



# Analyse descriptive du traitement médicamenteux chez des patients hospitalisés pour décompensation cardiaque au CHU de Grenoble

Céline Goubier

► **To cite this version:**

Céline Goubier. Analyse descriptive du traitement médicamenteux chez des patients hospitalisés pour décompensation cardiaque au CHU de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2013. <dumas-00835585>

**HAL Id: dumas-00835585**

**<http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00835585>**

Submitted on 19 Jun 2013

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

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

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Analyse descriptive du traitement médicamenteux chez  
des patients hospitalisés pour décompensation cardiaque  
au CHU de Grenoble

## **THESE**

### **PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

(Diplôme d'Etat)

**GOUBIER Céline**

**Née le 30.03.1988 à Valence (26).**

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE le 21 mai 2013

---

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

**Président du jury :** M. le Professeur RIBUOT Christophe, Doyen de la faculté de Grenoble

**Membres :**

M. le Professeur BAGUET Jean Philippe, Directeur de thèse

M. le Docteur BRUDIEU Etienne

M. le Docteur BOURSEAU Dominique

Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2012-2013

## ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=11)

<b>BAKRI</b>	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>BURMEISTER</b>	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
<b>DROUET</b>	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
<b>LENORMAND</b>	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
<b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
--------------	------	---------------------------------------

<b>CORNET</b>	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
<b>MOSSUZ</b>	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
<b>SEVE</b>	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

## PROFESSEUR EMERITE (n=1)

<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)
----------------	-------	--

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=31)

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
<b>BATANDIER</b>	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
<b>BELAIDI-CORSAT</b>	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
<b>BOURGOIN</b>	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
<b>BRETON</b>	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
<b>BRIANCON-MARJOLLET</b>	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
<b>BUDAYOVA SPANO</b>	Monika	Biophysique (I.B.S)
<b>CAVAILLES</b>	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
<b>DELETRAZ-DELPORTE</b>	Martine	Droit Pharmaceutique  (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
<b>DEMEILLIERS</b>	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Biotechnologies (I.B.S)

Dernière mise à jour : 28/04/2013

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>GUIEU</b>	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
<b>JOYEUX-FAURE</b>	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
<b>KHALEF</b>	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
<b>MOUHAMADOU</b>	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>MELO DE LIMA</b>	Christelle	Biostatistique (L.E.C.A)
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>PERES</b>	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
<b>PEUCHMAUR</b>	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>RACHIDI</b>	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>SOUARD</b>	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie (D.P.M)

## MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

<b>ALLENET</b>	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
----------------	--------	--

Dernière mise à jour : 28/04/2013

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

**BUSSER** Benoit Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)

**GERMI** Raphaëlle Microbiologie (U.V.H.C./MCU-PH)

## PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

**FITE** Andrée P.R.C.E

**GOUBIER** Laurence P.R.C.E

## PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

**BELLET** Béatrice Pharmacie Clinique

**RIEU** Isabelle Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)

**TROUILLER** Patrice Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

**DON** Martin Laboratoire TIMC-IMAG

## PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

**GAUCHARD** Pierre-Alexis (D.P.M)

## ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

**SUEUR** Charlotte Virologie (U.V.H.C.I)

**VAN NOOLEN** Laetitia Biochimie Toxicologie (HP2-DBTP-BGM)

## ATER (n= 6)

**DAYDE David** ATER Parasitologie Mycologie(J.R)

**FAVIER Mathieu** ATER Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)

**HADDAD-AMAMOU Anis** ATER Laboratoire de Pharmacie Galénique

**HENRI Marion** ATER Physiologie– Laboratoire HP2 (JR)

**LEHMANN Sylvia** ATER Biochimie Biotechnologie (JR)

**REGENT-KLOEKNER Myriam** ATER Biochimie (LECA-UJF)

## MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=9)

<b>CAVAREC</b>	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014) HP2 (JR)	Laboratoire
<b>GRAS</b>	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013) HP2 (JR)	Laboratoire
<b>LESART</b>	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013) (TIMC-IMAG)	Laboratoire
<b>MELAINE</b>	Feriel	(01-10-2011 au 30-09-2014) HP2(JR)	Laboratoire
<b>NASRALLAH</b>	Chady	(01-10-2011 au 30-09-2014) HP2(JR)	Laboratoire
<b>THOMAS</b>	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014) HP2 (JR)	Laboratoire
<b>LECERF-SHMIDT</b>	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2015) Pharmacochimie (DPM)	
<b>BERTHOIN</b>	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2015) (TIMC-IMAG-THEREX)	Laboratoire
<b>MORAND</b>	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2015) HP2 (JR)	Laboratoire

---

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie

**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire

**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

**IAB** : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

Dernière mise à jour : 28/04/2013

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie



# UFR de Pharmacie de Grenoble

---

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33(0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



**IBS** : Institut de Biologie Structurale

**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

**LBFA** : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine

**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

## REMERCIEMENTS

*A Monsieur, le Président du Jury, Professeur RIBUOT Christophe,*

Je vous remercie de l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury et de juger mon travail.

Soyez assuré de ma reconnaissance sincère.

*A Monsieur le Professeur BAGUET Jean Philippe,*

Auparavant, vous m'avez beaucoup appris de par vos connaissances tout au long des trois mois de stage que j'ai eu la chance d'exercer dans votre service de cardiologie. Vous m'avez proposé ce sujet de thèse et l'avez dirigé. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée, de votre disponibilité et de votre engagement tout au long de ce travail.

Recevez le témoignage de ma grande considération.

*A Monsieur le Dr BRUDIEU Etienne,*

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury et de codiriger ce travail en tant que pharmacien représentant.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

*A Monsieur le Dr BOURSEAU Dominique,*

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury, pour la relecture de la thèse, pour tes conseils, ta disponibilité et ta sympathie.

Tu m'as encadré, aidé et beaucoup appris tout au long de mes études avec la précieuse aide de Florence PUECHALDOU-VALLON. Je vous remercie tous les deux pour votre soutien et votre engagement.

*Aux titulaires des officines pour lesquelles j'ai eu l'occasion de travailler,*

Tout particulièrement Mme REYNAUD Danièle pour votre sympathie, Mr et Mme GUIGON Stéphane et Hélène pour avoir acceptés d'être mes « maîtres de stage » ; vous m'avez aidé à progresser tout au long de ces années d'étude.

*A ma marraine Nathalie,*

J'ai toujours été admirative de toi, tu m'as donné cette envie de réussir. Pour tes conseils et ton soutien, je te remercie.

*A Jacques et Chantal, deux membres à part entière de la famille,*

Je vous remercie pour tous les bons moments passés ensemble, pour votre soutien et votre aide ; vous avez toujours été là pour moi depuis toutes ces années.

*A mes parents, ma sœur, mes grands-parents,*

Je vous remercie pour votre soutien à toute épreuve au cours de ces longues années études. Pour vos conseils, votre écoute. Vous avez toujours été là pour moi, vous m'avez remonté le moral... Et surtout pour tous les bons moments passés ensemble, les fous rires et les bons souvenirs : MERCI de tout cœur !

*A Matthieu,*

Je te remercie d'être à mes côtés chaque jour et de m'épauler au quotidien. Pour chaque moment passé ensemble. A nous.

## **TABLE DES MATIERES**

1	INTRODUCTION.....	1
2	L'INSUFFISANCE CARDIAQUE .....	3
2.1	Données générales .....	3
2.1.1	Définition .....	3
2.1.2	Les différents types d'insuffisance cardiaque .....	3
2.1.3	Physiopathologie .....	4
2.1.4	Diagnostic.....	4
2.2	Les traitements.....	10
2.2.1	Les traitements non médicamenteux .....	10
2.2.2	Les traitements médicamenteux .....	12
3	ETUDE CLINIQUE.....	24
3.1	Objectifs de l'étude.....	24
3.2	Matériels et méthodes .....	24
3.2.1	Type d'étude.....	24
3.2.2	Choix des patients .....	24
3.2.3	Réalisation de la fiche de recueil de données.....	25
3.2.4	Analyse statistique.....	27
3.3	Résultats.....	27
3.3.1	Caractéristiques générales des patients .....	27
3.3.2	Caractéristiques de l'insuffisance cardiaque chez les patients étudiés .....	30

3.3.3	Analyse des prescriptions à l'entrée dans le service .....	31
3.3.4	Analyse des traitements à la sortie (N = 46). .....	34
3.3.5	Mode de sortie du service.....	36
3.4	Discussion.....	36
3.4.1	Caractéristiques générales .....	37
3.4.2	Clairance rénale et IEC ou ARA II .....	38
3.4.3	Les bêta-bloquants.....	40
3.4.4	Les diurétiques .....	42
3.4.5	Les anti-aldostérones.....	42
3.4.6	Autres traitements .....	43
3.4.7	Education thérapeutique du patient.....	44
3.4.8	Mode de sortie du service.....	46
4	BIBLIOGRAPHIE .....	47
5	CONCLUSIONS .....	53

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Critères de Framingham

Tableau 2 : Classification de la NYHA

Tableau 3 : Les étiologies de l'insuffisance cardiaque.

Tableau 4 : Liste des IEC ayant l'AMM dans l'IC.

Tableau 5 : Liste des bêta-bloquants ayant l'AMM dans l'IC.

Tableau 6 : Liste des antagonistes des récepteurs à l'aldostérone ayant l'AMM dans l'IC.

Tableau 7 : Liste des ARA II ayant l'AMM dans l'IC.

Tableau 8 : Liste des diurétiques pouvant être utilisés comme adjuvant au traitement de l'IC.

Tableau 9 : Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire (N = 50).

Tableau 10 : Données du bilan biologique analysées

Tableau 11 : Facteur ayant favorisé la décompensation cardiaque (N = 50).

Tableau 12 : Liste des IEC prescrits à l'entrée, posologie moyenne et pourcentage de patients ayant une posologie optimale.

Tableau 13 : Liste des bêta-bloquants prescrits à l'entrée, posologie moyenne et pourcentage de patients ayant une posologie optimale.

Tableau 14 : Liste des IEC prescrits à la sortie, posologie moyenne et pourcentage de patients ayant une posologie optimale.

Tableau 15 : Liste des bêta-bloquants prescrits à la sortie, posologie moyenne obtenue et pourcentage de patients ayant une posologie optimale.

Tableau 16 : Mode de sortie du service de cardiologie (N = 50).

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Traitements possibles pour les patients avec une IC systolique chronique (NYHA classe 2 à 4).

Figure 2 : Répartition par classes d'âge des patients, N = 50.

## LISTE DES ABREVIATIONS

IC	Insuffisance cardiaque
ESC	European Society of Cardiology
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
IDM	Infarctus du myocarde
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
NYHA	New York Heart Association
ECG	Electrocardiogramme
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
BNP	Brain Natriuretic Peptide
HTA	Hypertension artérielle
IEC	Inhibiteur enzyme de conversion
AMM	Autorisation de mise sur le marché
DCI	Dénomination commune internationale
RRR	Réduction du Risque Relatif
RALES	Randomised Aldactone Evaluation Study
ARA II	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
EMPHASIS-HF	Eplerenone in mild patients hospitalization and survival study in heart failure
CHARM	Candesartan in heart failure : assessment of reduction in mortality and morbidity
Val-HeFT	Valsartan heart failure trial



GC	Glycoside cardiaque
BAV	Bloc auriculo-ventriculaire
IMC	Indice de masse corporel
BMJ	British Medecine Journal
DFG	Débit de filtration glomérulaire
SSR	Soin de suite et rééducation
HAD	Hospitalisation à domicile
EHPAD	Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
RESIC	Réseau des insuffisants cardiaques
I-CARE	Education thérapeutique des insuffisants cardiaques

# 1 INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque (IC) est une maladie fréquente évoluant par poussées pouvant être fatale. Il est essentiel de la diagnostiquer le plus précocement possible afin de réduire la morbi-mortalité liée à cette maladie grâce à un suivi optimal.

L'IC est une pathologie touchant plus fréquemment les personnes âgées. Sa prévalence ne cesse d'augmenter du fait du vieillissement de la population et des améliorations du traitement des pathologies cardiovasculaires.

Selon la Société Européenne de Cardiologie (ESC), sa prévalence serait estimée entre 1 et 2% de la population adulte dans les pays développés et dépasserait 10% chez les personnes de 70 ans ou plus. La mortalité par IC augmente ainsi avec l'âge [1].

L'étude de Stewart et coll., en Angleterre en 2001, portant sur 16.224 hommes et 14.842 femmes montre que l'IC est associée à une plus mauvaise survie à long terme que le cancer de la prostate chez les hommes et le cancer du sein chez les femmes ( $p < 0.001$ ) [2]. Le taux de survie après une première poussée d'IC était de 25% dans cette étude.

Les patients souffrant d'IC ont une histoire naturelle marquée par de nombreuses hospitalisations secondaires à des décompensations cardiaques. C'est pourquoi la prise en charge des patients insuffisants cardiaques chroniques doit être multidisciplinaire dès la sortie d'hospitalisation, mettant ainsi en jeu le rôle à la fois du cardiologue, du médecin généraliste, du diététicien, du tabacologue, du kinésithérapeute ... et du pharmacien.

Ainsi, en dépit de thérapeutiques de plus en plus complexes et efficaces, une large part des hospitalisations et des complications de l'IC chronique pourraient être évitées. En effet, elles sont dues à des arrêts de traitements ou des erreurs de prise en charge en lien avec une formation inadaptée du patient et/ou de ses proches [3]. De nombreuses études ont prouvées que l'éducation thérapeutique du patient suscite la participation active du patient à son processus de soin et de suivi, et est un élément clé pour éviter une progression de la maladie et améliorer la qualité et l'espérance de vie.

Des recommandations de bonnes pratiques de prescription ont été rédigées et publiées en 2001 [4], puis mises à jour en 2005, 2008, 2010 et 2012 afin d'obtenir une amélioration

des prescriptions médicamenteuses. Néanmoins, nous verrons à travers notre étude que les pratiques de prescription diffèrent de celles préconisées par les recommandations.

Notre étude a été réalisée au sein du service de cardiologie du CHU de Grenoble sur un panel de 50 patients hospitalisés pour décompensation de leur IC.

Les différences de prescription médicamenteuse constatées au lors de la prise en charge de l'IC sont-elles dues à des conditions de santé particulières des patients imposant une stratégie individualisée ?

L'étude que nous avons réalisée a pour but de visualiser quelles peuvent être les discordances sur les pratiques de prescription et quelles en sont les raisons éventuelles.

## 2 L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

### 2.1 Données générales

#### 2.1.1 Définition

L'IC est une pathologie provoquée par l'altération de la fonction pompe (remplissage et/ou éjection du sang) du cœur [5]. L'ESC la définit selon trois critères, dont les deux premiers sont indispensables :

- Signes cliniques d'IC : dyspnée, asthénie, rétention hydrosodée conduisant à la congestion pulmonaire et/ou aux œdèmes périphériques
- Mise en évidence objective (par échographie de préférence) d'une dysfonction cardiaque (systolique et/ou diastolique) au repos
- En cas de doute, établissement d'une réponse favorable au traitement : amélioration rapide des symptômes sous diurétiques.

Il s'agit, en fait, plus d'une maladie d'organisme que d'organe, car l'altération de la fonction ventriculaire gauche provoque nombre de dysfonctionnements, tels la stimulation de multiples systèmes hormonaux (catécholamines, système rénine-angiotensine-aldostérone, endothéline, arginine-vasopressine...), une sécrétion de cytokines, une insuffisance rénale, une dysfonction endothéliale diffuse, une cachexie musculaire..., concourant finalement à la création d'un véritable cercle vicieux. A côté de ces dysfonctionnements délétères, existent quelques systèmes de contre-régulation ; les peptides natriurétiques en constituent l'exemple type [3].

#### 2.1.2 Les différents types d'insuffisance cardiaque

Nous ne parlerons que de la dysfonction ventriculaire gauche. Il en existe deux types : la dysfonction systolique lorsque la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est diminuée et est inférieure à 45% ; la dysfonction diastolique avec une FEVG > 45%) mais une anomalie du remplissage ventriculaire gauche.

La thérapeutique sera alors différente selon qu'il s'agisse d'une IC gauche avec FEVG conservée ou altérée.

Il est important de faire la distinction entre IC chronique et IC aigüe qui est le plus souvent une décompensation d'un' IC chronique où l'on observe une apparition brutale et rapide d'une dyspnée associée à des signes de congestion pulmonaire.

### **2.1.3 Physiopathologie**

Dès la modification des conditions de fonctionnement du cœur, apparaît un remodelage de celui-ci touchant tous les niveaux : moléculaire, cellulaire et tissulaire. Ce remodelage est à l'origine de l'IC chronique. Les facteurs responsables et les processus cellulaires entraînant ce remodelage sont identiques pour un processus brutal tel l'infarctus du myocarde (IDM), ou pour une atteinte progressive du ventricule gauche comme dans l'hypertension artérielle ou les valvulopathies.

Le début de ce remodelage se fait sous l'influence de facteurs mécaniques et neurohormonaux ; c'est ce que l'on appelle le « stress biomécanique » qui peut avoir une origine intrinsèque ou extrinsèque aux myocytes. Parmi les causes extrinsèques, on retrouve les surcharges de travail hémodynamique, mais aussi les causes hormonales. Une ischémie répétée ou une dysfonction endothéliale chronique sont aussi des facteurs importants du remodelage [6].

### **2.1.4 Diagnostic**

#### **2.1.4.1 Les signes cliniques**

Le syndrome d'IC associe des signes fonctionnels survenant à l'effort ou au repos, comme une toux sèche à l'effort, au repos ou en décubitus (l'orthopnée est un signe spécifique de l'IC), ainsi que des signes physiques [7,8]. Les principaux symptômes sont la dyspnée

d'effort et l'asthénie, mais ces signes fonctionnels ne sont si spécifiques ni sensibles. D'autres signes peuvent être retrouvés telle une nycturie/oligurie ou une hépatalgie d'effort.

Les critères de Framingham permettent le diagnostic clinique d'IC avec une spécificité de 78% et une sensibilité de 100% (tableau 1).

### **Tableau 1 : Critères de Framingham**

L'IC est diagnostiquée s'il y a présence de deux critères majeurs ou d'un critère majeur et de deux critères mineurs :

<b>Critères majeurs</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Dyspnée paroxystique nocturne ou orthopnée</b></li><li>- <b>Distension veineuse</b></li><li>- <b>Cardiomégalie</b></li><li>- <b>Crépitants</b></li><li>- <b>Œdème pulmonaire</b></li><li>- <b>Galop (B3)</b></li><li>- <b>Augmentation de la pression veineuse centrale &gt; 16 cm d'eau</b></li><li>- <b>Temps de circulation &gt;25 sec</b></li><li>- <b>Reflux hépto-jugulaire</b></li></ul>
<b>Critères mineurs</b> (non attribuables à une autre pathologie : BPCO, ascite, ...)
<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Œdème bilatéral des chevilles</b></li><li>- <b>Toux nocturne</b></li><li>- <b>Dyspnée d'effort</b></li><li>- <b>Epanchement pleural</b></li><li>- <b>Hépatomégalie</b></li><li>- <b>Tachycardie (&gt;120 battements/min)</b></li><li>- <b>Capacité vitale réduite de 30%</b></li></ul>
<b>Critère majeur ou mineur</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Perte de poids &gt; 4,5 kg en 5 jours en réponse à un traitement de l'IC</b></li></ul>

En raison des comorbidités associées, le diagnostic clinique de l'IC est plus difficile chez les personnes âgées. De nombreux symptômes peuvent être communs à d'autres affections telle que la dyspnée, essentielle dans l'IC, ou à l'inverse d'autres symptômes peuvent ne pas être présents à cause de l'IC ou de la limitation fonctionnelle d'une autre pathologie. Toutefois, l'orthopnée reste un critère d'orientation de bonne valeur diagnostique, même chez la personne âgée [9-12].

La classification de la New York Heart Association (NYHA) permet d'évaluer la sévérité de la dyspnée et de la codifier selon quatre stades (tableau 2).

**Tableau 2 : Classification de la NYHA**

<b>Stade 1</b>	<b>Absence de gêne sauf pour des efforts importants et inhabituels</b>
<b>Stade 2</b>	Limitation survenant à l'effort (marche rapide, montée d'escalier)
<b>Stade 3</b>	Limitation des gestes de la vie courante
<b>Stade 4</b>	Gêne au moindre effort et dyspnée permanente au repos

#### **2.1.4.2 Les examens complémentaires**

Le bilan initial de tout patient souffrant d'IC doit comporter au moins un examen échodoppler cardiaque, un électrocardiogramme, une radiographie thoracique et un bilan biologique [7,8]. Les autres examens seront discutés au cas par cas ultérieurement.

L'imagerie joue un rôle central dans le diagnostic de l'IC ainsi que pour guider le choix du traitement. Parmi les différentes modalités d'imagerie à disposition, l'échocardiographie est la méthode de choix du fait de sa précision, sa disponibilité (y compris la portabilité), sa sécurité et son faible coût.

**L'échocardiographie** fournit des informations sur l'anatomie cardiaque (par exemple, la géométrie, les volumes, la masse) et la fonction (par exemple, la fonction du ventricule gauche dont le mouvement de sa paroi, la fonction valvulaire, la fonction ventriculaire droite, la pression artérielle pulmonaire, l'état du péricarde).

Parmi les examens de base l'électrocardiogramme permet de rechercher des éléments évoquant une étiologie à la myocardopathie. Sa valeur prédictive négative est excellente ; en effet l'ECG est normal chez seulement 5% des patients souffrants d'IC. On considère par conséquent, que le diagnostic d'IC peut être écarté en présence d'un ECG normal.

La **radiographie thoracique** permet la recherche de diagnostic différentiel, notamment en cas de doute sur l'origine d'une dyspnée, et des signes d'IC ou d'atteinte cardiaque. Il s'agit d'un examen simple, rapide et peu coûteux.

Enfin, le **bilan biologique** comporte une numération formule sanguine, un ionogramme sanguin, une mesure de la créatinine afin d'évaluer la fonction rénale par un calcul de la clairance à la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault ou du MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), un bilan hépatique et un bilan métabolique. Il comprend également le **dosage de peptides natriurétiques de type B (BNP ou NT-proBNP)**. Ces peptides présentent de nombreux atouts qui en font des biomarqueurs majeurs des pathologies cardiovasculaires et notamment de l'IC. Ainsi, le dosage du BNP ou du NT-proBNP est préconisé dans l'algorithme décisionnel de la ESC dès 2001 comme examen de première intention pour exclure le diagnostic d'IC [14].

Le pré-proBNP est synthétisé essentiellement dans la paroi ventriculaire puis sécrété sans stockage. Ce n'est qu'en situation pathologique avec mise en tension anormale ou « distension » de la paroi ventriculaire que synthèse et sécrétion deviennent importantes. Par ailleurs, les peptides natriurétiques inhibent le système rénine-angiotensine-aldostérone ce qui est « bénéfique » au cours de l'IC.

Les taux sanguins de BNP et de NT-proBNP augmentent dans l'IC congestive et sont corrélés à sa sévérité, notamment du fait d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche et de l'augmentation des pressions de remplissage. Le BNP et le NT-proBNP sont aussi sécrétés par le ventricule droit. Ainsi, en cas d'embolie pulmonaire sévère, d'hypertension artérielle pulmonaire primitive ou d'emphysème décompensé, des taux de BNP entre 100 et 500 pg/ml ne sont pas rares.

Finalement, l'intérêt diagnostique du dosage réside dans sa forte valeur prédictive négative avec un seuil de BNP de 100 pg/mL. Pour le NT-proBNP le seuil d'exclusion d'une IC est de 300 pg/mL en cas de dyspnée aiguë. En ambulatoire, pour les patients à facteurs de



risque cardiovasculaire ou en dyspnée chronique, les seuils d'exclusion de ce même marqueur sont de 125 pg/mL (pour un âge inférieur à 75 ans) et de 450 pg/mL (pour un âge supérieur ou égal à 75 ans). Il existe malgré tout une zone « grise » (100 à 500 pg/mL pour le BNP, et 300 à 1800 pg/mL pour le NT-proBNP) où le dosage ne permet pas de conclure sur l'origine de la dyspnée. La synthèse et la sécrétion des peptides natriurétiques de type B nécessitent un délai (2 à 4 heures) avant d'atteindre un taux anormal détectable. Le taux de BNP peut être normalisé 2 à 3 jours après le traitement d'une décompensation modérée sur dysfonction ventriculaire gauche peu sévère.

Au cours d'une hospitalisation pour décompensation, la cinétique de décroissance du BNP ou le taux de BNP obtenu avant la sortie du patient, constituent un marqueur pronostique très spécifique du devenir à court terme des patients (risque relatif augmenté par 5 pour des taux situés entre 350 et 700 pg/mL BNP et de 15 pour des taux supérieurs à 700 mg/mL) [3].

Ces résultats ont été confirmés plus récemment par l'étude randomisée multicentrique française STARS où selon le même schéma que précédemment, le taux d'hospitalisation diminuait chez les patients pour lesquels un dosage de BNP était réalisé à chaque consultation, avec pour indication de majorer le traitement en cas de valeur supérieure à 100 pg/mL [14].

### **2.1.4.3 Les étiologies**

Les causes les plus courantes de dégénérescence fonctionnelle du cœur sont les altérations du muscle cardiaque, l'ischémie aigüe ou chronique, l'augmentation de la résistance vasculaire due à l'hypertension artérielle, ou le développement d'une tachyarythmie telle la fibrillation auriculaire. La maladie coronaire est de loin la cause la plus courante de maladie myocardique, présentant la cause initiale de l'IC chez 70% des patients. Les valvulopathies sont quant à elles responsables de 10% des cas de l'IC et les autres myocardopathies d'également 10% [15-17]. L'HTA est quant à elle la première étiologie de l'IC ; en effet, elle est retrouvée chez environ 70% des patients insuffisants cardiaques [1].

**Tableau 3 : Les étiologies de l'insuffisance cardiaque.**

<b>Etiologies de l'insuffisance cardiaque</b>		
<b>Maladie coronaire</b>	Crises d'angor, infarctus du myocarde...	
<b>Hypertension artérielle</b>	Souvent associée à une hypertrophie ventriculaire gauche avec fraction d'éjection conservée	
<b>Cardiomyopathie</b>	<b>Familiale</b>	Hypertrophique, dilatée, dysplasie ventriculaire droite arythmogène, restrictive, cardiomyopathie ventriculaire gauche non homogène
	<b>Acquise</b>	Myocardite infectieuse, immune, toxique (chimiothérapie, drogue, alcool, métaux lourds)
	<b>Endocrine/nutritionnelle</b>	Phéochromocytome, déficit en vitamine, déficit en sélénium, hypophosphatémie, hypocalcémie
	<b>Grossesse</b> <b>Infiltration</b>	Amyloïdose, sarcoïdose...
<b>Valvulopathie</b>	Mitrale, aortique, tricuspide, pulmonaire.	
<b>Péricardite</b>	Péricardite constrictive, épanchement péricardique.	
<b>Endocardite infectieuse</b>		
<b>Cardiopathies congénitales</b>		
<b>Arythmies</b>	Tachyarythmies atriales/ventriculaires, dysfonctionnement du nœud sinusal.	
<b>Troubles de la conduction</b>	Blocs atrio-ventriculaires.	
<b>Autres</b>	Anémies, sepsis, thyrotoxicose, maladie de Paget, fistule artérioveineuse.	
<b>Surcharge volémique</b>	Insuffisance rénale, iatrogénie (perfusion post-opératoire par exemple).	

## **2.2 Les traitements**

### **2.2.1 Les traitements non médicamenteux**

La gestion personnelle des traitements fait partie de la réussite du traitement de l'IC et peut considérablement influencer sur les symptômes, la capacité fonctionnelle, le bien-être, la morbidité et le pronostic. S'autogérer sur ce plan peut être défini comme une action visant à maintenir la stabilité physique ; l'absence de comportement adapté au traitement peut aggraver l'état de la maladie, et entraîne alors la détection des premiers symptômes de détérioration [19].

#### **2.2.1.1 L'observance au traitement**

Il a été démontré qu'une bonne observance diminue la morbidité et la mortalité et améliore le bien être des patients insuffisants cardiaques.

Selon la littérature, seuls 20 à 60% des patients sont observants vis-à-vis de leurs traitements médicamenteux ou non. Les données de l'étude Euro-Heart Failure démontrent qu'une large proportion des patients ont, soit mal compris la teneur et la finalité de ce traitement, soit ont déjà eu des difficultés de compréhension face aux explications sur leurs traitements ou sur leur régime alimentaire [19].

Les patients ayant une IC doivent recevoir une éducation thérapeutique concernant, d'une part leur pathologie et d'autre part leurs médicaments. En effet, ils doivent connaître les effets attendus de leurs traitements mais aussi les effets inattendus indésirables tels que la toux ou la modification du goût sous traitement IEC, la déshydratation sous diurétiques... Par ailleurs, certains médicaments sont à éviter en association avec les traitements de l'IC tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les coxibs, les antiarythmiques de classe I, les antagonistes calciques, les antidépresseurs tricycliques, les corticoïdes et le lithium [20].

### **2.2.1.2 La reconnaissance des symptômes**

Le personnel soignant doit avoir expliqué aux patients ce qu'implique l'IC, ses causes, comment en reconnaître les symptômes et enfin comment réagir face à l'apparition de ces symptômes. Les patients doivent savoir prendre les mesures appropriées telles que l'augmentation de la dose de diurétique prescrit et/ou contacter l'équipe de soins de santé référente.

### **2.2.1.3 Le contrôle du poids**

La prise de poids est souvent associée à une augmentation de la rétention hydrosodée et à une dégradation de l'état du patient. Les patients doivent être conscients qu'une décompensation cardiaque sans gain de poids peut se produire.

Les personnes souffrant d'IC doivent surveiller leur poids de façon régulière afin d'appréhender tout changement notable, de préférence dans le cadre d'une routine quotidienne. Dans le cas d'un gain de poids subit et inattendu de plus de 2 kg en 3 jours, les patients peuvent augmenter leur dose de diurétique et doivent alerter l'équipe soignante. Les risques de déshydratation par l'usage excessif d'un diurétique doit être expliqué afin d'éviter le risque d'insuffisance rénale aiguë.

### **2.2.1.4 Règles hygiéno-diététiques**

La **restriction sodée** est recommandée dans les IC symptomatiques afin d'éviter la rétention hydrique. Bien qu'aucune ligne directrice spécifique n'existe, la consommation excessive de sel doit être évitée. On proposera alors un régime modérément salé soit 4 à 6 g de sel si l'évolution clinique est stable. Les patients doivent être particulièrement bien informés quant à la teneur en sel des aliments courants. Attention cependant aux substituts du sel qui peuvent contenir du potassium ; ingéré en grande quantité ce succédané peut conduire à une hyperkaliémie, notamment en cas de traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) [21].

La **restriction hydrique** à moins d'1,5L/jour peut être envisagée chez les patients présentant des symptômes graves d'IC en particulier s'ils présentent une hyponatrémie. Une restriction hydrique de routine chez les patients présentant des symptômes légers à modérés ne semble pas conférer un avantage clinique.

L'**alcool** peut avoir un effet inotrope négatif, et peut être associée à une augmentation de la pression artérielle et à un risque de troubles du rythme. L'utilisation excessive peut être nuisible. En revanche, elle est autorisée dans la limite de 10-20 g /jour (soit 1 à 2 verres de vin par jour) sauf si une cardiomyopathie alcoolique est présente auquel cas la consommation d'alcool est proscrite.

Le **tabac** est reconnu comme un facteur de risque cardiovasculaire ; ainsi, il est recommandé aux patients en IC d'arrêter de fumer. Ils pourront bénéficier de l'aide au sevrage tabagique disponible, tels les substituts nicotiniques, et/ou avoir recours aux consultations de tabacologie.

### **2.2.1.5 Obésité et activité physique**

La pratique d'un exercice physique est recommandé si possible chez tous les patients insuffisants cardiaques dont l'évolution de la pathologie est stable. Il n'existe aucune preuve que l'entraînement physique devrait être limité à des sous-groupes particuliers de patients (étiologie, la classe NYHA, FEVG ou de médicaments). Les programmes de formation semblent avoir des effets similaires qu'ils soient prodigués dans un hôpital ou à la maison.

### **2.2.2 Les traitements médicamenteux**

Les buts du traitement pharmacologique chez les patients insuffisants cardiaques sont de soulager les symptômes et les signes cliniques tels que les œdèmes, de prévenir les hospitalisations, et d'améliorer la survie. La réduction de la mortalité et du taux d'hospitalisations reflète la capacité d'un traitement efficace pour ralentir ou prévenir la dégradation progressive de l'IC.

Trois antagonistes neuro-hormonaux, les IEC, les bêta-bloquants et les antagonistes du récepteur minéralo-corticoïde, sont fondamentaux dans la prise en charge de l'IC systolique et devraient être considérés pour chaque patient. Ils sont souvent utilisés en association aux diurétiques afin de soulager les symptômes et les signes de congestion.

### 2.2.2.1 Les IEC

Les IEC ont un effet sur le remodelage du ventricule gauche permettant une amélioration substantielle de la FEVG.

Ils sont recommandés en première intention en association à un bêta-bloquant chez tous les patients ayant une FEVG  $\leq 40\%$  pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC et le risque de mort prématurée.

Ils peuvent causer, de manière occasionnelle, une dégradation de la fonction rénale, une hyperkaliémie, une hypotension symptomatique, de la toux, et plus rarement un angiooedème. Ils doivent être utilisés uniquement chez des patients ayant une fonction rénale adéquate (créatinine  $\leq 221 \mu\text{mol/L}$  ou  $\leq 2,5 \text{ mg/dL}$  ou un débit de filtration glomérulaire  $\geq 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) et un taux normal de potassium sanguin. Il est possible d'observer une augmentation de la créatinine sérique de 10 à 15% chez les patients atteints d'IC sévère quel que soit la valeur de la créatinine sérique initiale.

Les contre-indications à l'utilisation des IEC sont les antécédents d'œdèmes de Quincke sous IEC, une sténose bilatérale des artères rénales connues, une hyperkaliémie supérieure à 5 mmol/L. Les effets indésirables observés peuvent être une toux sèche (notamment chez les patients atteints de bronchopathie post-tabagique), une hypotension, une insuffisance rénale, une hyperkaliémie, un angiooedème ou une syncope [22].

**Tableau 4 : Liste des IEC ayant l'AMM dans l'IC.**

	Dose d'initiation (mg)	Dose optimale (mg)
<b>DCI</b>		
<b>captopril</b>	6.25 mg trois fois par jour	50 mg trois fois par jour

<b>enalapril</b>	2.5 mg deux fois par jour	10-20 mg deux fois par jour
<b>lisinopril</b>	2.5-5.0 mg une fois par jour	20-35 mg une fois par jour
<b>ramipril</b>	2.5 mg une fois par jour	5 mg deux fois par jour
<b>trandolapril</b>	0.5 mg une fois par jour	4 mg une fois par jour
<b>périndopril</b>	2 mg une fois par jour	8 mg une fois par jour
<b>quinapril</b>	5 mg une fois par jour	20 mg une fois par jour
<b>fosinopril</b>	5 mg une fois par jour	20 mg une fois par jour
<b>cilazapril</b>	0.5 mg une fois par jour	2.5 mg une fois par jour

Il est important de rappeler aux patients que les bénéfices du traitement par IEC sont visibles au bout de quelques semaines à quelques mois après le début du traitement. Les bénéfices patents sont une amélioration de la symptomatologie, la prévention des hospitalisations et un allongement de la survie.

#### **2.2.2.2 Les bêta-bloquants**

Ce traitement est complémentaire aux IEC et les deux thérapies devraient être précocement entreprises après le diagnostic d'IC avec FEVG réduite. Les bêta-bloquants devraient être initiés chez des patientes stables et utilisés avec prudence chez les patients qui ont eu une décompensation cardiaque récente. Ils sont recommandés pour tous les patients souffrant d'IC avec une dyspnée de stade 2 à 4.

Les bêta-bloquants ont des propriétés anti-ischémiques, sont efficaces dans la réduction du risque de mortalité cardiaque subite et mènent à une réduction précoce importante de la mortalité globale. Trois études ont montré que le traitement par bêta-bloquant réduit la mortalité (RRR  $\approx$  34% dans chaque étude) et les hospitalisations (RRR 28-36%) au bout d'un an de traitement environ. Le carvédilol [23-24], le bisoprolol [25] et le succinate de métoprolol [26-27] sont associés à une diminution à long terme de la mortalité globale, à une diminution des cas de mort subite et de celle de la mortalité suite à une progression de l'IC chez des patients classés stade 2 à 4 de la NYHA selon plusieurs études randomisées, contrôlées versus placebo.

Les seuls médicaments de l'IC qui augmentent de manière significative la FEVG sont les bêta-bloquants, que la cardiomyopathie soit ischémique ou non. Cependant, cette amélioration ne signifie pas que la capacité à l'effort est améliorée à cause de l'effet chronotrope négatif des bêta-bloquants [28].

Les contre-indications des bêta-bloquants sont l'asthme, les broncho-pneumopathies sévères, la bradycardie excessive et l'hypotension symptomatique.

Par ailleurs, il faut être attentif à l'action biphasique des bêta-bloquants avec une aggravation possible en début de traitement, malgré une amélioration à long terme. La dose d'initiation doit être faible et augmentée progressivement (doublement de la posologie toutes les 1 à 2 semaines) jusqu'à la dose optimale. Ils peuvent avoir un effet inotrope négatif qui peut décompenser l'IC, ils peuvent exacerber un asthme ou entraîner une vasoconstriction périphérique.

**Tableau 5 : Liste des bêta-bloquants ayant l'AMM dans l'IC.**

	<b>Dose d'initiation (mg)</b>	<b>Dose optimale (mg)</b>
<b>Bêta-bloquants</b>		
<b>bisoprolol</b>	1.25 mg une fois par jour	10 mg une fois par jour
<b>carvédilol</b>	3.125 mg deux fois par jour	25-50 mg deux fois par jour
<b>succinate de métoprolol</b>	12.5/25 mg une fois par jour	200 mg une fois par jour
<b>nébivolol</b>	1.25 mg une fois par jour	10 mg une fois par jour

### **2.2.2.3 Antagonistes aux récepteurs minéralo-corticoïdes/aldostérone**

Le spironolactone et l'éplérénone bloquent les récepteurs qui fixent l'aldostérone et autres corticostéroïdes. Ce sont les chefs de file des antagonistes aux récepteurs minéralo-corticoïdes.

Les inhibiteurs de l'aldostérone doivent être utilisés chez les patients ayant des symptômes persistants (NYHA de classe 2 à 4) et une FEVG inférieure à 35% malgré un traitement par IEC plus bêta-bloquant pour réduire le risque d'hospitalisation et de décès.



Le traitement par spironolactone conduit à une réduction du risque relatif de décès de 30% et une réduction du risque relatif d'hospitalisation pour IC d'environ 35% en moyenne dans les deux ans après le début du traitement. Ces bénéfices s'ajoutent à ceux obtenus par un traitement conventionnel comprenant un IEC.

Le traitement par l'éplérénone (jusqu'à 50 mg par jour) conduit à une diminution du risque relatif de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC de 37%. [29]

Des réductions sont aussi constatées sur les taux de décès quel qu'en soit la cause (24%), sur les décès d'origine cardiovasculaire (24%), les hospitalisations toutes causes confondues (23%) et les hospitalisations pour IC (42%). Ces bénéfices sont obtenus en moyenne dans les 21 mois après le début du traitement et s'ajoutent à ceux du traitement conventionnel par IEC et bêta-bloquant.

Cependant, le spironolactone et l'éplérénone peuvent causer une hyperkaliémie ou dégrader la fonction rénale, ce qui était rare dans l'essai contrôlé randomisé, mais qui peuvent survenir plus fréquemment dans la pratique ordinaire, en particulier chez les personnes âgées. Ces deux molécules peuvent être utilisées chez des patients avec une fonction rénale adéquate et présentant une kaliémie normale. Dans le cas où ces molécules seraient utilisées, un suivi du taux plasmatique en électrolytes et une évaluation de la fonction rénale sont nécessaires.

Le spironolactone peut également causer une gynécomastie douloureuse chez les hommes (10% versus 1% avec placebo, in the Randomised Aldactone Evaluation Study, RALES). Cet effet indésirable est moins fréquent avec l'éplérénone [30]. Les études de suivi qui ont été réalisées avec l'éplérénone et la spironolactone n'ont pas pris en compte les patients qui avaient une créatinémie > 221 µmol/L et une natrémie > 5 mmol/L.

**Tableau 6 : Liste des antagonistes des récepteurs à l'aldostérone ayant l'AMM dans l'IC.**

	<b>Dose d'initiation</b>	<b>Dose optimale</b>
<b>Antagonistes aux récepteurs de l'aldostérone ayant l'AMM dans l'IC</b>		
<b>Spirolactone</b>	25 mg une fois par jour	25-50 mg une fois par jour
<b>Eplérénone</b>	25 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour

D'autres traitements peuvent être utiles pour les patients souffrant d'IC. Ils n'ont cependant pas montré clairement une réduction de la mortalité mais la plupart ont montré des bénéfices convaincants en termes de réduction des symptômes, et du nombre d'hospitalisation pour décompensation cardiaque. Ils représentent des traitements alternatifs ou complémentaires au traitement conventionnel. Ces traitements sont : les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), l'ivabradine, la digoxine et autres digitaliques, les vasodilatateurs et les acides gras polyinsaturés (oméga 3).

#### **2.2.2.4 Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**

Ils restent recommandés comme une alternative chez les patients intolérants aux IEC. Ils ne constituent plus un traitement de première intention chez des patients souffrant d'IC avec une FEVG  $\leq$  40% et qui demeurent symptomatiques malgré un traitement optimal comportant un IEC et un bêta-bloquant.

Dans l'étude EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure), l'eplérénone montre une réduction plus importante de la morbi-mortalité qu'avec une association avec un ARA II [29]. Dans les deux études RALES et EMPHASIS-HF, un traitement par inhibiteur des récepteurs à l'aldostérone réduit la mortalité toutes causes confondues, alors que tel n'est pas le cas avec un traitement par ARA II.

Les essais CHARM (Candesartan in Heart Failure : Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) et Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) ont montré qu'un traitement par ARA II améliore les symptômes et la qualité de vie. D'autres études montrent qu'ils améliorent la capacité d'exercice [31-32].

Un traitement par candésartan entraîne une diminution du risque relatif d'accidents cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC de 23% (réduction du risque absolu 7% sur plus de 34 mois de suivi). Le traitement par valsartan a été aussi bénéfique dans l'étude Val-HeFT [32].

Les résultats de ces deux essais, montrent qu'un surplus de bénéfice est obtenu en utilisant des doses plus élevées d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone et soulignent l'importance d'atteindre, si possible, les doses cibles avérées bénéfiques dans les recommandations.

Les ARA II sont recommandés chez les patients avec une FEVG inférieure à 40%, intolérants aux IEC (pour cause de toux) afin de diminuer le risque d'hospitalisation et de mort prématurée. Les patients devront tout de même être traités par un bêta-bloquant et un antagoniste des récepteurs minéralo-corticoïde si leur FEVG est inférieure à 35%. Ils sont aussi recommandés pour diminuer le risque d'hospitalisation chez les patients ayant une FEVG inférieure à 40% avec des symptômes persistants, malgré un traitement par IEC et bêta-bloquant et qui ne supportent pas les antagonistes des récepteurs minéralo-corticoïdes.

**Tableau 7 : Liste des ARA II ayant l'AMM dans l'IC.**

	<b>Dose d'initiation</b>	<b>Dose optimale</b>
<b>ARA II ayant l'AMM dans l'IC</b>		
<b>Candésartan</b>	4 mg par jour	32 mg par jour
<b>Valsartan</b>	40 à 80 mg par jour	320 mg par jour

Les contre-indications des ARA II sont les sténoses bilatérales des artères rénales et insuffisance rénale sévère et hyperkaliémie....

### **2.2.2.5 Les diurétiques**

Les diurétiques soulagent la dyspnée et les œdèmes ; ils sont recommandés pour ces raisons chez les patients ayant des signes et des symptômes de congestion, quelle que soit la FEVG [33-34].

Les diurétiques de l'anse provoquent une diurèse plus intense et plus courte que les diurétiques thiazidiques qui procurent une diurèse moins importante mais plus prolongée. Les thiazidiques peuvent être moins efficaces chez les patients ayant une fonction rénale altérée. Les diurétiques de l'anse sont souvent préférés aux thiazidiques pour traiter une IC avec FEVG diminuée, car ils agissent en synergie et permettent de traiter les œdèmes résistants.

Le but des diurétiques est d'atteindre et de maintenir une volémie normale correspondant au poids sec du patient en utilisant les doses les plus faibles possibles. Cela signifie que ces doses doivent être ajustées en particulier après obtention du poids sec du corps afin d'éviter le risque de déshydratation conduisant à une hypotension et une dysfonction rénale. Des doses trop élevées de diurétiques de l'anse peuvent entraîner une détérioration de la fonction rénale et une ototoxicité. Les thiazidiques, quant à eux, sont à éviter chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min, sauf en cas de prescription de diurétiques de l'anse agissant en synergie afin d'augmenter leur efficacité [35].

Les diurétiques peuvent réduire le débit cardiaque chez les patients ayant une FEVG préservée et empêche parfois l'utilisation d'autres traitements de la maladie comme les IEC ou les inhibiteurs de l'aldostérone chez ces patients.

Si un diurétique hypokaliémiant est utilisé en association à un IEC ou à un inhibiteur de l'aldostérone (ou ARA II), une supplémentation en potassium n'est souvent pas nécessaire. En revanche, une hyperkaliémie peut apparaître si un diurétique épargneur de potassium ou une supplémentation potassique sont associés à un IEC et un inhibiteur de l'aldostérone. L'association d'un IEC, d'un inhibiteur de l'aldostérone et d'un ARA II est contre-indiquée.

**Tableau 8 : Liste des diurétiques pouvant être utilisés comme adjuvant au traitement de l'IC.**

	<b>Dose d'initiation</b>		<b>Dose usuelle quotidienne</b>	
<b>Diurétiques de l'anse par voie orale ou intraveineuse</b>				
Furosémide	20 à 40 mg		40 à 240 mg	
Bumétanide	0.5 à 1 mg		1 à 5 mg	
Torasémide	5 à 10 mg		10 à 20 mg	
<b>Diurétiques thiazidiques</b>				
Bendrofluméthiazide	2.5 mg		2.5 à 10 mg	
Hydrochlorothiazide	25 mg		12.5 à 100 mg	
Métolazone	2.5 mg		2.5 à 10 mg	
Indapamide	2.5 mg		2.5 à 5 mg	
<b>Diurétiques épargneurs de potassium</b>				
	+ IEC/ARA II	- IEC/ARA II	+ IEC/ARA II	- IEC/ARA II
Spironolactone / Eplérénone	12.5 à 25 mg	50 mg	50 mg	100 à 200 mg
Amiloride	2.5 mg	5 mg	5 à 10 mg	10 à 20 mg
Triamterene	25 mg	50 mg	100 mg	200 mg

#### 2.2.2.6 Digoxine et autres glycosides cardiaques (GC).

Ils sont utilisés chez les patients avec une IC symptomatique et une fibrillation auriculaire quel que soit le stade de l'IC, bien que les autres traitements soient préférés. Les glycosides cardiaques ralentissent la fréquence cardiaque afin d'améliorer la fonction ventriculaire et les symptômes [36].

Les deux GC les plus utilisés sont la digoxine et la digitoxine ; leur profil pharmacodynamiques sont identiques mais leur cinétique est différente : la digoxine est excrétée par voie rénale et la digitoxine est métabolisée par le foie, ce qui est préférable en cas d'insuffisance rénale chez le sujet âgé. Cependant l'efficacité et la sécurité de la digitoxine n'ont pas été correctement étudiées dans le cadre de l'IC.

La digoxine peut aussi être utilisée chez les patients en rythme sinusal ayant une IC symptomatique et une FEVG inférieure à 40%. Elle n'a pas d'effet sur la mortalité ; en revanche, elle pourrait diminuer le nombre d'hospitalisations pour aggravation de l'IC

Les effets indésirables de la digoxine sont des arythmies auriculaires et ventriculaires, surtout si le patient présente une hypokaliémie.

Les contre-indications de la digoxine sont une bradycardie, les BAV du 2<sup>ème</sup> et du 3<sup>ème</sup> degré, une maladie sinusale, le syndrome sino-carotidien, le syndrome de Wolf-Parkinson-White, les myocardiopathies hypertrophiques et obstructives, et les hypo- ou hyperkaliémies (qui peuvent augmenter les troubles du rythme).

#### **2.2.2.7 Les vaso-dilatateurs**

Les vaso-dilatateurs peuvent être utilisés dans le cadre d'un angor ou d'une hypertension artérielle en tant qu'adjuvant au traitement habituel de l'IC. Ils sont parfois prescrits lorsque les signes congestifs persistent, malgré un traitement optimal ou, lors d'une IC d'origine ischémique pour soulager la lésion myocardique.

L'hydralazine et l'isosorbide dinitrate peuvent être considérés comme une alternative aux IEC ou aux ARA II, si aucun ne sont tolérés, pour réduire le risque d'hospitalisations dû à une IC et le risque de mort prématurée chez les patients présentant une FEVG inférieure à 45% et un ventricule gauche dilaté (ou une FEVG inférieure à 35%). Les patients devraient alors se voir appliquer un traitement par bêta-bloquant ainsi qu'un antagoniste aux récepteurs à l'aldostérone.

Les inhibiteurs calciques ne devraient pas être utilisés car ils ont un effet inotrope négatif qui peut aggraver l'IC. Dans cette classe, seuls l'amlodipine ou la félodipine peuvent être utilisés afin de traiter une hypertension artérielle ou un angor concomitant à l'IC et non contrôlé par l'utilisation des bêta-bloquants ou des dérivés nitrés.

#### **2.2.2.8 Les anti-arythmiques**

L'amiodarone est le seul anti-arythmique, à l'exclusion des bêta-bloquants, pouvant être utilisé dans l'IC pour traiter ou contenir un trouble du rythme chez les patients ayant une fibrillation auriculaire. Ils n'ont cependant pas d'effet sur la mortalité globale des patients souffrant d'IC avec une FEVG diminuée.

### **2.2.2.9 L'ivabradine**

L'ivabradine est une molécule qui inhibe le canal If dans le nœud sinusal. Son seul effet pharmacologique connu est de ralentir le rythme cardiaque chez les patients ayant un rythme sinusal normal (il ne peut pas ralentir le rythme ventriculaire en fibrillation auriculaire).

Ce traitement devrait être considéré chez les patients en rythme sinusal présentant une FEVG inférieure à 35%, un rythme cardiaque supérieur à 70 battements par minute, et des symptômes persistants (NYHA classe 2 à 4) malgré un traitement optimal par bêta-bloquant plus IEC et antagoniste des récepteurs minéralo-corticoïdes. Il peut être envisagé comme alternative chez les patients intolérants aux bêta-bloquants, en association aux IEC et aux antagonistes des récepteurs minéralo-corticoïdes.

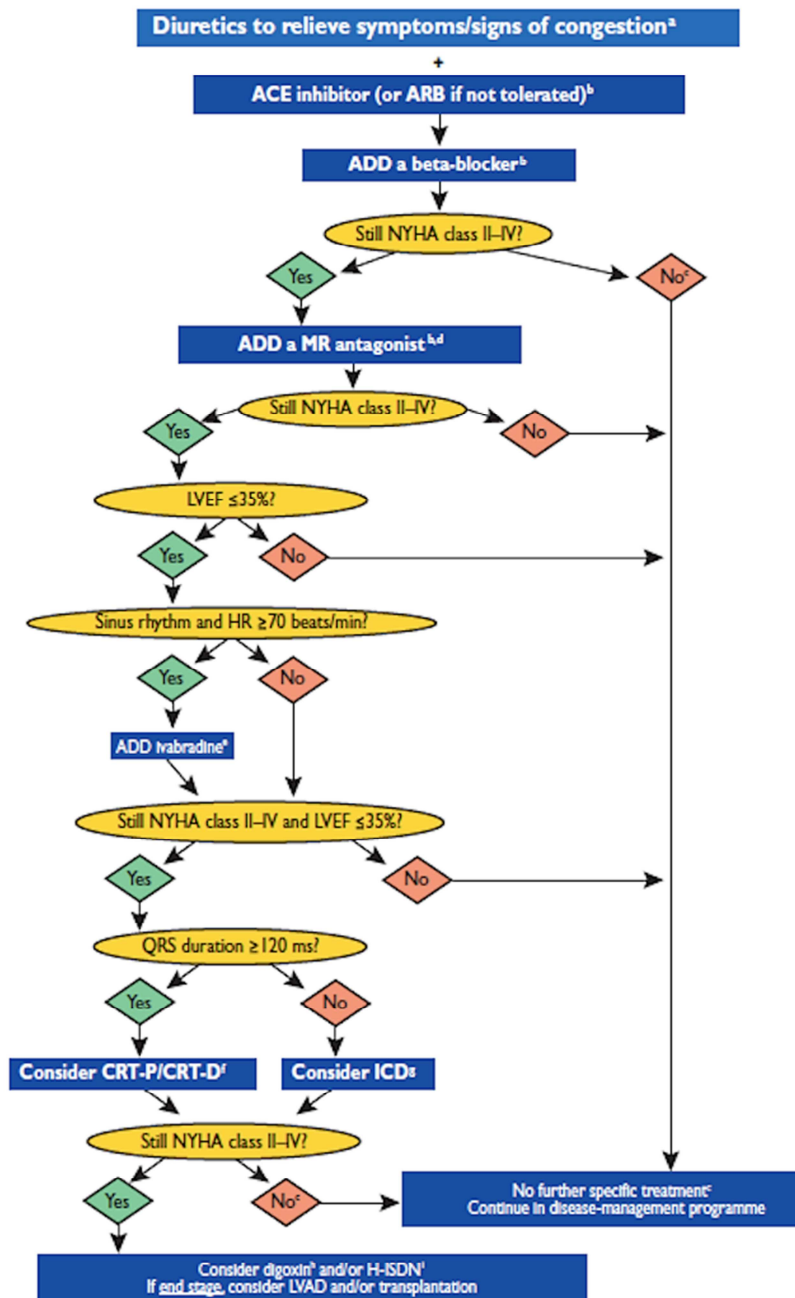
Bien que l'ivabradine ne permette pas de diminuer le risque de décès cardiovasculaire, ou d'infarctus du myocarde ou d'hospitalisation pour IC, elle est très bien tolérée. Elle permet d'améliorer la fonction du ventricule gauche et la qualité de vie.

Les effets indésirables observés dont une bradycardie symptomatique, apparaissent chez 5% des patients traités par ivabradine. Par ailleurs 3% des patients ont rapportés des effets indésirables visuels de type phosphènes [37].

### **2.2.2.10 Récapitulatif des traitements médicamenteux.**

**Figure 1 : Traitements possibles pour les patients avec une IC systolique chronique (NYHA classe 2 à 4).**

Source : ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 page 1805.



ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; CRT-D = cardiac resynchronization therapy defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy pacemaker; H-ISDN = hydralazine and isosorbide dinitrate; HR = heart rate; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; LBBB = left bundle branch block; LVAD = left ventricular assist device; LVEF = left ventricular ejection fraction; MR antagonist = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.

<sup>a</sup> Diuretics may be used as needed to relieve the signs and symptoms of congestion (see Section 7.5) but they have not been shown to reduce hospitalization or death.

<sup>b</sup> Should be titrated to evidence-based dose or maximum tolerated dose below the evidence-based dose.

<sup>c</sup> Asymptomatic patients with an LVEF  $\leq 35\%$  and a history of myocardial infarction should be considered for an ICD.

<sup>d</sup> If mineralocorticoid receptor antagonist not tolerated, an ARB may be added to an ACE inhibitor as an alternative.

<sup>e</sup> European Medicines Agency has approved ivabradine for use in patients with a heart rate  $\geq 75$  b.p.m. May also be considered in patients with a contraindication to a beta-blocker or beta-blocker intolerance.



## **3 ETUDE CLINIQUE**

### **3.1 Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de cette étude est de comparer les traitements de l'IC d'entrée et de sortie de 50 patients qui ont été hospitalisés pour une décompensation cardiaque quelle qu'en soit l'origine. Ces prescriptions seront par la suite comparées aux recommandations de l'ESC et décrites.

Les objectifs secondaires seront :

- d'identifier les causes de décompensation cardiaque les plus fréquemment rencontrées
- de déterminer l'imputabilité d'une éventuelle iatrogénie médicamenteuse, ou d'une mauvaise observance au traitement
- d'évaluer les habitudes de prescription des médecins face à une IC chronique
- de proposer des stratégies afin d'améliorer la prise en charge de ces patients d'un point de vue médical mais aussi pharmaceutique.

### **3.2 Matériels et méthodes**

#### **3.2.1 Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective et transversale.

#### **3.2.2 Choix des patients**

Au cours de cette enquête, 50 patients ont été sélectionnés pour leur motif d'hospitalisation : « décompensation cardiaque » quelle qu'en soit l'origine, sans

distinction de sexe ou d'âge. Le choix du nombre de patients a été fixé au début de l'étude afin d'obtenir un nombre suffisant pour que les résultats soient exploitables, soit plus de 30 patients, mais pas trop important afin que l'étude soit réalisable dans la période de temps disponible. Les premiers patients sélectionnés en janvier 2012 ont été choisis de manière continue selon leur entrée dans le service et toujours selon le seul critère d'inclusion « hospitalisation pour décompensation cardiaque ». A partir du mois d'avril 2012, les patients ont été sélectionnés de manière discontinue et aléatoire. Au total, le recueil de données a été effectué entre le 18 janvier 2012 et le 22 novembre 2012 dans les unités B et C du service de cardiologie du CHU de Grenoble. Le but de cette étude était d'analyser les prescriptions des patients souffrant d'IC chronique.

### **3.2.3 Réalisation de la fiche de recueil de données**

Une fiche de recueil de données a été préalablement établie afin de recueillir les informations pertinentes à étudier, de manière à obtenir les mêmes données pour chaque patient.

Cette fiche contient les **données générales de chaque patient** : sexe, âge, taille, poids, IMC, date d'entrée dans le service, durée du séjour et facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, hypertension artérielle, diabète, obésité, dyslipidémie, hérédité).

Une seconde partie comporte des **données biologiques** : créatinémie à l'entrée et à la sortie, taux de NT pro BNP à l'entrée et en fin d'hospitalisation, ainsi que la kaliémie dans les mêmes conditions.

Les **paramètres cardiaques** recueillis pour chaque patient sont : la valeur de la FEVG, le type de myocardiopathie et la cause de décompensation cardiaque ayant entraîné l'hospitalisation.

L'**observance** des patients a été évaluée selon une liste de six questions précises :

- Hier avez-vous oublié de prendre vos médicaments ?
- Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicaments ?

- Vous est-il arrivé de prendre votre traitement en retard par rapport à l'heure habituelle ?
- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que votre mémoire vous faisait défaut ?
- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que vous pensez que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?
- Pensez-vous que vous avez trop de médicaments à prendre ?

Ces questions ont été posées de manière sporadique tout au long des entretiens pharmaceutiques réalisés par des externes ou des internes en pharmacie.

Le nombre de oui répondu à chaque question étant additionné, le score d'observance est évalué : ainsi aucun oui correspond à une bonne observance, un ou deux oui correspond à une observance moyenne, à partir de 3 oui l'observance est dite mauvaise.

Les **traitements** identifiés sont ceux de l'IC : bêta-bloquant, IEC ou ARA II, anti-aldostérone, diurétiques et autres traitements tels que antagonistes calciques ... ; ces traitements sont notés à l'inclusion et à la fin d'hospitalisation. Les anti-arythmiques et les glycosides cardiotoniques ont été exclus de ce recueil de données car bien que ces médicaments représentent un traitement à part entière dans l'IC associée à des troubles du rythme, trop de données manquaient ; ainsi pour éviter les biais de statistiques, j'ai choisi de ne pas en tenir compte.

Les **causes éventuelles de non prescription** des IEC/ARA II et bêta-bloquants seront précisés quand elles sont connues.

Les **modes de sortie du service** sont : domicile simple, SSR, autre service hospitalier, HAD, ou autres situations dont le décès.

Ces fiches ont été remplies à l'aide des dossiers informatiques accessibles via le système informatique CristalNet (logiciel du CHU de Grenoble) et dossiers papiers de chaque patient dans les archives de l'hôpital.

### 3.2.4 Analyse statistique

Les données ont été saisies sur le logiciel Excel 2010©.

L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel SPSS® (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Les variables quantitatives suivant une distribution normale sont exprimées en moyenne et déviation standard, les variables qualitatives en fréquence et pourcentage.

Les comparaisons de variables quantitatives sont effectuées grâce au t-test. Lorsque les effectifs sont réduits, le test de Mann-Whithney est utilisé. Les comparaisons de variables qualitatives sont effectuées grâce au test du khi-2. En cas d'effectifs réduits (< 5), le test de Fisher est alors utilisé. La relation est considérée statistiquement significative lorsque p est strictement inférieur à 0,05.

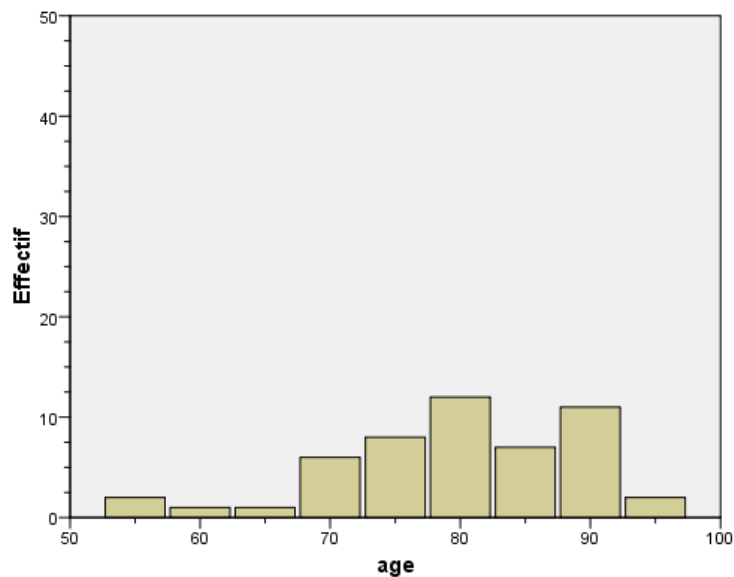
## 3.3 Résultats

### 3.3.1 Caractéristiques générales des patients

Cinquante patients ont été inclus.

- ✓ L'âge moyen des patients était de  $79,7 \pm 9,5$  ans, avec une médiane à 81 ans. Les hommes représentaient 50% des patients (N = 25) et les femmes 50% (N = 25).

**Figure 2 :** Répartition par classes d'âge des patients, N = 50, (Moyenne = 79,7 ans ; écart type = 9,5 ans ; minimum = 55 ans ; maximum = 95 ans).



- ✓ L'IMC a été calculé pour 33 patients sur les 50. Trente-trois patients avaient leur taille inscrite dans le dossier et 45 avaient été pesés. L'IMC moyen est de 27 kg/m<sup>2</sup> avec un minimum de 12,1 et un maximum de 39.9. Onze patients sur 33 ont une corpulence normale (IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>) et deux tiers des patients sont en surpoids avec 12 sujets obèses (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>).
  
- ✓ Les facteurs de risques évalués sont l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le diabète, le tabac actif, l'obésité (donnée relevée dans les dossiers patients), et l'hérédité.

**Tableau 9 : Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire (N = 50).**

<b>Facteurs de risque cardiovasculaire</b>	<b>Prévalence</b>
Hypertension artérielle	74%
Dyslipidémie	50%
Diabète	44%
Tabac	40%
Obésité	30%
Hérédité	4%

Il est à noter que la prévalence cumulée des facteurs de risque est supérieure à 100% car certains patients présentent plusieurs facteurs de risque. Seuls 6% des patients n'ont aucun facteur de risque, 24% ont un seul facteur de risque, 24% en ont deux, 22% en ont trois, 16% en ont 4 et 8% ont 5 facteurs de risque.

- ✓ La valeur moyenne de la créatininémie à l'entrée dans le service est de  $139 \pm 65$   $\mu\text{mol/L}$  contre  $144 \pm 82$   $\mu\text{mol/L}$  à la sortie.

Selon la formule de Cockcroft et Gault, applicable en théorie aux sujets de moins de 65 ans ayant un IMC normal, la clairance à la créatinine moyenne à l'entrée est de  $40,4 \pm 18,3$  mL/min contre  $39,8 \pm 17,9$  mL/min à la sortie. Pour ce calcul, seuls 42 patients ont été inclus car 4 patients sont décédés en cours d'hospitalisation, et 4 autres ont une donnée manquante : le poids ne permettant pas d'utiliser cette formule.

Selon la formule du MDRD applicable aux patients de plus de 65 ans ou en cas d'IMC < 18 ou > 30 kg/m<sup>2</sup>, la clairance à la créatinine moyenne à l'entrée est de  $54,5 \pm 22,9$  mL/min contre  $54,7 \pm 24,1$  mL/min à la sortie. Pour ce calcul, 46 patients ont été inclus, les 4 patients décédés en cours d'hospitalisation étant exclus du fait de l'absence de valeur de la créatinine à la sortie du service.

- ✓ Concernant les données du bilan biologique, seules les valeurs de NT pro BNP et la kaliémie ont été relevées.

**Tableau 10 : Données du bilan biologique analysées**

	Valeurs à l'entrée (moyenne $\pm$ DS)	Valeurs à la sortie (moyenne $\pm$ DS)
<b>NT pro BNP</b>	$8.840 \pm 10.354$ ng/L (N = 49)	$3.381 \pm 4.980$ ng/L (N = 38)
<b>Kaliémie</b>	$4,07 \pm 0,77$ mmol/L (N = 50)	$4,16 \pm 0,51$ mmol/L (N = 45)

- ✓ Concernant le formulaire d'observance, 28% des patients ont répondu à aucun oui, ce qui signifie que 28% des patients sont très observants vis-à-vis de leurs traitements ; 14% ont un oui et 12% ont deux oui, ce qui montre que 26% des

patients ont une observance moyenne vis-à-vis de leurs médicaments. 12% ont répondu oui à trois questions et 2% à quatre questions, soit 14% de patients ayant une mauvaise observance médicamenteuse. Les autres patients (32%) de l'étude n'ont pas eu de questionnaire d'observance du fait de l'absence d'interne ou d'externe en pharmacie dans le service.

### **3.3.2 Caractéristiques de l'insuffisance cardiaque chez les patients étudiés**

- ✓ La FEVG moyenne est de 46,6% avec un minimum à 15% et un maximum à 70%. Ces données ont été relevées à l'entrée dans le service et estimées à l'aide de l'échographie cardiaque. La FEVG a été calculée pour 48 patients sur 50.
- ✓ Le stade de NYHA a été noté à l'entrée dans le service. Pour cette donnée, seuls 21 patients ont été inclus car, pour les 29 autres patients, cette donnée était manquante. Le stade de NYHA moyen est de 2,8 avec un minimum à 2 et un maximum à 4.
- ✓ Dans notre étude, 46% des patients avaient une myocardopathie d'origine ischémique, 38% une myocardopathie d'origine hypertensive, 22% d'origine valvulaire et pour 16% des patients une myocardopathie autre (rythmique, hypertrophique, ou mixte). Le total cumulé des prévalences dépasse 100% car certains patients avaient une myocardopathie mixte et ont été comptabilisés dans plusieurs catégories.
- ✓ Tous les patients inclus dans cette étude étaient hospitalisés pour décompensation cardiaque quelle qu'en soit la cause. Parmi les facteurs ayant le plus fréquemment favorisé la décompensation, on peut noter une ischémie myocardique, une poussée hypertensive, une fibrillation auriculaire, une surinfection bronchique, un écart de régime, une cause iatrogène, la non observance des patients vis-à-vis de leurs traitements, des causes inconnues, et enfin des causes diverses (anémie, choc septique...) (Tableau 11).

**Tableau 11 : Facteur ayant favorisé la décompensation cardiaque (N = 50).**

<b>Facteur favorisant</b>		<b>Prévalence</b>
<b>Ischémie myocardique</b>		0%
<b>Poussée hypertensive</b>		4%
<b>Fibrillation auriculaire</b>		16%
<b>Surinfection bronchique</b>		36%
<b>Ecart de régime</b>		4%
<b>Iatrogénie médicamenteuse</b>		2%
<b>Non observance au traitement</b>		4%
<b>Cause inconnue</b>		26%
<b>Autre</b>	Anémie	4%
	Pose d'une prothèse totale de genou	2%
	Choc septique	2%
	Chute mécanique	2%
	Détresse respiratoire	2%
	Pyélonéphrite	2%

Parmi les patients ayant une cause de décompensation cardiaque inconnue, sont répertoriés les patients pour lesquels les cardiologues n'ont pas mis en évidence de cause de décompensation, mais aussi ceux dont le facteur déclenchant la décompensation cardiaque n'apparaît pas dans leur dossier.

### **3.3.3 Analyse des prescriptions à l'entrée dans le service**

- ✓ 30% des patients admis dans le service ont un traitement par IEC ; tous IEC utilisés avaient une AMM dans l'IC.

**Tableau 12 : Liste des IEC prescrits à l'entrée, posologie moyenne et pourcentage de patients ayant une posologie optimale.**



	Prévalence	Posologie moyenne	Posologie optimale atteinte
<b>IEC ayant l'AMM dans l'IC</b>			
ramipril	12%	4.75 mg ± 4.1 mg	33.3%
périndopril	10%	4.8 mg ± 3.0 mg	40%
quinapril	4%	15 mg ± 7 mg	50%
lisinopril	2%	20 mg	100%
fosinopril	2%	20 mg	100%
enalapril	0%		
captopril	0%		
trandolapril	0%		
cilazapril	0%		

Seuls 33.3% des patients prenaient comme IEC le ramipril à une posologie optimale à l'entrée dans le service, 40% avaient du périndopril à une posologie optimale, 50% du quinapril à dose optimale et 100% des patients qui prenaient du lisinopril ou du fosinopril avaient une dose optimale d'IEC.

- ✓ 58% des patients hospitalisés recevaient un bêta-bloquant à leur entrée ; parmi eux, 86% prenaient un bêta-bloquant possédant l'AMM dans l'IC et 14% avaient un bêta-bloquant n'ayant pas d'AMM dans l'IC.

**Tableau 13 : Liste des bêta-bloquants prescrits à l'entrée, posologie moyenne et pourcentage de patients ayant une posologie optimale.**

	Prévalence	Posologie moyenne	Posologie optimale atteinte
<b>Bêta-bloquant ayant l'AMM dans l'IC</b>			
bisoprolol	32%	3.75 mg ± 3.3 mg	18.8%
nébivolol	14%	4.1 mg ± 1.6 mg	0%
métoprolol	4%	75 mg ± 35 mg	0%
carvédilol	0%		
<b>Bêta-bloquant n'ayant pas l'AMM dans l'IC</b>			

aténolol	6%	117 mg ± 29 mg	
céliprolol	2%	200 mg	

Seuls 18,8% des patients sont entrés dans le service avec un bêta-bloquant ayant l'AMM dans l'IC à dose optimale.

- ✓ 78% des patients avaient un diurétique à l'entrée dont 8% comportaient une association de deux diurétiques. Parmi les patients qui avaient une prescription de diurétiques, 70% recevaient du furosémide. La posologie moyenne du furosémide était de 159 mg ± 169 mg. Les autres diurétiques prescrits étaient de l'hydrochlorothiazide (12%), du bumétanide (2%) et de l'indapamide (2%).
- ✓ 18% des patients recevaient un ARA II à l'entrée ; 2% des sujets avaient un ARA II et un IEC associés.
- ✓ 6% des patients prenaient un anti-aldostérone (spironolactone dans tous les cas) et, parmi ces patients, 66% avaient une FEVG inférieure ou égale à 35% (selon les recommandations de la société de cardiologie).
- ✓ Les autres traitements prescrits à l'entrée sont des inhibiteurs calciques (amlodipine 11%, lercanidipine 8%, nicardipine 4%, diltiazem 4%, manidipine 2%, nifédipine 2%), un antihypertenseur central (rilménidine 2%), un alpha-bloquant (urapidil 12%), un inhibiteur direct de la rénine (aliskiren 2%).  
Parmi les 31% de patients sous inhibiteurs calciques, seuls 35% recevaient un inhibiteur calcique non contre-indiqué (amlodipine) dans l'IC.  
2% des patients recevaient de l'ivabradine. Aucun de ces patients n'avait une prescription concomitante de bêta-bloquant.

### 3.3.4 Analyse des traitements à la sortie (N = 46).

- ✓ 34.8% des patients sont sortis du service en ayant une prescription d'IEC (tous ayant une AMM dans l'IC).

**Tableau 14 : Liste des IEC prescrits à la sortie, posologie moyenne et pourcentage de patients ayant une posologie optimale.**

	Prévalence	Posologie moyenne	Posologie optimale atteinte
<b>IEC ayant l'AMM dans l'insuffisance cardiaque</b>			
ramipril	8.7%	2.8 mg ± 1.6 mg	0%
périndopril	23.9%	3.8 mg ± 2.3 mg	18.2%
quinapril	0%		
lisinopril	2.2%	20 mg	100%
fosinopril	0%		
enalapril	0%		
captopril	0%		
trandolapril	0%		
cilazapril	0%		

67.4% des patients n'avaient pas d'IEC à la sortie du service. Les raisons évoquées étaient : insuffisance rénale (73.3%), toux (6.7%), hypotension artérielle (3.3%), causes inconnues (20% !).

Les pourcentages cumulés sont supérieurs à 100% car un des patients n'avaient pas pu bénéficier d'un traitement par IEC pour causes d'IR et d'hypotension orthostatique associées.

Parmi les patients n'ayant pas de traitement par IEC à la sortie, 12.9% avaient une clairance à la créatinine selon MDRD inférieur à 30.5 mL/min, effectivement contre-indiquée avec cette prescription.

La posologie optimale des IEC n'a été atteinte que pour 18.2% des patients.

Parmi ces patients n'ayant pas d'IEC pour cause de toux, soit 4% des patients, 50% recevaient un ARA II (irbésartan). Au total 4% des patients recevaient un ARA II comme traitement de sortie.

- ✓ 50% des patients sont sortis avec une prescription de bêta-bloquant dont 95.7% avaient une AMM dans l'IC.

**Tableau 15 : Liste des bêta-bloquants prescrits à la sortie, posologie moyenne obtenue et pourcentage de patients ayant une posologie optimale.**

	Prévalence	Posologie moyenne	Posologie optimale atteinte
<b>Bêta-bloquant ayant l'AMM dans l'IC</b>			
bisoprolol	37%	3.8 mg ± 3.2 mg	17.6 %
nébivolol	10.9%	3.5 mg ± 2.1 mg	0%
métoprolol	0%		
carvédilol	0%		
<b>Bêta-bloquant n'ayant pas l'AMM dans l'IC</b>			
aténolol	0%		
céliprolol	2.2%	100 mg	

50% des patients n'avaient pas de bêta-bloquant à la sortie ; parmi eux 2% avaient une prescription d'ivabradine.

Les causes de non prescription des bêta-bloquants relevées étaient : asthme (21.7%), asthénie (17.4%), bradycardie (13%), décompensation cardiaque récente (4.3%), détresse respiratoire (4.3%), mauvais pronostic carcinologique (4.3%), refus du patient (4.3%), cause inconnue (26.1% !).

- ✓ 97.8% des patients sont sortis du service avec une prescription de diurétique, dont 95.7% avaient du furosémide et 2.2% du bumétanide. 2.2% des patients avaient une bithérapie diurétique comprenant du furosémide et de l'indapamide. La posologie moyenne de furosémide était de 172 mg ± 182 mg avec un minimum de 20 mg par jour et un maximum de 1.000 mg par jour.

- ✓ Les anti-aldostérones ont été prescrits chez 4.4% des patients (éplérénone 2.2% et spironolactone 2.2%). Tous ces patients avaient une FEVG inférieure à 35% comme le recommandent l'ESC.
- ✓ Les autres traitements prescrits à la sortie sont des inhibiteurs calciques (amlodipine 26.1%, lercanidipine 4.3%, nicardipine 2.2%, manidipine 2.2%, un alpha-bloquant (urapidil 15.2%). Parmi les 34.8% de patients sous inhibiteurs calciques, 75% recevaient un inhibiteur calcique non contre-indiqué dans l'IC (amlodipine). 2.2% des patients prenaient de l'ivabradine. Ces mêmes patients n'avaient pas de prescription de bêta-bloquant.

### 3.3.5 Mode de sortie du service

Le mode de sortie de chaque patient a été analysé. Quatre patients sont décédés au cours de l'hospitalisation.

**Tableau 16 : Mode de sortie du service de cardiologie (N = 50).**

<b>Mode de sortie du service</b>	<b>Prévalence</b>
<b>Domicile simple</b>	66%
<b>Soin de suite et rééducation</b>	4%
<b>Hospitalisation à domicile</b>	0%
<b>Autre service hospitalier</b>	16%
<b>Décès</b>	8%
<b>EHPAD</b>	6%

### 3.4 Discussion

Les résultats de cette étude n'ont été biaisés à aucun moment puisqu'aucun tri de dossier n'a été effectué ; les médecins ne se sont pas sentis « visés » dans leurs pratiques de prescriptions puisqu'aucun n'était au courant de mon étude mis à part le Professeur

Baguet, ce qui n'a pas pu influencer leurs habitudes de prescription. L'échantillon de petite taille qui constitue mon étude est une des limites de cette enquête.

Tous les cardiologues savent que des recommandations existent mais elles ne peuvent pas s'appliquer aux « profils de tous les patients ». Parmi les causes de non prescriptions les plus souvent rencontrées on retrouve un état de santé du patient dégradé, une iatrogénie médicamenteuse, des comorbidités associées parfois nombreuses, ...

Un des buts de ce travail serait de permettre d'améliorer le suivi des patients souffrant d'IC afin d'améliorer leurs conditions de vie et de limiter le nombre d'hospitalisation, ce qui aurait un impact économique non négligeable.

Effectivement, le coût d'une journée d'hospitalisation en unité de soins intensifs cardiologique s'élève à 3189.36€ et celui d'une journée d'hospitalisation en service de cardiologie à 1410.79€ [37], il est important de minimiser au maximum ces durées d'hospitalisation et surtout d'en diminuer la fréquence.

Au cours de cette étude, nous avons pu relever une durée moyenne de séjour de 10,7 jours. C'est pourquoi, une prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires est donc nécessaire.

### **3.4.1 Caractéristiques générales**

Parmi les facteurs de risque cardiovasculaire prévalent le tabagisme, l'HTA, les dyslipidémies et le diabète.

L'obésité et la sédentarité sont considérées comme des facteurs pré-disposants et doivent être pris en compte dans une démarche de prévention de l'HTA, du diabète et des dyslipidémies. Le bénéfice cardiovasculaire de l'arrêt du tabac, de même que celui d'un traitement antihypertenseur, hypocholestérolémiant ou antiagrégant plaquettaire, est bien documenté. L'efficacité de ces différents traitements sur le risque cardiovasculaire varie dans le temps en fonction de l'ancienneté du risque, de l'âge du patient et des pathologies associées [38-39]. Dans notre étude, 94% des patients ont au moins un facteur de risque cardiovasculaire. L'HTA étant une étiologie à part entière de l'IC, il est impératif de la diagnostiquer et de faire un suivi adapté en plus du bilan cardiaque habituel.

Parmi les étiologies de décompensation cardiaque, nous avons pu retrouver au cours de cette étude, surinfection bronchique (36%), cause inconnue (26%), fibrillation auriculaire (16%), autres causes (10%), poussée hypertensive (4%), écart de régime (4%), non observance (4%), anémie (4%). Ces résultats sont cohérents en partie avec les données de la littérature [1]. La fréquence élevée de décompensation cardiaque sur surinfection bronchique peut s'expliquer par le fait que l'étude a été réalisée pendant la période hivernale durant laquelle les infections broncho-pulmonaires sont fréquentes.

### **3.4.2 Clairance rénale et IEC ou ARA II**

Les fonctions rénale et cardiaque sont étroitement liées. En effet, une diminution de l'une ou de l'autre peut aggraver ou entretenir une surcharge hydrosodée. Ceci peut en partie expliquer la valeur de l'IMC moyenne retrouvée,  $27 \text{ kg/m}^2$ , pouvant paraître étonnamment haute pour une population d'âge moyen de 79,7 ans. En effet, l'IC entraîne une diminution du débit cardiaque donc une diminution du flux sanguin rénal ce qui active les mécanismes responsables de la rétention hydrosodée.

L'insuffisance rénale compromet le pronostic de l'IC. Pour l'évaluer, la créatininémie est la référence. Grâce à la formule de Cockcroft et Gault ou la formule de MDRD, la clairance rénale peut être évaluée. Le choix de cette formule dépend de l'âge du patient mais aussi de son IMC ; comme nous l'avons vu précédemment, la formule de Cockcroft et Gault s'adresse plutôt aux patients de moins de 65 ans ayant un IMC normal tandis que la formule MDRD s'applique mieux aux personnes âgées de plus de 65 ans ou ayant un IMC inférieur ou supérieur à la normale.

La clairance de la créatinine n'est pas différente entre l'entrée et la sortie des patients et ce quelle que soit la formule utilisée. En revanche, les valeurs de clairance de la créatinine à l'entrée dans le service diffèrent selon les formules de Cockcroft et Gault et MDRD ( $40,4 \pm 18,3 \text{ mL/min}$  et  $54,5 \pm 22,9 \text{ mL/min}$  respectivement,  $p < 0.001$ ). En effet, la formule de Cockcroft et Gault estime la clairance de la créatinine et non le débit de filtration glomérulaire (DFG) ; elle a été établie à partir de dosages de créatininémie non standardisée IDMS (méthode enzymatique calibrée). La formule MDRD simplifiée a été

redéfinie avec la créatininémie IDMS et a une performance prédictive supérieure, en particulier chez le sujet âgé (la formule de Cockcroft et Gault sous-estime la fonction rénale du sujet âgé) ou obèse. Ces valeurs nous montrent qu'en moyenne nos patients souffrent d'insuffisance rénale modérée (DFG estimé par la formule de MDRD entre 30 et 59 mL/min).

La clairance à la créatinine est un paramètre important pour la mise en place et l'optimisation d'un traitement à dose optimale de l'IC et notamment les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone. Les causes d'aggravation de la fonction rénale dans l'IC sont nombreuses, parfois simultanées, et souvent difficiles à différencier. Les caractéristiques des insuffisances rénales aiguës induites par les IEC ou les ARA2 sont : augmentation asymptomatique de la créatininémie, fréquence de la déplétion sodée associée, survenue dans les deux premières semaines puis lors d'une déplétion sodée, prévalence élevée de l'hyperkaliémie, absence d'anomalie urinaire, prévalence élevée d'une maladie rénovasculaire, réversibilité, amélioration par arrêt ou diminution des doses d'IEC/ARA2 ou d'un diurétique concomitant [40].

Des recommandations très pratiques issues d'un groupe de travail sont venues apporter quelques précisions [41]. Il faut souligner que les seuils de créatininémie incitant à prendre des précautions de prescription (créatininémie > 221  $\mu\text{mol/L}$ ), **à diminuer** (augmentation de la créatininémie > 50 % ou > 266  $\mu\text{mol/L}$ ) **ou à arrêter** (augmentation de la créatininémie > 100 % ou au-dessus de 310  $\mu\text{mol/L}$ .) les traitements par IEC ou ARA2 ne correspondent qu'aux critères d'inclusion et d'adaptation de ces deux classes thérapeutiques dans différents essais thérapeutiques contrôlés de l'IC, et en aucun cas à des seuils de gravité particulière.

Dans notre étude, 30% des patients avaient un IEC à l'entrée dans le service et 34,8% en avaient à la sortie. Ces deux résultats sont significativement différents ( $p < 0.001$ ), ce qui signifie que l'hospitalisation a été bénéfique pour certains d'entre eux qui étaient entrés dans le service sans IEC. Pour ceux en revanche qui n'ont toujours pas d'IEC à la sortie, la cause de non prescription est introuvable dans les dossiers patients dans 20% des cas. Il existe un nombre non négligeable de patients pour lesquels la mise en place d'un



traitement par IEC ou ARA II est difficile voire impossible en raison, nous l'avons vu, d'une insuffisance rénale sévère pour laquelle les cardiologues ne veulent pas faire prendre de risque aux patients compte tenu de leur épisode aigu de décompensation cardiaque. Ceci est souvent expliqué par le fait que les patients sont très fragilisés par leur décompensation cardiaque récente. Ceci impose une surveillance étroite et une prise de risque minimale afin de ne pas favoriser une nouvelle décompensation cardiaque.

Pour les patients pour lesquels une diminution des IEC/ARA II ou un arrêt temporaire des IEC/ARA II a dû être fait durant le séjour dans le service, un rendez-vous en hôpital de jour (HDJ) a été programmé dans le mois suivant la sortie du service. Ce rendez-vous permettra de refaire le bilan d'IC d'un point de vue clinique, mais aussi biologique et de réintroduire les IEC sous surveillance ou d'augmenter les doses afin d'obtenir une posologie optimale lorsque cela est possible.

### **3.4.3 Les bêta-bloquants**

Les bêta-bloquants constituent la deuxième partie du traitement de l'IC. L'instauration de ce traitement est un passage obligatoire pour le cardiologue et sous surveillance étroite de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque pendant quatre heures. Cette même surveillance doit avoir lieu durant deux heures lors d'une augmentation de posologie. Avant toute instauration ou augmentation de posologie des bêta-bloquants, le spécialiste doit s'assurer que le patient est stable et qu'il est euvolémique ; c'est en partie ce qui explique que la majorité des patients de notre étude n'ait pas de bêta-bloquant à dose optimale. En effet, les modifications de doses doivent se faire à distance de l'épisode aigu de décompensation. Pour cela, ces patients reviendront en HDJ pour une instauration ou une augmentation de posologie.

Les choix du bêta-bloquant, se fait en fonction de l'AMM, parmi : bisoprolol, métoprolol, carvedilol et nébivolol. A l'entrée dans le service, seuls 58% des patients avaient un bêta-bloquant et 86% d'entre eux avaient un médicament ayant une AMM dans l'IC. A la sortie du service, 50% des patients recevaient un traitement par bêta-bloquant, ce qui est significativement moins qu'à l'entrée ( $p < 0.001$ ) mais 95,7% d'entre eux avaient un bêta-bloquant ayant l'AMM dans l'IC.

De nombreuses études [23-27] ont démontré l'efficacité de ces bêta-bloquants dans l'IC, ce qui explique qu'ils aient cette AMM. Cependant, un récent article paru dans le British Medical Journal en janvier 2013, vient controverser tout ce qui a été dit jusqu'à présent [42]. D'après cet article, tous les bêta-bloquants auraient une efficacité comparable dans le traitement de l'IC gauche avec FEVG abaissée ; 21 essais cliniques qui évaluaient l'aténolol, le bisoprolol, le bucindolol, le carvedilol, le métoprolol et le nébivolol ont été regroupés et analysés. Ces médicaments diminuaient de 31% la mortalité. "Aucune différence évidente n'a été trouvée quand on comparait les différents bêta-bloquants deux par deux pour les risques de décès, mort subite d'origine cardiaque, décès lié à une insuffisance de la pompe cardiaque et arrêt du traitement". L'effet sur la FEVG était également similaire pour tous les bêta-bloquants. Cependant, cet article recommande d'utiliser en priorité le carvedilol qui semble être le médicament le plus efficace dans l'IC de stade modéré à sévère (attention cependant au risque d'hypotension plus élevé en raison de l'effet alpha-bloquant) ou le métoprolol, et à défaut le bisoprolol. En cas d'effets indésirables obtenus avec ces trois molécules, il est conseillé au prescripteur de changer de bêta-bloquant afin de trouver celui qui conviendrait le mieux au patient.

Parmi les causes de non prescription pour les bêta-bloquants, nous avons retrouvé : asthme (21,7%), asthénie (17,4%), bradycardie (13%), décompensation cardiaque récente (4,3%), détresse respiratoire (4,3%), mauvais pronostic carcinologique (4,3%), refus du patient par limitation de son activité physique dû à la bradycardie (4,3%), cause inconnue (26.1%). L'asthme et la BPCO non contrôlée sont des pathologies qui contre-indiquent la prescription de bêta-bloquant du fait de leur effet sur les récepteurs  $\beta_2$  des muscles lisses (poumons notamment). L'utilisation de bêta-bloquants cardio-sélectifs tels que le bisoprolol, le métoprolol ou le nébivolol est préférable en cas de sensibilité broncho-pulmonaire. Cependant, à dose élevée, la sélectivité  $\beta_1$  diminue et le risque de bronchoconstriction existe.

### 3.4.4 Les diurétiques

La grande majorité (97,8%) des patients sortant du service recevaient un traitement par diurétique contre 78% à l'entrée. Les doses utilisées étaient significativement plus importantes à la sortie qu'à l'entrée. Ceci s'explique par l'inflation hydrosodée liée à l'IC et nécessitant ce type de traitement. Les diurétiques de l'anse sont favorisés car ils sont plus efficaces et ont un effet plus rapide ; ils n'abaissent pas la clairance rénale sauf en cas d'utilisation prolongée et à fortes doses. A l'inverse, les diurétiques thiazidiques tels de l'hydrochlorothiazide sont à éviter chez les sujets insuffisants rénaux avec une clairance à la créatinine inférieure à 30 mL/min [35].

Les résultats de notre étude sont en cohésion avec les données de la littérature. En effet, 95,7% des patients recevaient du furosémide, diurétique de l'anse, et aucun ne recevait un diurétique thiazidique.

### 3.4.5 Les anti-aldostérones

Dans notre étude, les anti-aldostérones sont prescrits à hauteur de 4% à la sortie du service uniquement chez des patients ayant une FEVG < 35%. Ceci est en accord avec les recommandations à l'inverse du traitement d'entrée dans lequel nous avons 6% de prescriptions d'anti-aldostérones, dont 34% de patients avec une FEVG > 35%. Cependant, 80% des patients ayant une FEVG < 35% n'ont pas d'anti-aldostérones dans leur prescription de sortie, dont 10% du fait d'une insuffisance rénale associée à une hyperkaliémie.

Au cours de l'IC, la production d'aldostérones est augmentée et sa destruction est diminuée. La principale cause de l'augmentation de sa production est l'activation du système rénine-angiotensine. L'angiotensine II est un puissant stimulant de la production d'aldostérones. La conjonction d'une élévation importante des concentrations d'angiotensine II et d'aldostérones est à l'origine d'un état de rétention hydrosodée chronique et d'une déplétion de potassium. Ces deux phénomènes sont à l'origine de certains des principaux symptômes de l'IC : les œdèmes et les hypokaliémies. Les œdèmes sont localisés dans les zones soumises à une élévation des pressions capillaires : œdème pulmonaire en cas d'élévation

de la pression capillaire pulmonaire, œdèmes périphériques en cas d'élévation des pressions capillaires systémiques. Les hypokaliémies sont à l'origine de troubles du rythme auriculaires ventriculaires et jouent un rôle probablement important dans la genèse des morts subites de l'IC [43]. L'étude RALES a conclu que les insuffisants cardiaques sévères restant symptomatiques malgré un traitement optimal par IEC et diurétiques doivent recevoir 25 mg de spironolactone à condition que la fonction rénale le permette et qu'une surveillance rapprochée de la fonction rénale et de la kaliémie soit mise en place [44,45].

### **3.4.6 Autres traitements**

Les autres traitements les plus souvent prescrits étaient les inhibiteurs calciques et les alpha-bloquants (urapidil). Rappelons que les inhibiteurs calciques ne devraient pas être utilisés dans le traitement de l'IC à fonction systolique altérée en raison de leur effet inotrope négatif capable de décompenser une IC. Seuls l'amlodipine ( $t_{1/2} = 45$  heures) et la félodipine ( $t_{1/2} = 25$  heures) peuvent être utilisées dans le traitement de l'HTA ou de l'angor associé à l'IC et réfractaire aux traitements conventionnels par IEC et bêta-bloquants ou dérivés nitrés (pour les crises d'angor) [1].

A l'entrée dans le service, 31% des patients recevaient un traitement par inhibiteur calcique, 35% d'entre eux ayant de l'amlodipine qui n'est pas contre-indiqué dans l'IC. A la sortie, 34,8% des patients prenaient un antagoniste calcique (ce chiffre est équivalent à celui de l'entrée) parmi lesquels 75% avaient un antagoniste calcique non contre-indiqué dans l'IC. De nombreuses prescriptions d'inhibiteurs calciques ont été modifiées durant le séjour à l'hôpital, pour être remplacée par l'amlodipine (non contre-indiqué) afin de respecter les recommandations émises par l'ESC. L'urapidil est quant à lui souvent prescrit en tant que traitement de l'HTA lorsqu'elle est réfractaire aux IEC associés aux bêta-bloquants.

L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'IC chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 battements par minutes, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux

bétabloquants [46]. Elle est cependant peu prescrite chez nos patients, seuls 2,2% d'entre eux en bénéficiant à la sortie du service. Dans cette étude, l'ivabradine a été prescrite uniquement à la place du traitement par bêta-bloquant et non pas en association au traitement conventionnel.

L'étude SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) a montré que l'ivabradine induit une réduction significative : de 18% de la survenue d'un premier événement du critère primaire (survenue d'un décès pour cause cardio-vasculaire ou hospitalisation pour aggravation de l'IC), de 26% du risque de décès par IC, de 11% du risque d'hospitalisation toute cause, de 26% du risque d'hospitalisation pour aggravation de l'IC, de 15% du risque d'hospitalisation pour pathologie cardiovasculaire [47].

La posologie initiale recommandée est de 5 mg deux fois par jour. Après 3 à 4 semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour, en fonction de la réponse thérapeutique et de la tolérance. Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos diminue de façon persistante en dessous de 50 bpm, ou si le patient a des symptômes liés à la bradycardie tels que des sensations vertigineuses, une fatigue ou une hypotension, la posologie doit être diminuée à 2,5 mg deux fois par jour. Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent sous la posologie de 2,5 mg deux fois par jour.

L'âge de nos patients est aussi un critère non négligeable dans la prise en charge de l'IC, puisqu'il est en moyenne de 79,7 ans ( $\pm 9,5$ ), avec une médiane à 81 ans ; ce qui signifie le plus souvent qu'il y a d'autres pathologies associées à l'IC à prendre en compte et d'autres traitements en parallèles à gérer également.

Les hommes représentaient 50% des patients (N = 25), le sex ratio hommes/femmes étant donc de 1. Ce résultat est conforme aux données de la littérature : rapport hommes/femmes de 55/45 dans l'étude de Cohen Solal et coll. menée en 2000 [48], de 53/47 dans l'étude de l'European Society of Cardiology (ESC) en 2003 portant sur 11.327 patients avec un diagnostic final d'IC suspecté ou confirmé [49].

### **3.4.7 Education thérapeutique du patient**

Le pharmacien d'officine tient un rôle important sur le plan de l'éducation thérapeutique. En effet, un patient qui connaît sa maladie, son traitement, et les éventuelles complications liées à sa maladie ou les effets indésirables liés à son traitement qu'il sont des paramètres qui vont l'aider à faciliter son adhésion aux médicaments prescrits tout en améliorant sa qualité de vie.

Le pharmacien est le spécialiste de santé qui doit conseiller et rappeler les mesures hygiéno-diététiques mais aussi sur les risques de l'automédication. Il doit vérifier les doses des médicaments prescrits, les interactions possibles et conseiller sur les horaires de prises. La participation à l'éducation du patient peut se faire dans le cadre d'une structure coordonnée multiprofessionnelle mais aussi à l'officine en rappelant aux patients l'importance d'une bonne observance et en alertant le médecin en cas de doute sur la bonne prise des médicaments. En cas de problèmes de gestion de la préparation des traitements, il est possible de faire intervenir une infirmière à domicile afin de préparer de manière journalière ou hebdomadaire un pilulier pour faciliter la prise des médicaments. Ce choix doit être proposé au patient et ce d'autant plus que nous sommes face à des patients insuffisants cardiaque souvent âgés [50].

Le Réseau des Insuffisants Cardiaques de l'Isère (RESIC 38) est une structure coordonnée multiprofessionnelle permettant le suivi des patients atteints d'IC. Parmi ses objectifs principaux : la prévention des décompensations cardiaques, la diminution des hospitalisations itératives, l'amélioration de la qualité de vie des patients, et l'amélioration de la prise en charge globale de l'IC. Le RESIC 38 propose une prise en charge « gratuite », y compris des interventions non remboursées. Ainsi, la visite à domicile d'une diététicienne, d'une psychologue, d'un kinésithérapeute ou d'un pharmacien est sans frais pour le patient, de même que l'éducation thérapeutique faite à son domicile ou au sein de RESIC 38. Le but principal est de faire reconnaître au patient les premiers signes de décompensation cardiaque afin de pouvoir anticiper et prévenir une aggravation qui obligerait, par exemple, l'hospitalisation (Annexe 2). Chaque patient entrant dans le service de cardiologie et ne faisant pas déjà partie du RESIC 38 se voit proposer l'adhésion au programme par les médecins cardiologues du CHU. Chaque patient est libre de refuser cette opportunité. Après accord, le RESIC 38 interviendra via une visite coordinatrice

paramédicale à domicile pour faire un bilan éducatif partagé. Il adressera ensuite un bilan aux professionnels libéraux.

Chaque professionnel réalise un suivi pour chaque patient en fonction de son stade de NYHA (la fréquence varie d'une fois par semaine à une fois tous les six mois pour le cardiologue).

Ainsi, le RESIC 38 dispense un accompagnement individualisé à chaque patient lors de son retour à domicile.

### **3.4.8 Mode de sortie du service**

Lors de mon étude, plusieurs modes de sortie du service ont été observés : 66% des patients sont rentrés à domicile après leur hospitalisation, 16% ont été transférés dans un autre service hospitalier, 8% sont décédés en cours d'hospitalisation, 6% sont partis dans des structures d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) et 4% ont été admis en soins de suites et rééducation. Très peu de patients ont donc bénéficié d'une réadaptation cardiaque après leur épisode aigu de décompensation, très certainement en raison du manque évident de place dans les structures, de leur âge et de la polyopathie. Aucun patient n'a eu recours à une hospitalisation à domicile pouvant elle aussi fournir ce type de soins.

Dans notre étude, 8% des patients sont décédés en cours d'hospitalisation, tous du fait de leur maladie cardiaque qui s'est avérée réfractaire aux divers traitements administrés.

Six pour cent des patients ont quant à eux été orientés en EHPAD. En effet, la précarité de l'état de santé et la dépendance sont souvent cités comme facteurs de risque d'institutionnalisation [51]. La dépendance liée à la présence de polyopathologies nécessite la présence de soins médicaux importants.

Ces situations complexes ne permettent plus le maintien au domicile.

## 4 BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012
- [2]. Stewart S, Macintyre K, Hole DJ et al. More malignant than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* ; 3:315-22.
- [3]. Logeart D, Insuffisance cardiaque et dosage du BNP en pratique clinique. *Spectra biologie* n° 157 Janv - Fév - Mars 2007
- [4]. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure European Society of Cardiology, Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001 ; 22: 1527-60.
- [5]. Michalsen A, König G, Thimme W et al. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart* 1998;80:437-41.
- [6]. *Cardiologie et maladies Cardiovasculaires*. Société Française de Cardiologie. Editions Masson, Paris 2007 ; 633-739.
- [7]. Cohen-Solal A. Guide pratique de l'insuffisance cardiaque. Collection Médiguides, 2e Edition 2006, 132p.
- [8]. Andre-Fouet X, Ginon I, Thivolet S. Diagnostic de l'insuffisance cardiaque systolique. *Rev Prat*. 2002 Oct 1; 52(15): 1644-9.
- [9]. Lien CT, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo ME. Heart failure in frail elderly patients: diagnostic difficulties, co-morbidities, polypharmacy and treatment dilemmas. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 91-8.
- [10]. Jondeau G. The difficulty in diagnosing heart failure in the elderly. *Presse Med* 2004 ; 33: 1083-5.



- [11]. Komajda M, Forette F, Aupetit JF, Benetos A, Berrut G, Emeriau JP, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance cardiaque du sujet âgé. Arch Mal Cœur Vaiss. 2004 Jul ; 97 (7-8) : 803-22
- [12]. Duc P, Cohen-Solal A, Legrain S, Aumont MC. Insuffisance cardiaque du sujet âgé. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 2001 ; 50(7-8) : 426-33.
- [13]. Remme WJ, Swerdborg K. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J., 2001, 22(17), 1527-1560.
- [14]. Jourdain P., et al. Benefits of BNP plasma levels for optimising therapy in patients with systolic heart failure : the STARS-BNP multicenter randomised study. J.Am. Coll. Cardiol., 2007, in press.
- [15]. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure : the Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993; 22 (4 Suppl A): 6A-13A.
- [16]. Jouven X, Desnos M. Epidémiologie des insuffisances cardiaques. Rev Prat. 2002 Oct 1 ; 52(15) : 1641-3.
- [17]. Isnard R, Komajda M. Insuffisance cardiaque. Aspects épidémiologiques, cliniques et pronostiques. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris). Cardiologie 2003 ; 11-036-G-20. 17p.
- [18]. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008.
- [19]. Van der Wal MH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it? Eur J Heart Fail 2005;7:5-17.
- [20]. Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ, et al. Drug-induced heart failure. J Am Coll Cardiol 1999 ; 33 :1152-62.

- [21]. Good CS, McDermott L, McCloskey B. Diet and serum potassium in patients on ACE-inhibitors. *JAMA* 1995; 274; 538.
- [22]. Société Européenne de cardiologie. Groupe de travail pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. Recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive. *Arch Mal Coeur*. 2006, tome 99, n 2 (suppl):11-79.
- [23]. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997; 349:375-80.
- [24]. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) : a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- [25]. Effect of metoprolol CR/XL in CHF: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-7.
- [26]. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, et al. Results from post-hoc analyses of the CIBISII trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with CHF. *Eur J Heart Fail* 2001; 3:469-79.
- [27]. Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA, et al. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2001; 141:899-907.
- [28]. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26:215-25.

- [29]. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364:11–21.
- [30]. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalaemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351:543-51.
- [31]. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–1675.
- [32]. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–771.
- [33]. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, et al. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987; 57:17-22.
- [34]. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, et al. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomized controlled trial. *Br Heart J* 1994; 71:146-50.
- [35]. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, et al. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21:614-32.
- [36]. Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1944-51.
- [37]. Tarifs CHU grenoble

[38]. Cleland, J.G., et al., The EuroHeart Failure survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*, 2003. 24(5): p. 442-63.

[39]. Anaes, Méthode d'évaluation globale du risque cardiovasculaire, Service évaluation des technologies ; Version 2.6. ; 03/02/2004

[40]. BakrisGl, Weir Mr. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine. Is this a cause for concern ? *Arch InternMed*, 2000 ; 160 : 685-93.7

[41]. Mc Murray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhon E, Erhardt L, Hobbs Fdr, Krhum H, Maggioni A, McKelviars, Pinail, Soler-Soler J, Swedberg K. Pratical recommendations for the use ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure : Putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail*, 2005 ; 7 : 710-21.

[42]. Robert J Mentz.β blockers for heart failure: which works best? There seems to be a class effect; “some blocker is better than no blocker”. *BMJ* 2013;346:f480

[43]. Castaigne A. Cardiologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil. Anti-aldostérone et insuffisance cardiaque, *Flammarion médecine, actualité néphrologiques* 2005 ; 192-202.

[44]. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 1999,341, 709-717.

[45]. Weber KT. Aldosterone and spironolactone in heart failure. *N Engl J Med*, 1999, 341 , 753-755.

[46]. HAS. Commission de la transparence, avis du 19 septembre 2012, Procoralan.

[47]. Dievart F., réalités Cardiologique 270, Octobre 2010. Congrès de la société européenne de cardiologie : Etude SHIFT : l'ivabradine devient un traitement de l'insuffisance cardiaque.

[48]. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008 ; 372 : 807–816.

[49]. Cohen-Solal, A., et al., A national survey of heart failure in French hospitals. The Myocardopathy and Heart Failure Working Group of the French Society of Cardiology, the National College of General Hospital Cardiologists and the French Geriatrics Society. Eur Heart J, 2000. 21(9): p. 763-9.

[50]. HAS/INPES, Guide méthodologique : Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques, Juin 2007.

[51]. MILLER et WEISSERT. Synthèse des facteurs prédictifs de placement en institution de personnes âgées de 65 et plus, 2000.

# Analyse descriptive du traitement médicamenteux chez des patients hospitalisés pour décompensation cardiaque au CHU de Grenoble

## 5 CONCLUSIONS

La prise en charge des patients souffrant d'insuffisance cardiaque (IC) n'est pas aisée et l'application stricte des recommandations pourrait favoriser le fait que le traitement ne soit pas individualisé à chaque patient, en rendant systématique le schéma de prise en charge.

Le but de notre étude était de déterminer s'il y avait ou non des discordances entre les prescriptions réalisées chez des patients hospitalisés pour décompensation cardiaque et les recommandations émises par l'ESC, et si oui quelles en étaient les raisons.

Les résultats de notre étude sont les suivants : peu de patients ont un traitement complet comprenant un IEC associé à un bêta-bloquant et un diurétique en cas de surcharge hydrosodée. Seuls 50% des patients ont une prescription de sortie comportant un bêta-bloquant et seulement 34,8% des patients recevaient un traitement par IEC. Très peu (4%) de patients reçoivent un anti-aldostérone. Les doses optimales de ces traitements n'ont été que rarement atteintes : 17,6% des cas pour les bêta-bloquants et 18,2% pour les IEC. Les raisons évoquées étaient un état de santé dégradé des patients mais aussi une iatrogénie médicamenteuse, de nombreuses comorbidités associées...

Ce travail permet de faire le point sur les recommandations de 2012 dans le traitement de l'IC. Il devrait permettre d'améliorer la prise en charge médicamenteuse à court, moyen et long termes. Il pourrait également favoriser la création d'un outil destiné aux médecins cardiologues et internes du service afin d'optimiser un recueil exhaustif des informations concernant le patient.


Il devrait être également utile aux pharmaciens d'officine pour mieux appréhender ce vaste sujet qu'est l'IC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 25/4/2013



Professeur Christophe RIBUOT  
DOYEN DE LA FACULTE DE PHARMACIE



Professeur BAGUET Jean Philippe  
DIRECTEUR DE THESE

## 6. ANNEXE 1

**Nom :** \_\_\_\_\_ **Date de naissance :** \_\_\_\_\_ **Poids (kg) :** \_\_\_\_\_  
**Prénom :** \_\_\_\_\_ **Age :** \_\_\_\_\_ **Date d'entrée :** \_\_\_\_\_  
**Sexe :** F - M **Taille :** \_\_\_\_\_ **Durée du séjour :** \_\_\_\_\_  
**Créatinine (μmol/L):** Entrée = \_\_\_\_\_ Sortie = \_\_\_\_\_ **Clairance à la créatinine :** E = \_\_\_\_\_ S = \_\_\_\_\_  
**NT proBNP (pg/mL):** E = \_\_\_\_\_ S = \_\_\_\_\_ **FEVG échocardiographie :** \_\_\_\_\_ %  
**Kaliémie (mmol):** E = \_\_\_\_\_ S = \_\_\_\_\_  
**Observance :** \_\_\_\_\_ **Etat du patient :** NYHA I - II - III - IV

**Type de myocardopathie :** Ischémique – valvulaire – hypertensive – autre - ...

**Cause de décompensation cardiaque :**

- Ischémie myocardique
- poussée hypertensive
- FA
- surinfection bronchique
- écart de régime
- iatrogène
- non observance
- non déterminée
- Autre :

**Facteurs de risque cardiovasculaire :**

- tabac
- dyslipidémie
- HTA
- hérédité
- diabète
- obésité

**Traitement de l'insuffisance cardiaque à l'entrée :**

	OUI, si oui nom du médicament	NON	Posologie	Optimale
Béta bloquant				O / N
IEC				O / N
Diurétiques				
ARA II				O / N
Anti-aldostérone				O / N
Autre				

**Traitement de l'insuffisance cardiaque à la sortie :**

	OUI, si oui nom du médicament	NON	Posologie	Optimale
Béta bloquant				O / N
IEC				O / N
Diurétiques				
ARA II				O / N
Anti-aldostérone				O / N
Autre				

**Causes de non prescription des IEC/ARA II :**

- Toux
- Hypotension artérielle
- IR
- Hyperkaliémie
- Inconnu
- Autre :

**Cause de non prescription des BB :**

- Asthme/BPCO
- Fatigue
- Hypotension artérielle
- Bradycardie
- Inconnu
- Autre :

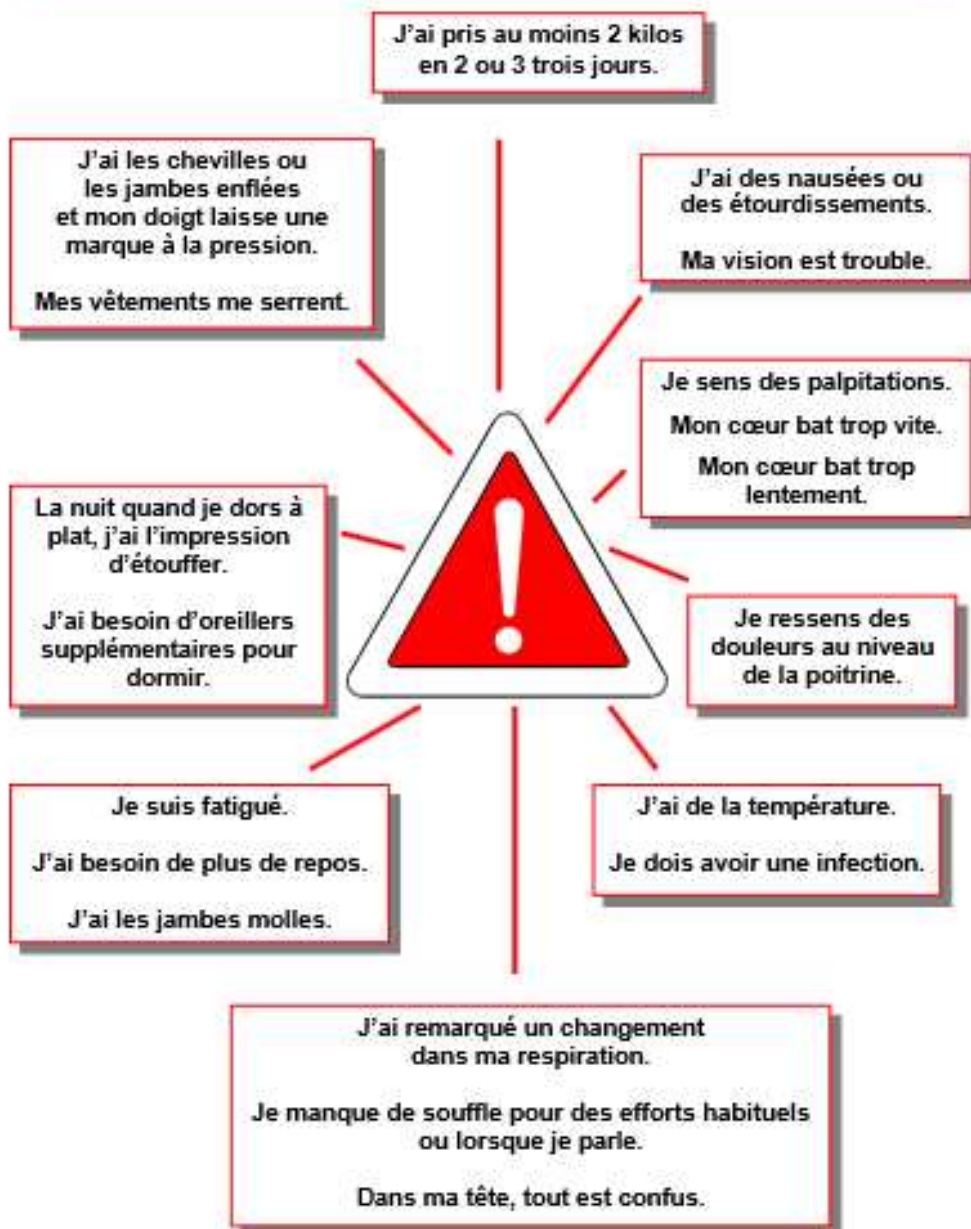
**Mode de sortie :**

- Domicile simple
- SSR
- HAD
- Autre service hospitalier
- Autre :



## 7. ANNEXE 2

### Les signes d'alerte



**Dès les 1<sup>er</sup> symptômes, j'informe mon médecin**

### 8. ANNEXE 3 : Etiquette à apposer sur les dossiers patients

Nom : .....

FDRCV : .....

Prénom : .....

.....

Date de naissance : .....

.....

Taille : .....

.....

Poids à l'entrée : .....

.....

.....

Créatinémie à l'entrée : .....

NT pro BNP à l'entrée : .....

Stade NYHA : .....

FEVG : .....

Type de myocardopathie : .....

.....

Motif d'hospitalisation :

.....

.....



# Serment des Apothicaire

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

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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



**RESUME en français :**

Malgré une évolution des connaissances sur le traitement de l'insuffisance cardiaque au cours de ces dernières années, une forte proportion de patients ne sont pas toujours traités de manière optimale. L'European Society of Cardiology a publié en 2012 les dernières recommandations visant à améliorer la prise en charge de cette pathologie chronique et fréquente (prévalence entre 1 et 2% de la population adulte, plus de 10% chez les personnes de 70 ans ou plus). Au cours de cette étude, les prescriptions de 50 patients hospitalisés au CHU de Grenoble pour décompensation cardiaque sont analysées et comparées à ces recommandations dans le but d'en étudier les éventuelles discordances.

**TITRE en anglais :** Descriptive analysis of the medical treatment at patients hospitalized for cardiac decompensation in the Grenoble University Hospital.

**RESUME en anglais :**

Despite the improvement of the treatment for heart failure over last years, a large part of patients are not still treated on an optimal way. The European Society of Cardiology (ESC) has published guidelines on chronic heart failure in 2012. The prevalence of this disease is very high, 1-2 % of the adult population having chronic heart failure and more than 10% of subjects aged of 70 years or more having this disease. The aim of the present study was to analyze the medical prescription for heart failure in patients hospitalized at the Grenoble University Hospital for heart failure. Data were compared to those recommended by the ESC in order to determine and explain potential discrepancies.

**DISCIPLINE :** Pharmacie

**MOTS CLES :** Insuffisance cardiaque, recommandations, étude, évaluation des prescriptions

**FACULTE de PHARMACIE de GRENOBLE**

Domaine de la Merci - Place du Commandant Nal - 38706 LA TRONCHE CEDEX.