42,43}. Seulement 50% des patients ont une dose de

Sacubitril/Valsartan maximale au suivi. Cela peut s'expliquer de différentes raisons^{37,51,52}. L'existence d'une population plus sévère explique la difficulté à augmenter la posologie du Sacubitril/Valsartan à la dose de 103/97 mg avec une fonction rénale fragile et un risque hypotension majoré. Il a néanmoins été décrit qu'il y avait un bénéfice du relais par Sacubitril/Valsartan, même en cas de dose sous-maximale⁵³.

Une autre originalité de notre étude est la description et la comparaison du mode d'introduction du Sacubitril/Valsartan en ambulatoire ou au décours d'une hospitalisation pour décompensation cardiaque. Selon les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) et les règles de prescription avec l'Autorisation de mise sur le marché, la prescription de Sacubitril/Valsartan n'est autorisée que chez le patient insuffisant cardiaque stable, en ambulatoire et qui reste symptomatique malgré une prescription à dose optimale des IEC / bêtabloquants et anti-aldostérone. Dans notre cohorte, ces règles n'étaient pas respectées chez près de la moitié des patients.

Dans notre étude, les patients du groupe hospitalisation ont un statut clinique plus sévère que les patients ambulatoires (tableau 4). Il n'y a pas de différence de tolérance selon le mode d'introduction en ambulatoire ou en hospitalisation. L'effet bénéfique sur le statut de l'insuffisance cardiaque est retrouvé dans les deux groupes (tableau 5 et 6). Cet effet est plus important chez les patients chez qui le Sacubitril/Valsartan a été introduit lors d'une hospitalisation avec une amélioration significative plus marquée des PAPS, de la FEVG et du stade NYHA (table 6). Cette population est clairement plus sévère du point de vue du suivi, avec un taux de réhospitalisation plus important, une incidence plus importante de l'hypotension artérielle symptomatique... etc. L'amélioration symptomatique et échographique plus importante dans ce groupe par rapport au groupe IA peut s'expliquer par la différence de statut au début de l'étude et l'amélioration toujours plus significative d'un patient qui sort suite à une hospitalisation par rapport à un patient chronique stable. Des études cliniques randomisées contrôlées sont en cours⁵⁴ pour évaluer l'efficacité et la sécurité du mode d'introduction du Sacubitril/Valsartan par rapport au traitement de référence.

L'intérêt de notre cohorte est de ne pas sélectionner les patients. Les patients sont représentatifs de la vie réelle. Ils sont polypathologiques (bronchopneumopathie chronique, insuffisance rénale chronique...) avec une ICC parfois sévère : 3 (3,3%)

patients ont reçu une transplantation cardiaque à 6 mois de suivi. Ces patients reçoivent déjà le traitement optimal de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection diminuée. Malgré ce traitement, ils ont présenté des épisodes de décompensation cardiaque. Cela explique la nécessité de trouver des nouvelles solutions thérapeutiques pour ces patients. Ce type de patients polypathologiques n'est pas inclus dans les études princeps au lancement d'un médicament.

Cette étude comporte plusieurs limites. Premièrement, c'est une cohorte rétrospective. Il existe une perte de données en lien avec ce type d'étude. Deuxièmement, c'est une étude monocentrique et hospitalo-universitaire. Troisièmement, le caractère monocentrique dans cette étude ne prend pas en compte la variabilité entre les différents centres de cardiologie. Cela pourrait expliquer des résultats comparables dans nos deux groupes de patients. Quatrièmement, un nombre important de patients est suivi par le BNP et non par le NT-pro BNP. Cela ne permet pas une interprétation favorable de ce marqueur⁵⁵ : le suivi biologique se réalise normalement via le NT-pro-BNP^{24,56}.

En conclusion, chez une population de patients insuffisants cardiaques chroniques sévères, nous trouvons une bonne tolérance au Sacubitril/Valsartan avec une amélioration significative des statuts d'insuffisance cardiaque, des paramètres échographiques de fonction cardiaque et des valeurs de peptides natriurétiques. Cette tolérance n'est pas différente que le médicament soit introduit en hospitalisation ou en ambulatoire. Le bénéfice du traitement est d'autant plus important chez les patients hospitalisés. L'introduction du Sacubitril/Valsartan en hospitalisation doit cependant être étudiée par d'autres études de plus haut niveau de preuve pour confirmer ces résultats.

REFERENCES

1. F Delahaye AM, R Sediq-Sarwari. Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque en Europe : épidémie du 21 e siècle ? *MT cardio*. 2006;2((1)):62-72.
2. Linicus Y, Laufs U. [Epidemiology, etiology and pathophysiology of heart failure]. *Medizinische Monatsschrift fur Pharmazeuten*. Jan 2016;39(1):10-12.
3. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet*. Feb 28 2015;385(9970):812-824.
4. Hoes AW, Mosterd A. Heart failure: chapter 2. Epidemiology: prevalence, incidence, prognosis. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. May 2004;12(5):235-238.
5. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*. Sep 11 2014;371(11):993-1004.
6. Ansara AJ, Kolanczyk DM, Koehler JM. Neprilysin inhibition with sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure: mortality bang for your buck. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. Apr 2016;41(2):119-127.
7. Chrysant SG. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antihypertensive effects of the neprilysin inhibitor LCZ-696: sacubitril/valsartan. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. Jul 2017;11(7):461-468.
8. Rubattu S, Sciarretta S, Valenti V, Stanzione R, Volpe M. Natriuretic peptides: an update on bioactivity, potential therapeutic use, and implication in cardiovascular diseases. *American journal of hypertension*. Jul 2008;21(7):733-741.
9. Singh JSS, Burrell LM, Cherif M, Squire IB, Clark AL, Lang CC. Sacubitril/valsartan: beyond natriuretic peptides. *Heart*. Oct 2017;103(20):1569-1577.
10. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *American heart journal*. May 1998;135(5 Pt 1):914-923.
11. Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *International journal of cardiology*. Oct 20 2014;176(3):630-639.
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. Jul 14 2016;37(27):2129-2200.
13. Luo N, Fonarow GC, Lippmann SJ, et al. Early Adoption of Sacubitril/valsartan for Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Get With the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF). *JACC. Heart failure*. Apr 2017;5(4):305-309.
14. Novartis, *Source interne*. 2018.
15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. May 5 2009;150(9):604-612.
16. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. Dec 2016;17(12):1321-1360.
17. Kaluzna-Oleksy M, Kolasa J, Migaj J, et al. Initial clinical experience with the first drug (sacubitril/valsartan) in a new class - ARNIs in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction in Poland. *Kardiologia polska*. Dec 1 2017.
18. Bastien N, Haddad HB, S., Ignaszewski A, Searles G. The parasail study: patient reported outcomes from the canadian real world experience use of sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *The Canadian journal of cardiology*. 2017;33(12):162-163.

19. Hormann SM, Davis LE, Pogge EK. From Theory to Practice: The Diuretic Potential of Sacubitril/valsartan: A Tale of 2 Patients. *The Journal of cardiovascular nursing*. Dec 11 2017.
20. Senni M, McMurray JJ, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *European journal of heart failure*. Sep 2016;18(9):1193-1202.
21. Nazzari HY, M., Marceau A, Luong M, Clark CA, S., Knoll J, Virani ST, N. Left ventricular function improves in heart failure patients treated with sacubitril-valsartan. *The Canadian journal of cardiology*. 2017;33(10):162-163.
22. Pandey AC, S., Verma S. The impact of arni therapy on LV systolic function as measured by 2-d echocardiography : a 1 year case series. *The Canadian journal of cardiology*. 2017;33(10):161-162.
23. Kaplinsky E. Changing the treatment of heart failure with reduced ejection fraction: clinical use of sacubitril-valsartan combination. *Journal of geriatric cardiology : JGC*. Nov 2016;13(11):914-923.
24. Pellicori P, Urbinati A, Shah P, et al. What proportion of patients with chronic heart failure are eligible for sacubitril-valsartan? *European journal of heart failure*. Jun 2017;19(6):768-778.
25. Yandrapalli S, Aronow WS, Mondal P, Chabbott DR. Limitations of Sacubitril/valsartan in the Management of Heart Failure. *American journal of therapeutics*. Mar/Apr 2017;24(2):e234-e239.
26. Vardeny O, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *European journal of heart failure*. Oct 2016;18(10):1228-1234.
27. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Rationale and design of the comParlson Of sacubitril/valsartan versus Enalapril on Effect on nt-pRo-bnp in patients stabilized from an acute Heart Failure episode (PIONEER-HF) trial. *American heart journal*. Apr 2018;198:145-151.
28. Mair J, Lindahl B, Giannitsis E, et al. Will sacubitril-valsartan diminish the clinical utility of B-type natriuretic peptide testing in acute cardiac care? *European heart journal. Acute cardiovascular care*. Jun 2017;6(4):321-328.
29. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clinical science*. Jan 2016;130(2):57-77.

FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques principales de la population globale à l'inclusion

	n = 90
Age — année	62.4 ± 13.4
Femme — no. (%)	14 (15.5%)
Tension artérielle systolique — mmHg	114.3 ± 15.8
Fréquence cardiaque — battement/min	72 ± 14.0
IMC — kg/m ²	28.6 ± 6.6
Stade NYHA — no. (%)	
I	0 (0)
II	45 (50.0)
III	39 (43.3)
IV	2 (2.2)
Antécédents médicaux — no. (%)	
Hypertension	37 (41.1)
Diabètes	32 (35.5)
BPCO	21 (23.3)
Insuffisance rénale chronique	42 (46.7)
AVC	11 (12.2)
En attente de transplantation	7 (7.8)
Etiologie de l'insuffisance cardiaque	
Ischémique — no. (%)	52 (57.8)
Dilatée — no. (%)	28 (31.1)
Autre — no. (%)	10 (9.0)
FEVG — %	29.7 ± 9.7
PRVG élevées — no. (%)	28 (31.1)
PAPS — mmHg	41.1 ± 14.3

Créatininémie — µmol/ml	111.4 ± 39.5
Urémie — mmol/L	10.4 ± 5.4
Kaliémie — mmol/L	4.3 ± 0.5
BNP— pg/mL	586 ± 525
nt-pro-BNP — ng/L	3877 ± 5825
Traitement en cours — no. (%)	
Diurétique	69 (76.7)
Furosemide — mg	127.8 (132.7)
Bêtabloquant	83 (92.2)
Ivabradine	8 (8.8)
Anti-aldostérone	75 (83.3)
IEC	70 (77.8)
ARA2	20 (22.2)
Défibrillateur automatique implantable	31 (34.4)
Resynchronisation cardiaque	27 (30.0)
Introduction en hospitalisation — no. (%)	40 (44.4)

IMC: indice de masse corporelle - NYHA : New York Heart Association - BPCO: bronchopneumopathie obstructive chronique - DFG : débit de filtration glomérulaire, en ml/min/1.73m² - Insuffisance rénale chronique : définie par dfg<60ml/min - AVC : accident vasculaire cérébral - FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche - PRVG élevées : augmentation des pressions de remplissage ventriculaire gauche avec la mesure du doppler transmitral - PAPS: pression artérielle pulmonaire systolique mesurée à l'échocardiographie - BNP : brain natriuretic peptide - NT-proBNP :N-terminal pro-brain natriuretic peptide - IEC: inhibiteur de l'enzyme de conversion - ARA2 : antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2

Tableau 2 : Proportion (%) de patients en fonction de la dose d'introduction du sacubitril/valsartan, à l'introduction et à 6 mois de suivi.

Dose	24/26 mg	49/51 mg	97/103 mg	Total
Introduction : Patients — no. (%)	34 (37.7)	46 (51.2)	10 (11.1)	90 (100)
Suivi à 6 mois : Patients — no. (%)	17 (18.9)	21 (23.3)	38 (42.2)	76 (68.4)

Tableau 3 : Comparaison des paramètres cliniques, biologiques et échocardiographiques à l'introduction et à 6 mois de suivi, sur la population globale.

	Introduction	Suivi à 6 mois	p
Tension artérielle systolique — mmHg	114.1 (16.2)	111.0 (15.9)	0.09
Stade NYHA	2.5 (0,6)	2 (0,5)	0.0001
Créatininémie — µmol/ml	111.3 (37.9)	119 (62.6)	0.15
Kaliémie — mmol/L	4.3 (0.5)	4.2 (0.5)	0.19
FEVG — %	29.9 (9.5)	33.5 (10.4)	0.0003
PAPS — mmhg	40.5 (14.3)	37.1 (14.3)	0.35

n = 90

NYHA : New York Heart Association – PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique mesurée à l'échocardiographie - FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques, biologiques et échocardiographiques des patients à l'introduction du sacubitril/valsartan, selon le mode ambulatoire ou hospitalier

	Ambulatoire n=50	Hospitalier n=40	p
Age — année	60.3 ± 13.8	64 ± 12.6	0.11
Femme — no. (%)	6 (12.24)	8 (20)	0.24
Tension artérielle systolique — mm Hg	117.3 ± 15.3	110.9 ± 16.1	0.06
Fréquence cardiaque — battement/min	71 ± 14.2	73.1 ± 14.0	0.49
IMC — kg/m ²	27.9 ± 5.5	29.7 ± 27.2	0.21
Stade NYHA	2.4 ± 0.5	2.5 ± 0.6	0.51
Fibrillation atriale — no. (%)	10 (20.8)	11 (28.2)	0.29
Antécédents médicaux — no. (%)			
- Diabète	18 (36.7)	14 (35.9)	0.68
- Insuffisance rénale	24 (49.0)	17 (43.6)	0.67
Urémie — mmol/L	10.0 ± 5.2	11.6 ± 5.6	0.16
Kaliémie — mmol/L	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	0.86
DFG — mL/min/1.73 m ²	67.9 ± 26.6	64.0 ± 25.2	0.49
BNP — pg/mL	429 ± 380	723 ± 607	0.02
FEVG — %	30.9 ± 9.1	28.5 ± 9.6	0.24
PAPS — mmhg	36.6 ± 12.1	45.8 ± 15.2	0.003

NYHA : New York Heart Association - DFG : débit de filtration glomérulaire - FEVG: fraction d'éjection ventriculaire gauche - PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique mesurée à l'échocardiographie

Tableau 5 : comparaison des paramètres cliniques, biologiques et échocardiographiques à l'introduction et à 6 mois de suivi, dans le groupe ambulatoire

	Introduction	Suivi à 6 mois	p
Tension artérielle systolique — mmHg	117.4 ± 15.9	112.1 ± 15.8	0.02
Stade NYHA	2.5 ± 0.5	2.0 ± 0.5	0.0001
Créatinine — µmol/ml	109 ± 37.5	115 ± 52.3	0.24
Kaliémie — mmol/ml	4.3 ± 0.5	4.2 ± 0.5	0.29
FEVG — %	30.9 ± 8.6	33.4 ± 9.7	0.04
PAPS — mmhg	35.8 ± 11.7	34.6 ± 15.2	0.60
BNP — pg/mL	391 ± 429	545 ± 695	0.18
NT-proBNP — ng/L	4889 ± 8782	6552 ± 11926	0.68

NYHA : New York Heart Association - FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche - PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique mesurée à l'échocardiographie

Tableau 6 : comparaison des paramètres cliniques, biologiques et échocardiographiques à l'introduction et à 6 mois de suivi, dans le groupe hospitalisation

	Introduction	Suivi à 6 mois	p
Tension artérielle systolique — mm Hg	110.5 ± 16.0	109.8 ± 16.1	0.81
Stade NYHA	2.5 ± 0.6	1.9 ± 0.5	0.0001
Créatininémie — µmol/ml	113.2 ± 38.7	123.9 ± 72.6	0.31
Kaliémie — mmol/L	4.3 ± 0.5	4.2 ± 0.5	0.43
FEVG — %	28.8 ± 10.4	33.6 ± 11.4	0.003
PAPS — mmhg	45.0 ± 15.2	39.5 ± 14.0	0.02
BNP — pg/mL	650 (422.3)	1147 (929)	0.02
nt-proBNP ng/L	3457 (5246)	1605 (1351)	0.29

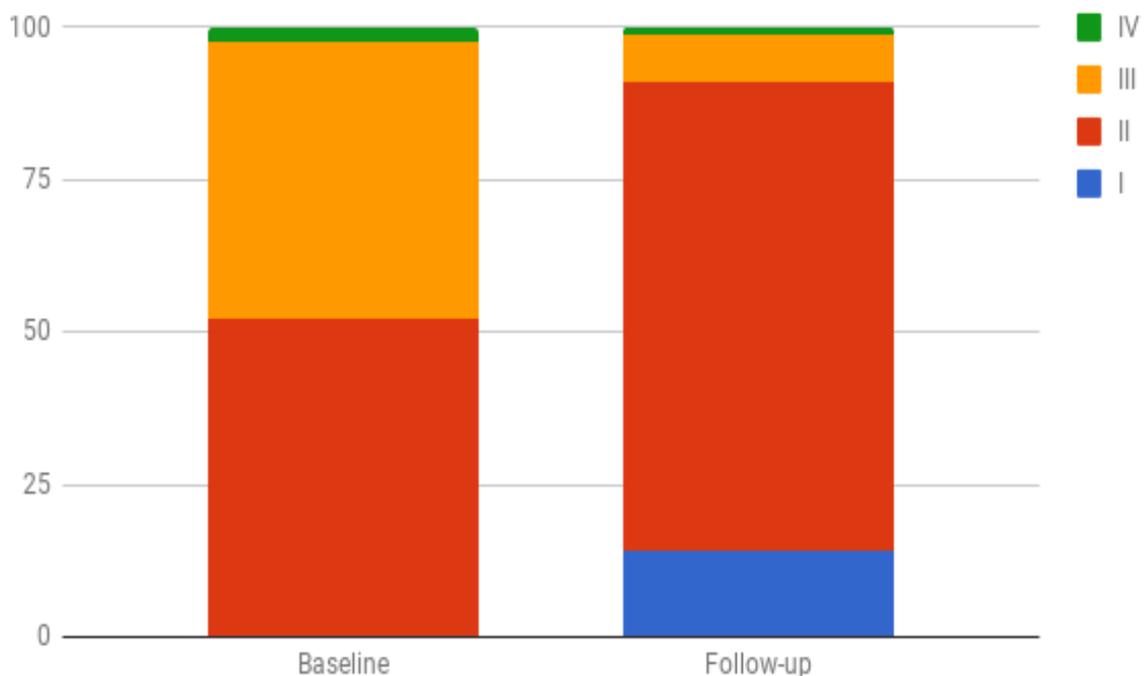
NYHA : New York heart association - FEVG: fraction d'éjection ventriculaire gauche - PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique mesurée à l'échocardiographie - BNP : brain natriuretic peptide - NT-proBNP : N-terminal pro-brain natriuretic peptide

Tableau 7 : Evénements à 6 mois dans le groupe ambulatoire et le groupe hospitalisation

	Ambulatoire no. (%) n=50	Hospitalisation no. (%) n=40	p
Hypotension orthostatique	8 (16.0)	12 (30.0)	0.15
Décompensation cardiaque	7 (14.0)	11 (27.5)	0.19
Insuffisance rénale aiguë	7 (14.0)	8 (20.0)	0.39
Hyperkaliémie	2 (4.0)	3 (7.5)	0.45
Décès toutes causes	3 (6.0)	4 (10.0)	0.42
- Décès d'origine cardio-vasculaire	2 (4.0)	3 (7.5)	0.81
- Décès d'origine non cardio-vasculaire	1 (2.0)	1 (2.5)	0.74
Angio-œdème	0 (0)	0 (0)	NS
Transplantation cardiaque	0 (0)	3 (7,5)	0.25

NS : non significatif

Figure 1 : proportion de patients (%) selon le stade de la NYHA à l'introduction et à 6 mois de suivi.



III. CONCLUSION

L'insuffisance cardiaque avec altération de la FEVG est une pathologie fréquente, associée à un taux de mortalité et de morbidité élevé. Les multiples hospitalisations pour décompensations cardiaques aiguës génèrent des contraintes pour les patients et un coût important pour la société. L'apparition du Sacubitril/Valsartan offre une nouvelle perspective thérapeutique pour ces patients, avec comme nouvelle cible l'inhibition de la Néprilysine et la potentialisation des effets bénéfiques du BNP.

Bien que l'efficacité du Sacubitril/Valsartan ait été démontrée dans l'étude PARADIGM chez une population bien sélectionnée, il semblait logique d'étudier son introduction dans la vie courante. Notre étude suggère un bénéfice clinique et échocardiographique, avec des données comparables avec l'étude PARADIGM. On observe une diminution significative de la NYHA moyen de 2.5 (0.6) à 2.0 (0.5) $p = 0.0001$. On retrouve une augmentation significative de la FEVG : de 29.9 % (9.5) à 33.5 % (10.4) $p = 0.0003$. La tolérance était bonne 20 : (22 %) patients ont présenté une hypotension orthostatique, 15 (16.6 %) patients une poussée d'insuffisance rénale, 5 (5.5 %) une hyperkaliémie. Il y a eu 7 décès (7.7 %).

La pratique en centre hospitalo-universitaire a permis l'introduction du Sacubitril/Valsartan lors d'une hospitalisation au lieu d'une introduction ambulatoire. Bien que les patients recevant le Sacubitril/Valsartan soient plus sévères, la tolérance clinique est comparable à celle des patients ambulatoires. Il en est de même pour le bénéfice clinique et échocardiographique.

Notre étude indique donc une bonne tolérance et une amélioration clinique du Sacubitril/Valsartan dans la pratique courante, sur une cohorte récente. Elle est la première à comparer un groupe de patients ayant eu l'introduction du Sacubitril/Valsartan lors d'une hospitalisation versus en ambulatoire. Les résultats comparables des deux groupes, s'ils sont confirmés par des études de plus haut niveau de preuves, pourraient à termes généraliser l'introduction du Sacubitril/Valsartan lors d'une hospitalisation.

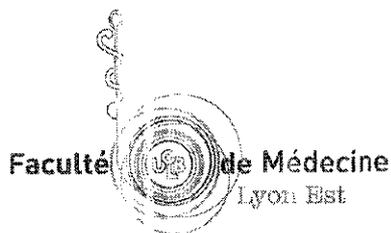
BIBLIOGRAPHIE

1. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *European heart journal*. Mar 1999;20(6):447-455.
2. Hoes AW, Mosterd A. Heart failure: chapter 2. Epidemiology: prevalence, incidence, prognosis. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. May 2004;12(5):235-238.
3. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet*. Feb 28 2015;385(9970):812-824.
4. F Delahaye AM, R Sediq-Sarwari. Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque en Europe : épidémie du 21 e siècle ? *MT cardio*. 2006;2((1)):62-72.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. Jul 14 2016;37(27):2129-2200.
6. Linicus Y, Laufs U. [Epidemiology, etiology and pathophysiology of heart failure]. *Medizinische Monatsschrift fur Pharmazeuten*. Jan 2016;39(1):10-12.
7. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. Jun 12 1999;353(9169):2001-2007.
8. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. Jan 2 1999;353(9146):9-13.
9. listed] Na. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *The New England journal of medicine*. 1987;316(23):1429–1435.
10. listed] Na. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *The New England journal of medicine*. 1991;325(5):293–302.
11. JJ M. CONSENSUS to EMPHASIS: the overwhelming evidence which makes blockade of the renin angiotensin aldosterone system the cornerstone of therapy for systolic heart failure. *European journal of heart failure*. 2011;13(9):929–936.
12. Fryer RM, Segreti J, Banfor PN, et al. Effect of bradykinin metabolism inhibitors on evoked hypotension in rats: rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated angioedema. *British journal of pharmacology*. Mar 2008;153(5):947-955.
13. Blumberg AL DS, Marshall GR, Needleman P. Blood vessel-hormone interactions: angiotensin, bradykinin, and prostaglandins. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 1977;232(3):305-310.
14. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *The New England journal of medicine*. Jul 30 1998;339(5):321-328.
15. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *American heart journal*. May 1998;135(5 Pt 1):914-923.
16. Baxter GF. The natriuretic peptides. *Basic research in cardiology*. Mar 2004;99(2):71-75.
17. Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *International journal of cardiology*. Oct 20 2014;176(3):630-639.

18. Rubattu S, Sciarretta S, Valenti V, Stanzione R, Volpe M. Natriuretic peptides: an update on bioactivity, potential therapeutic use, and implication in cardiovascular diseases. *American journal of hypertension*. Jul 2008;21(7):733-741.
19. Dandamudi S, Chen HH. The ASCEND-HF trial: an acute study of clinical effectiveness of nesiritide and decompensated heart failure. *Expert review of cardiovascular therapy*. May 2012;10(5):557-563.
20. Armstrong PW, Rouleau JL. A Canadian context for the Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide and Decompensated Heart Failure (ASCEND-HF) trial. *The Canadian journal of cardiology*. Jul 2008;24 Suppl B:30B-32B.
21. Northridge DB, Newby DE, Rooney E, Norrie J, Dargie HJ. Comparison of the short-term effects of candoxatril, an orally active neutral endopeptidase inhibitor, and frusemide in the treatment of patients with chronic heart failure. *American heart journal*. Dec 1999;138(6 Pt 1):1149-1157.
22. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet*. Aug 19 2000;356(9230):615-620.
23. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *American journal of hypertension*. Feb 2004;17(2):103-111.
24. Singh JSS, Burrell LM, Cherif M, Squire IB, Clark AL, Lang CC. Sacubitril/valsartan: beyond natriuretic peptides. *Heart*. Oct 2017;103(20):1569-1577.
25. McMurray J, Struthers AD. Effects of angiotensin II and atrial natriuretic peptide alone and in combination on urinary water and electrolyte excretion in man. *Clinical science*. Apr 1988;74(4):419-425.
26. Tsutamoto T, Kanamori T, Morigami N, Sugimoto Y, Yamaoka O, Kinoshita M. Possibility of downregulation of atrial natriuretic peptide receptor coupled to guanylate cyclase in peripheral vascular beds of patients with chronic severe heart failure. *Circulation*. Jan 1993;87(1):70-75.
27. Potter LR, Garbers DL. Dephosphorylation of the guanylyl cyclase-A receptor causes desensitization. *The Journal of biological chemistry*. Jul 25 1992;267(21):14531-14534.
28. Hirata Y, Emori T, Ohta K, Shichiri M, Marumo F. Vasoconstrictor-induced heterologous down-regulation of vascular atrial natriuretic peptide receptor. *European journal of pharmacology*. May 30 1989;164(3):603-606.
29. Ibebuogu UN, Gladysheva IP, Houg AK, Reed GL. Decompensated heart failure is associated with reduced corin levels and decreased cleavage of pro-atrial natriuretic peptide. *Circulation. Heart failure*. Mar 2011;4(2):114-120.
30. Miller WL, Phelps MA, Wood CM, et al. Comparison of mass spectrometry and clinical assay measurements of circulating fragments of B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Circulation. Heart failure*. May 2011;4(3):355-360.
31. Shuhaibar LC, Robinson JW, Vigone G, et al. Dephosphorylation of the NPR2 guanylyl cyclase contributes to inhibition of bone growth by fibroblast growth factor. *eLife*. Dec 4 2017;6.
32. Ferro CJ, Spratt JC, Haynes WG, Webb DJ. Inhibition of neutral endopeptidase causes vasoconstriction of human resistance vessels in vivo. *Circulation*. Jun 16 1998;97(23):2323-2330.
33. Jessup M. Neprilysin inhibition--a novel therapy for heart failure. *The New England journal of medicine*. Sep 11 2014;371(11):1062-1064.

34. Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *Journal of clinical pharmacology*. Apr 2010;50(4):401-414.
35. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*. Sep 11 2014;371(11):993-1004.
36. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *European journal of heart failure*. Sep 2013;15(9):1062-1073.
37. Yandrapalli S, Aronow WS, Mondal P, Chabbott DR. Limitations of Sacubitril/Valsartan in the Management of Heart Failure. *American journal of therapeutics*. Mar/Apr 2017;24(2):e234-e239.
38. Kaluzna-Oleksy M, Kolasa J, Migaj J, et al. Initial clinical experience with the first drug (sacubitril/valsartan) in a new class - ARNIs in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction in Poland. *Kardiologia polska*. Dec 1 2017.
39. Vincenzi A, Cesana F, Ciro A, Garatti L, Achilli F. Sacubitril/Valsartan in "Field Practice" Patients with Advanced Heart Failure: A Monocentric Italian Experience. *Cardiology*. 2017;138 Suppl 1:13-16.
40. Senni M, McMurray JJ, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *European journal of heart failure*. Sep 2016;18(9):1193-1202.
41. Bastien N, Haddad HB, S., Ignaszewski A, Searles G. The parasail study: patient reported outcomes from the canadian real world experience use of sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *The Canadian journal of cardiology*. 2017;33(12):162-163.
42. Nazzari HY, M., Marceau A, Luong M, Clark CA, S., Knoll J, Virani ST, N. Left ventricular fonction improves in heart failure patients treated with sacubitril-valsartan. *The Canadian journal of cardiology*. 2017;33(10):162-163.
43. Pandey AC, S., Verma S. The impact of arni therapy on LV systolic function as measured by 2-d echocardiography : a 1 year case series. *The Canadian journal of cardiology*. 2017;33(10):161-162.
44. Ansara AJ, Kolanczyk DM, Koehler JM. Neprilysin inhibition with sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure: mortality bang for your buck. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. Apr 2016;41(2):119-127.
45. Chrysant SG. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antihypertensive effects of the neprilysin inhibitor LCZ-696: sacubitril/valsartan. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. Jul 2017;11(7):461-468.
46. Luo N, Fonarow GC, Lippmann SJ, et al. Early Adoption of Sacubitril/Valsartan for Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Get With the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF). *JACC. Heart failure*. Apr 2017;5(4):305-309.
47. Novartis Si. 2018.
48. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. May 5 2009;150(9):604-612.
49. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. Dec 2016;17(12):1321-1360.

50. Hormann SM, Davis LE, Pogge EK. From Theory to Practice: The Diuretic Potential of Sacubitril/Valsartan: A Tale of 2 Patients. *The Journal of cardiovascular nursing*. Dec 11 2017.
51. Kaplinsky E. Changing the treatment of heart failure with reduced ejection fraction: clinical use of sacubitril-valsartan combination. *Journal of geriatric cardiology : JGC*. Nov 2016;13(11):914-923.
52. Pellicori P, Urbinati A, Shah P, et al. What proportion of patients with chronic heart failure are eligible for sacubitril-valsartan? *European journal of heart failure*. Jun 2017;19(6):768-778.
53. Vardeny O, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *European journal of heart failure*. Oct 2016;18(10):1228-1234.
54. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Rationale and design of the comParlson Of sacubitril/valsartaN versus Enalapril on Effect on nt-pRo-bnp in patients stabilized from an acute Heart Failure episode (PIONEER-HF) trial. *American heart journal*. Apr 2018;198:145-151.
55. Mair J, Lindahl B, Giannitsis E, et al. Will sacubitril-valsartan diminish the clinical utility of B-type natriuretic peptide testing in acute cardiac care? *European heart journal. Acute cardiovascular care*. Jun 2017;6(4):321-328.
56. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clinical science*. Jan 2016;130(2):57-77.



Nom, prénom du candidat : Aleyan, Mehdi

CONCLUSIONS

L'insuffisance cardiaque avec altération de la FEVG est une pathologie fréquente, associée à un taux de mortalité et de morbidité élevé. Les multiples hospitalisations pour décompensations cardiaques aiguës génèrent des contraintes pour les patients et un coût important pour la société. L'apparition du Sacubitril/Valsartan offre une nouvelle perspective thérapeutique pour ces patients, avec comme nouvelle cible l'inhibition de la Néphriline et la potentialisation des effets bénéfiques du BNP.

Bien que l'efficacité du Sacubitril/Valsartan est été démontrée dans l'étude PARADIGM chez une population bien sélectionnée, il semblait logique d'étudier son introduction dans la vie courante. Notre étude retrouve ce bénéfice clinique et échocardiographique, avec des données comparables avec l'étude PARADIGM. On retrouve une diminution significative de la NYHA moyen de 2.5 (0.6) à 2.0 (0.5) $p = 0.0001$. On retrouve une augmentation significative de la FEVG : de 29.9 % (9.5) à 33.5 % (10.4) $p = 0.0003$. La tolérance était bonne 20 (22) patients ont présenté une hypotension orthostatique, 15 (16.6) patients une poussée d'insuffisance rénale, 5 (5.5) une hyperkaliémie. Il y a eu 7 décès.

La pratique en centre hospitalo-universitaire a permis l'introduction du Sacubitril/Valsartan lors d'une hospitalisation au lieu d'une introduction ambulatoire. Bien que les patients recevant le Sacubitril/Valsartan soient plus sévère, la tolérance clinique est comparable que celle des patients ambulatoires. Il en est de même pour le bénéfice clinique et échocardiographique.



Faculté de Médecine
Lyon Est



Notre étude indique donc une bonne tolérance et une amélioration clinique du Sacubitril/Valsartan dans la pratique courante, sur une cohorte récente. Elle est la première à comparer un groupe de patient ayant eu l'introduction du Sacubitril/Valsartan lors d'une hospitalisation versus en ambulatoire. Les résultats comparables des deux groupes ; s'ils sont confirmés par des études de plus haut niveau de preuves ; pourraient à termes généralisés l'introduction du Sacubitril/Valsartan lors d'une hospitalisation.

Le Président de la thèse,

Nom et Prénom du Président

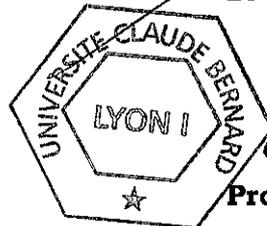
Signature

Newton Nathan

Vu :

Pour Le Président de l'Université

Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



Professeur Gilles RODE

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le

03 SEP. 2018

ALEYAN Mehdi :

Tolérance et Impact Fonctionnel de l'Antagoniste du Récepteur de l'Angiotensine II et de la Néprilysine Chez les Patients avec Insuffisance Cardiaque Chronique Congestive en vie Réelle et Analyse de l'Introduction en Ambulatoire versus en Hospitalisation après Décompensation.

RESUME

L'insuffisance cardiaque avec altération de la FEVG est une pathologie fréquente, associé à un taux de mortalité et de morbidité élevé. Les multiples hospitalisations pour décompensations cardiaques aiguës génèrent des contraintes pour les patients et un coût important pour la société. L'apparition du Sacubitril/Valsartan offre une nouvelle perspective thérapeutique pour ces patients, avec comme nouvelle cible l'inhibition de la néprilysine et la potentialisation des effets bénéfiques du BNP.

Bien que l'efficacité du Sacubitril/Valsartan ait été démontrée dans l'étude PARADIGM chez une population bien sélectionnée, il semblait logique d'étudier son introduction dans la vie courante. Notre étude retrouve ce bénéfice clinique et échocardiographique, avec des données comparables avec l'étude PARADIGM. On retrouve une diminution significative de la NYHA moyenne de 2.5 (0.6) à 2.0 (0.5) $p = 0.0001$. On retrouve une augmentation significative de la FEVG : de 29.9 % (9.5) à 33.5 % (10.4) $p = 0.0003$. La tolérance était bonne 20 (22) patients ont présenté une hypotension orthostatique, 15 (16.6) patients une poussée d'insuffisance rénale, 5 (5.5) une hyperkaliémie. Il y a eu 7 décès (7.7).

La pratique en centre hospitalo-universitaire a permis l'introduction du Sacubitril/Valsartan lors d'une hospitalisation au lieu d'une introduction ambulatoire. Bien que les patients recevant le Sacubitril/Valsartan soient plus sévère, la tolérance clinique est comparable que celle des patients ambulatoires. Il en est de même pour le bénéfice clinique et échocardiographique.

Notre étude indique donc une bonne tolérance et une amélioration clinique du Sacubitril/Valsartan dans la pratique courante, sur une cohorte récente. Elle est la première à comparer un groupe de patient ayant eu l'introduction du Sacubitril/Valsartan lors d'une hospitalisation versus en ambulatoire. Les résultats comparables des deux groupes, s'ils sont confirmés par des études de plus haut niveau de preuves, pourraient à termes généralisés l'introduction du Sacubitril/Valsartan lors d'une hospitalisation.

MOTS CLES : Sacubitril/Valsartan, insuffisance cardiaque, vie réelle, tolérance, impact fonctionnel, hospitalisation, ambulatoire

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Nathan MEWTON
Membres : Monsieur le Professeur Eric BONNEOY-CUDRAZ
Monsieur le Professeur François DELAHAYE
Monsieur le Docteur Laurent SEBBAG

DATE DE SOUTENANCE : lundi 8 octobre 2018

ADRESSE DE L'AUTEUR : 77 rue Villeroy, 69003 LYON

EMAIL : mehdi.aleyan@gmail.com