

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
People's Democratic Republic of Algeria
The Minister of Higher Education and Scientific Research
ⵜⴰⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY
TLEMCCEN
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان
كلية الطب - د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**Initiation des inhibiteurs des SGLT2 dans le traitement de l'insuffisance
cardiaque au niveau du service de cardiologie du CHU-Tlemcen**

Présenté par :
ZIANI Hadjar Safia
BOUTAGA Imane

Soutenu le
13/07/2023

Jury

Présidente :

Pr TALEB BENDIAB Nabila

Maitre de conférences A en cardiologie CHU-Tlemcen

Membres :

Dr BERRICHI Moustafa

MAHU en pharmacie clinique CHU-Tlemcen

Dr BELKHOUCHE Amel

Assistante en néphrologie CHU-Tlemcen

Dr BESTAOUI Mohammad Hadi

MAHU en médecine interne CHU-Tlemcen

Encadrante :

Dr KHEDIM Nesrine

MAHU en cardiologie CHU-Tlemcen

Année universitaire : 2022-2023

Remerciements :

Nous remercions ALLAH le tout puissant, qui nous a donné la foi, la force et le courage sans lesquels ce travail n'aurait pas été réalisé.

En premier lieu, nous tenons à remercier notre encadrante Docteur KHEDIM Nesrine, pour sa disponibilité, son soutien, son dynamisme, son encouragement prodigué et ses conseils avisés tout au long de ce travail ainsi que pour ses qualités humaines que nous avons pu découvrir au cours du temps.

Nous adressons nos sincères remerciements à Professeur TALEB BENDIAB Nabila, pour avoir accepté de présider ce jury. Toutes nos gratitude vont à Docteur BERRICHI Moustafa, Docteur BESTAOUI Mohammad Hadi, et Docteur BELKHOUCHE Amel d'avoir pris le temps de juger et examiner cet humble travail. Nos sincères remerciements s'adressent aux spécialistes du service d'épidémiologie du CHU-Tlemcen pour leur aide et leurs précieux conseils qui ont permis l'accomplissement de ce travail.

Ces remerciements seraient incomplets si nous n'en adressions pas au personnel du service spécialisé de cardiologie du CHU-Tlemcen, du service de Biochimie et d'Hémiobiologie pour l'esprit de coopération dont ils ont toujours fait preuve. Sans oublier tous ceux qui ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail ainsi qu'à tout le collectif des enseignants qui ont contribué à notre formation.

A vous tous, merci infiniment.

Dédicace :

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et mon amour infini en dédiant ce modeste travail :

À mes chers parents

Votre présence, votre soutien et votre confiance en moi ont été des sources d'inspiration tout au long de ma vie et de mes études. Grâce à votre dévouement et votre amour inconditionnel, j'ai pu réaliser mes rêves et atteindre mes objectifs. Je suis honorée de vous avoir à mes côtés, et je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi. Ce travail est le fruit de votre amour, et je vous en suis éternellement reconnaissante.

À mes chères sœurs et mon cher frère

Assia Amina, Fatima Meriem et Ahmed Anes, vous êtes mes meilleurs amis, mes compagnons d'aventure et mes soutiens les plus fidèles. Votre présence dans ma vie m'a apporté une source infinie de joie et de bonheur, j'ai toujours été reconnaissant de votre amour et de votre soutien indéfectible.

À mes chères amies

Sara Albertina Nunes, Yousra, Maha et Raouida, ce travail est l'aboutissement de notre amitié et de notre complicité. Je suis fière de notre collaboration pour atteindre cet objectif commun. J'espère que ce travail sera une source de fierté pour nous tous, car je suis reconnaissante d'avoir des amis aussi exceptionnels que vous.

À mon binôme

Imane, ce travail ne serait pas possible sans notre collaboration et notre travail acharné. Votre soutien et votre engagement ont été un pilier pour moi. Je tiens à vous remercier du fond du cœur pour tout ce que vous avez apporté à ce projet. C'est avec une grande fierté que je partage avec vous cette réussite.

À mon Fiancé

El Amin, tu as été mon pilier tout au long de cette aventure, ta patience et ton soutien ont été mes sources de motivation et d'inspiration. Je suis fière de toi et de tout ce que nous avons accompli ensemble. Je dédie ce travail à toi, pour que tu saches à quel point tu es essentiel à ma vie et à mon bonheur. Merci d'être mon compagnon de vie et de m'avoir toujours encouragée.

ZIANI Hadjar Safia

Dédicace :

*Avec l'aide de Dieu clément et miséricordieux nous avons pu achever ce modeste travail que
Je dédie :*

***A mes très chers parents, mes piliers inébranlables, Boutaga Abdelhafid et Meghfour
Maghnia ;***

*Vous avez été mes premiers enseignants, m'insufflant la passion du savoir et m'encourageant sans
relâche à poursuivre mes rêves. Cette réussite est le fruit de votre dévouement et de vos sacrifices. Je
vous en suis infiniment reconnaissante, et vous dédie ce mémoire en signe de gratitude et d'amour.
Qu'ALLAH vous préserve du mal, vous comble de santé et de bonheur.*

Aux prunelles de mes yeux, à mes petites sœurs Lina et Arwa ;

Vous êtes ma force et ma source de joie, cette dédicace témoigne de mon amour éternel pour vous.

A mes très chers grands-parents ;

*Jeddi, et Mima, dont la sagesse et les enseignements ont nourri mon esprit tout au long de ma vie. Je
vous dédie ce mémoire en témoignage de ma reconnaissance éternelle envers vous.*

A mes tantes bien-aimées ;

*Fatiha, Souad, Fatima Zahra et Khalida, votre soutien et vos conseils précieux m'ont été d'une
valeur inestimable Je vous dédie ce mémoire en témoignage de mon admiration et de ma
reconnaissance pour votre présence dans ma vie.*

A mon fiancé Abdelkader ;

*Tu m'as été d'un soutien indéfectible dans mes études, durant ces deux dernières années, je t'offre
cette dédicace avec toute ma gratitude pour ton soutien constant, et ta présence réconfortante.*

A mon binôme Hadjar,

*Je souhaite personnellement remercier mon binôme et amie Hadjar, avec laquelle j'ai pris beaucoup
de plaisir à accomplir ce travail.*

A ma meilleure amie Sarah Sekouri au grand cœur ;

Merci pour tous les moments qu'on a vécus ensemble, merci d'être là pour moi au moment de besoin.

A mes amies ;

*Meryem, Insaf, Salima, Téma, Nihed, Ferial, Camélia, Kenza, Soumia, Romaiassa, Chaimaa,
Meriem, Hanaa, sans vous ma vie n'aurait jamais pu être aussi agréable.*

A Tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.

Boutaga Imane

Table des matières :

<i>Remerciements</i> :	I
<i>Dédicace</i> :	II
<i>Dédicace</i> :	III
Table des matières :	IV
Liste des abréviations :	VIII
Liste des figures	XIII
Listes des tableaux	XV
INTRODUCTON	1
REVUE DE LA LITERATURE	2
CHAPITRE I : Insuffisance Cardiaque	2
I. Epidémiologie :.....	3
II. Définition de l'insuffisance cardiaque :.....	4
III. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque :.....	4
1. Les troubles de la fonction systolique :.....	4
2. Les troubles de la fonction diastolique :	4
3. L'adaptation à une baisse du débit cardiaque :.....	5
A. La stimulation noradrénergique :.....	5
B. L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone :	6
C. L'activation du système arginine-vasopressine :.....	6
D. L'activation des autres systèmes vasoconstricteurs :.....	6
E. L'activation des systèmes vasodilatateurs :	6
IV. Etiologies de l'insuffisance cardiaque :	7
1. Étiologies de l'insuffisance cardiaque gauche :	7
A. Insuffisance coronaire :	7
B. Hypertension artérielle :.....	7
C. Valvulopathies :	8
D. Cardiomyopathies :.....	8
2. Étiologies de l'insuffisance cardiaque droite :	8
V. Diagnostic de l'insuffisance cardiaque :.....	9
1. Diagnostic clinique :.....	9
A. Signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque gauche :	9

B.	Signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque droite :	10
C.	Critères FHS (Framingham Heart Study) pour le diagnostic de l'IC :	10
2.	Diagnostic paraclinique :	11
A.	L'électrocardiogramme (ECG) :	11
B.	Radiographie Pulmonaire (Radiographie thoracique) :	11
C.	L'échographie cardiaque :	12
D.	Dosage du BNP :	12
VI.	Les différentes formes cliniques :	13
1.	Insuffisance cardiaque gauche, droite et globale :	13
2.	Insuffisance cardiaque chronique et insuffisance cardiaque aiguë :	13
3.	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite et insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée :	14
VII.	Traitement standard de l'insuffisance cardiaque :	15
CHAPITRE II : co-Transporteurs Sodium-GLucose (SGLT)		17
I.	Définition des SGLT :	18
II.	Types et Fonctions :	18
III.	Gènes et mutations :	20
IV.	Cible Thérapeutique :	20
CHAPITRE III : Les inhibiteurs Du SGLT2 (Gliflozines) et leurs effets sur l'insuffisance cardiaque		21
I.	Définition des Inhibiteurs du SGLT2 :	22
II.	Mécanisme d'action des Inhibiteurs du SGLT2 :	22
III.	Bénéfices cliniques et biologiques des iSGLT2 chez les patients diabétiques type 2 :	24
IV.	Effets secondaires des iSGLT2 chez les diabétiques de type 2 :	25
V.	Mécanismes évoqués de la protection cardiovasculaire des Inhibiteurs du SGLT2 :	27
1.	Mécanismes réduisant la précharge et la postcharge ventriculaires hémodynamiques :	27
2.	Actions directes sur le myocarde :	29
3.	Action des inhibiteurs du SGLT2 sur le métabolisme énergétique du myocarde :	30
4.	L'action des inhibiteurs du SGLT2 au niveau cellulaire :	30
VI.	Développement des inhibiteurs du SGLT2 dans la stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque :	31
1.	Développement des inhibiteurs du SGLT2 :	31

2. Recommandations internationales et place des inhibiteurs du SGLT2 dans le traitement de l'IC :.....	31
VII. Initier et suivre un traitement par iSGLT2 en pratique :	33
1. Prérequis, et précautions à prendre :	33
2. Associations thérapeutiques :	33
3. Suivi du patient :	34
PARTIE PRATIQUE.....	35
PROBLEMATIQUE :	36
OBJECTIFS DE L'ETUDE :.....	36
I. Objectif principal :.....	36
II. Objectifs secondaires :	36
METHODOLOGIE	37
I. Type, lieu et période de l'étude :	38
II. Description de la population de l'étude :.....	38
1. Critères d'inclusion :	38
2. Critères d'exclusion :	38
III. Variables mesurées :	38
1. Caractéristiques démographiques :.....	38
2. Caractéristiques cliniques :	38
3. Paramètres biologiques :	39
4. Paramètres échocardiographiques :.....	39
IV. Plan d'intervention :	39
1. Choix de l'Inhibiteur SGLT2 étudié : Dapagliflozine	39
2. Posologie et administration :	40
3. Durée de traitement : « 3 mois »	41
V. Collecte de données :	42
1. Méthodes de collecte :	42
2. Fréquence des évaluations :.....	43
3. Outils de mesure utilisés :.....	44
VI. Analyse statistique :	47
RESULTATS	48
I. Caractéristiques démographiques des participants :	49
1. Sexe :.....	49

2.	Âge :	50
3.	Répartition géographique :	51
4.	Antécédents médicaux et Facteurs de Risque :	52
II.	Caractéristiques de l'insuffisance cardiaque :	54
1.	Diagnostic clinique :	54
2.	Signes électriques à l'ECCG :	56
III.	Evolution des paramètres cliniques et paracliniques :	58
1.	Stades cliniques de la dyspnée (NYHA) :	58
2.	Chiffres de tension artérielle :	59
3.	Bilan biologique :	60
A.	Glycémie à jeun :	60
B.	Hémoglobine glyquée HBAc1 :	61
C.	Urée sanguine :	62
D.	Créatinine sanguine (Créatinémie) :	63
E.	Débit de filtration glomérulaire DFG :	64
F.	Hémoglobine (Hb) :	65
G.	Natrémie :	66
H.	Kaliémie :	67
1.	Les signes échocardiographiques :	68
A.	Fraction d'éjection ventriculaire gauche « FEVG » :	68
B.	Pression de remplissage :	69
C.	Pression artérielle pulmonaire systolique « PAPs » :	70
D.	Fonction VD :	71
E.	Valvulopathies « Insuffisance Mitrale IM » :	72
IV.	Dapagliflozine (Valens) et traitements associés :	73
	DISCUSSION	78
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	97
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	98
	Annexes	110
	Résumé :	115

Liste des abréviations :

ACC : American College of Cardiology.

ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire.

AHA : American Heart Association.

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique.

AMPK : Adénosine monophosphate -activated protein kinase (protéine kinase activée par l'adénosine-monophosphate).

ANP : Atrial natriuretic peptide (peptide natriurétique auriculaire).

APC : Acides aminés, Polyamines, organo-Cations.

ARAI : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

ARM : Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (antagonistes de l'aldostérone).

ARNi : Angiotensin receptor/neprilysin inhibitor (Inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine-néprilysine).

AT1 : Angiotensin II type 1 receptor (récepteur de type 1 à l'angiotensine II).

AT2R : Angiotensin II type 2 receptor (récepteur de type 2 à l'angiotensine II).

BBG : Bloc de branche gauche.

BBD : Bloc de branche droit.

BNP : Brain natriuretic peptide (Peptide natriurétique de type B).

BP : Blood Pressure.

CV : Cardiovasculaire.

CVOT : Cardiovascular outcome trials.

DAI : Défibrillateur Automatique Implantable.

DBP : Diastolic Blood Pressure.

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire.

DPP4 : Dipeptidyl peptidase-4.

DT2 : Diabète de type II.

ECG : Electrocardiographe.

EDTT : Échocardiographie trans-thoracique couplée au doppler.

ESC : Société européenne de Cardiologie.

FE : Fraction d'éjection.

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche.

FA : Fibrillation atriale.

FDA : American Food and Drug Administration.

FNS : Formule de numérotation sanguine.

GF : Gangrène de Fournier.

GLP-1 : glucagon-like peptide 1

GLUT1 : Glucose transporter 1 (transporteur de glucose 1).

GLUT2 : Glucose transporter 2 (transporteur de glucose 2).

GMP : Guanosine Monophosphate.

HAS : Haute Autorité de santé.

Hb : Hémoglobine.

HBA1c : Hémoglobine glyquée.

HTA : Hypertension artérielle.

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire.

HAG : Hypertrophie auriculaire gauche.

HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche.

IC : Insuffisance cardiaque.

ICA : Insuffisance cardiaque aigüe.

ICC : Insuffisance cardiaque chronique.

ICFEA : IC à fraction d'éjection altérée.

ICFEP : IC à fraction d'éjection préservée.

ICFER : IC à fraction d'éjection réduite.

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion.

IECA : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine.

IL-6 : Interleukine 6.

IM : Insuffisance mitrale.

IR : Insuffisance rénale.

IRA : Insuffisance rénale aigüe.

IRC : Insuffisance rénale chronique.

ISGLT2 : Inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2.

ISRA : Inhibiteurs du Système Rénine-Angiotensine.

IVD : Insuffisance ventriculaire droite.

IVG : Insuffisance ventriculaire gauche.

JVD : Jugular venous distension (turgescence des jugulaires).

K+ : Ion de Potassium.

MCV : Maladie cardiovasculaire.

MGG : Malabsorption du Glucose et du Galactose.

mg/j : Milligramme par jour.

Na+ : Ion de Sodium.

NHE : L'échangeur Na^+/H^+ .

NO : Oxyde nitrique.

NT-ProBNP : N-terminale inactive issue du clivage du précurseur du BNP.

NYHA : New York Heart Association.

VG : Ventriculaire gauche.

OAP : Œdème Aigu Pulmonaire.

PA : Pression Artérielle.

PAPs : Pression Artérielle Pulmonaire systolique.

PKG : Protéine Kinase G.

SBP : Systolic Blood Pressure.

SCA : Syndrome Coronarien Aigu.

SICA : Syndrome d'insensibilité complète aux androgènes.

SIRT1 : Sirtuine1.

SMIT2 : Myo-Inositol Na^+ symporter.

SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone.

SSED : La Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie.

SSF : Symport sodium-soluté.

STEMI : ST-elevation myocardial infarction (Infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST).

SU : Sulfamides hypoglycémiants.

TAS : Tension Artérielle Systolique.

TAD : Tension Artérielle Diastolique.

TGF- β 1 : Transforming Growth Factor Beta1.

TmG : Transport maximum du Glucose.

TNF- α : Tumor necrosis factor α (facteur de nécrose tumorale alpha).

TP : Tube Proximal.

UGE : Excrétion urinaire de glucose.

VD : Ventriculaire Droite.

VG : Ventriculaire gauche.

β B : Bêtabloquant.

% : Pourcentage.

Liste des figures

Figure 1: Radiographie thoracique des différents cas cliniques.	12
Figure 2 : Algorithme d'interprétation du «brain natriuretic peptide» (BNP) et «N-terminal pro-brain natriuretic peptide» (NT-ProBNP) en cas de dyspnée aiguë [47].....	13
Figure 3: Réabsorbtion du glucose dans le TP via SGLT1, SGLT2 et GLUT2 [67].....	19
Figure 4: Mécanismes suggérés pour les bénéfiques CVs et rénaux des iSGLT2 [69].....	25
Figure 5: Instauration d'un traitement de fond chez un patient souffrant d'ICFER [118].....	32
Figure 6: Valens ®10 mg (Dapagliflozine Propanediol), commercialisé en Algérie.	40
Figure 7: Electrocardiographe Cardiofax S Nihon Kohden Ekg.....	44
Figure 8: Échographe Aloka ProSound Alpha 6.	45
Figure 9: Centrifugeuse HuMax 14k.....	48
Figure 10: Bio-Rad D10 (mesure du HbA1c).	45
Figure 11: Automate SIEMENS ADVIA 1800, pour la mesure des paramètres biochimiques et l'ionogramme sanguin.	46
Figure 12: Automate ADVIA*2120i pour la mesure du FNS.....	46
Figure 13: Automate SIEMENS Dimensions EXL 200, pour la mesure des paramètres biochimiques.....	47
Figure 14: Répartition des participants de notre étude selon le sexe.	49
Figure 15: Répartition des participants de notre étude selon les tranches d'âge.....	50
Figure 16: Répartition géographique des participants.....	51
Figure 17: Répartition des participants insuffisants cardiaques selon les facteurs de risque. .	52
Figure 18: Répartition des cas selon le diagnostic clinique.	54
Figure 19: Répartition des patients STEMI (+) selon le territoire de ST.	55
Figure 20: Répartition des cas selon les signes électriques à l'ECG.....	56
Figure 21: Répartition des cas selon les territoires des ondes Q de nécrose.	57
Figure 22: Répartition des cas selon les stades cliniques de la dyspnée « NYHA » avant et après traitement.....	58
Figure 23: Répartition des cas selon la tension artérielle avant et après traitement.....	59
Figure 24: Répartition des cas selon la glycémie à jeun avant et après traitement.	60
Figure 25: Répartition des cas selon l'HbA1c avant et après traitement.	61
Figure 26: Répartition des cas selon l'urémie avant et après traitement.....	62
Figure 27: Répartition des cas selon la créatininémie avant et après traitement.....	63

Figure 28: Répartition des cas selon la clairance de la créatinine avant et après traitement...	64
Figure 29: Répartition des cas selon les taux d'hémoglobine avant et après traitement.....	65
Figure 30: Répartition des cas selon la natrémie avant et après traitement	66
Figure 31: Répartition des cas selon la kaliémie avant et après traitement.....	67
Figure 32: Répartition des cas selon la fraction d'éjection ventriculaire gauche.....	68
Figure 33: Répartition des cas selon la pression de remplissage avant et après traitement	69
Figure 34: Probabilité d'hyper tension pulmonaire.....	70
Figure 35: Répartition des cas selon la fonction VD avant et après traitement.	71
Figure 36: Répartition des cas selon les valvulopathies avant et après traitement.....	72
Figure 37: Répartition des cas selon les traitements associés	73

Listes des tableaux

Tableau I: Les critères mineurs et majeurs pour le diagnostic de l'IC selon la classification NYHA.....	11
Tableau II: Les trois types d'IC définis selon la valeur de la FEVG (59).	15
Tableau III: Prise en charge de l'IC à FE réduite selon l'ECS guidelines (37).....	16
Tableau IV: Famille des SGLT humaines (gènes, substrats spécifiques et syndromes associés aux mutations) (62).....	20
Tableau V: Suivi d'un patient souffrant d'insuffisance cardiaque a fraction d'éjection réduite en vigueur en suisse, présenté par le Pr Mueller(117).....	34
Tableau VII : La moyenne d'âge de la population étudiée.....	50
Tableau VIII : Autres facteurs de risque	53
Tableau IX: Résultats du suivi thérapeutique des participants, avant et après 3 mois de traitement à la Dapagliflozine.	74
Tableau X: Répartition des résultats avant et après traitement à la Dapagliflozine selon le sexe.	76

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires (MCVs) occupent la première place dans les statistiques de mortalité, elles constituent une cause de décès prématuré particulièrement chez l'homme, dont l'insuffisance cardiaque (IC) en fait partie (1)(3).

L'IC représente un défi important en termes de santé publique à l'heure actuelle. Il s'agit de la principale cause d'hospitalisation parmi les maladies CV ayant un pronostic défavorable. Au cours des dernières années, des avancements thérapeutiques importants ont été réalisés visant à atténuer la progression de l'IC et diminuer le taux de mortalité (3)(4).

L'introduction des iSGLT2 (inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2) dans le traitement de l'IC a été un tournant majeur dans le domaine de cardiologie. En plus de leur effet hypoglycémiant, les gliflozines réduisent le risque de MCV y compris celui de l'IC. Cependant, leur initiation dans le traitement de l'IC a été reconnue suite à la découverte fortuite d'une réduction significative des hospitalisations pour IC, chez des patients diabétiques de type II (DT2) présentant un risque cardiovasculaire (CV) (5).

Ces résultats prometteurs ont conduit à la recommandation et l'intégration progressive des iSGLT2 dans les protocoles du traitement standard de l'insuffisance cardiaque dans les guidelines internationales (6).

Le but de cette étude est de fournir des recommandations pour une utilisation optimale des iSGLT2, en évaluant la réponse aux traitements administrés aux patients consultant au niveau du service de cardiologie du CHU de Tlemcen.

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'efficacité et l'impact clinique de l'initiation des iSGLT2 dans le traitement de l'IC, en examinant les paramètres cliniques, biologiques et échocardiographiques des patients atteints d'IC. Un second objectif est d'évaluer l'impact de la Dapagliflozine sur les paramètres métaboliques pouvant influencer la fonction cardiaque.

Enfin, dans l'intérêt d'assurer un suivi thérapeutique optimal, nous avons élaboré une feuille de recueil comportant les informations cliniques, biologiques, électriques, échocardiographiques et thérapeutiques de chaque participant.

REVUE DE LA LITERATURE
CHAPITRE I : Insuffisance Cardiaque

I. Epidémiologie :

L'IC est un problème de santé publique en pleine expansion, dont la prévalence est estimée à plus de 37,7 millions d'individus dans le monde, elle est associée à une morbidité et une mortalité accrue et constitue une charge importante pour le système de santé. Les améliorations de la prise en charge médicale des facteurs de risque et de l'IC ont permis de stabiliser l'incidence de cette maladie dans de nombreux pays. Grâce aux progrès du traitement médical les patients vivent plus longtemps mais sont plus nombreux à souffrir d'une maladie terminale (7)(10).

En outre, l'hétérogénéité de l'IC a été largement reconnue, y compris, spécifiquement, le fait qu'elle pouvait se présenter avec une fraction d'éjection (FE) ventriculaire gauche préservée ou réduite. L'insuffisance cardiaque avec FE préservée représente $\approx 50\%$ de tous les cas d'IC, cependant la plupart des études et des essais thérapeutiques n'ont pas réussi à identifier des traitements spécifiques et efficaces pour l'IC à FE préservée (11).

En Algérie, dans le service de cardiologie du CHU de Tlemcen, l'IC représente un pourcentage significatif d'hospitalisations, soit 20,29%. Cette condition prévaut chez des patients d'âge moyen de 63 ans. Les complications de l'IC sont relativement rares, affectant environ 20,90% des patients. La cause la plus fréquente d'IC est la pathologie ischémique, responsable de 49,5% des cas. La plupart des patients connaissent une amélioration rapide de leurs symptômes de congestion. Cependant, le taux de mortalité au cours des hospitalisations s'élève à 12% (12).

Des nouvelles recommandations pour l'IC présentant un algorithme de traitement simplifié pour les patients souffrant d'IC à FE réduite symptomatique, basé sur l'utilisation de 4 classes de médicaments de première ligne : bêtabloquants (βB), inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IECA)/inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine-néprilysine (ARNi), antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (antagonistes de l'aldostérone ARM) et iSGLT2.

Dans plusieurs grandes études randomisées, il a été démontré que les iSGLT2 réduisent systématiquement la mortalité cardiovasculaire de 25 à 30 %, réduisent la réadmission pour insuffisance cardiaque de 30 à 35 %, et que cela est en corrélation avec une diminution significative de la mortalité globale (13)(14).

II. Définition de l'insuffisance cardiaque :

« Insuffisance cardiaque » comme dénominateur commun, elle est définie par la réduction du débit cardiaque et l'élévation des pressions de remplissage au repos comme à l'effort suite à une anomalie de la structure et/ou de la fonction myocardique (10).

La Fondation ACC (American college of cardiology) et l'AHA (American heart association) définissent l'IC comme étant un syndrome clinique complexe qui résulte de toute altération structurelle ou fonctionnelle du remplissage ventriculaire ou de l'éjection du sang (10).

Selon leurs directives conjointes, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER) est défini comme une fraction d'éjection $\leq 40\%$, tandis que l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP) est définie comme une fraction d'éjection $\geq 50\%$ (8).

III. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque :

1. Les troubles de la fonction systolique :

La fonction systolique dépend de plusieurs paramètres, la contractilité, la précharge et la postcharge, et donc elle est altérée lorsqu'un de ces derniers soit atteint (15).

Une contractilité altérée est observée dans les cardiomyopathies dilatées primitives, les myocardites, les cardiopathies ischémiques et quasiment toutes les formes de cardiopathies, souvent à des stades très avancés [(15)]. La fonction systolique ventriculaire gauche est également altérée par l'augmentation de la rigidité endo-diastolique ventriculaire gauche (16).

Une précharge et une postcharge pathologiquement augmentées conduisent à un état d'IC. Un exemple courant, qui est l'IC secondaire à une surcharge barométrique, causée par une hypertension artérielle (HTA), mais aussi une sténose aortique, et une coarctation aortique (15).

2. Les troubles de la fonction diastolique :

Ils sont définis principalement par une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) supérieur à 40% ou 50%, la correction du remplissage diastolique possède un intérêt clinique et l'importance de la dysfonction diastolique est considérable (17)(18).

Une modification accrue de la fonction cardiaque, principalement une intensification de la fonction diastolique ventriculaire gauche (VG), qui induit à son tour une élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche (16).

La contraction VG dépend de l'énergie oxydative et, par la suite, l'ischémie déclenche une déficience systolique, induisant une élévation de la pression de remplissage, et du volume end-diastolique VG. Le volume end-diastolique résiduel du ventricule gauche, et les changements structurels (la fibrose), peuvent altérer la fonction diastolique. La diminution de la production d'ATP par oxydation dans les cardiomyocytes entrave rapidement la relaxation myocardique, affectant ainsi le remplissage précoce du ventricule gauche et augmentant les pressions de remplissage (16).

La relaxation peut être ralentie et/ou insuffisante, elle se poursuit d'une gêne de remplissage et donc d'une pression en amont des ventricules, entraînant une IC diastolique (15).

La manifestation subite d'une fibrillation auriculaire, et la perte de contraction auriculaire qui l'accompagne, peuvent pareillement altérer le remplissage VG ce qui peut accentuer fortement les pressions de remplissage devant une dysfonction diastolique préexistante (16).

3. L'adaptation à une baisse du débit cardiaque :

Plusieurs mécanismes compensateurs peuvent intervenir durant l'évolution d'une IC, des mécanismes artériels et périphériques, neuro-hormonaux et métaboliques (18). Certains mécanismes deviennent inadaptés sur le long terme et accentuent l'IC (15).

A. La stimulation noradrénergique :

L'adrénaline et la noradrénaline augmentent la fréquence cardiaque et la contractilité des cardiomyocytes par action directe. La vasoconstriction artérielle systémique est une action périphérique résultante de leur libération, elle augmente la postcharge cardiaque, la pression artérielle (PA) est alors augmentée et par conséquent le débit cardiaque. Cependant, à long terme, la stimulation noradrénergique est nocive, et peut conduire à l'épuisement myocardique (18)(19).

B. L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone :

L'activation adrénergique et la baisse de la PA périphérique provoquent l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). L'angiotensinogène est clivé par la rénine qui est une hormone sécrétée par les reins, permettant ainsi la formation de l'angiotensine II à partir de l'**angiotensine I** par le biais de l'enzyme de conversion.

L'**angiotensine II** est responsable d'une vasoconstriction artérielle par son récepteur AT1 (type 1 angiotensin II receptor), et de la sécrétion de l'aldostérone, qui va augmenter la résistance périphérique totale (18)(20).

C. L'activation du système arginine-vasopressine :

Son rôle physiopathologique est nettement réduit comparé aux systèmes précédents. La vasopressine est une hormone antidiurétique synthétisée au niveau de l'hypothalamus, sa sécrétion est induite par les barorécepteurs présents dans la crosse aortique après une chute de la PA, elle favorise la vasoconstriction périphérique (18)(20).

D. L'activation des autres systèmes vasoconstricteurs :

L'**endothéline** est un vasoconstricteur très efficace libéré par les cellules endothéliales, elle est augmentée durant l'IC et représente un excellent facteur pronostique. Elle contribue à la vasoconstriction artérielle systémique et aux anomalies de la répartition du débit sanguin au niveau de la microcirculation. Le blocage de son action engendre un excellent effet hémodynamique (18)(21).

E. L'activation des systèmes vasodilatateurs :

- **Oxyde nitrique (NO) :** C'est le système vasodilatateur le plus captivant de l'organisme. Il induit une vasodilatation artérielle lors de l'exercice, la diminution de l'expression de la NO synthétase endothéliale provoque la diminution de la libération de NO, il en résulte alors une perte de la vasodilatation endothélium-dépendante ce qui engendre une intolérance des patients à l'effort. L'optimisation de la voie de la NO synthétase-GMP (Guanosine Monophosphate) cyclique contribue au traitement de l'IC (18).

- **Les peptides natriurétiques :** Physiologiquement parlant, l'**ANP** (peptide natriurétique auriculaire) et le **BNP** (peptide natriurétique de type B) augmentent la vasodilatation, le taux de filtration glomérulaire et la natriurèse et inhibent l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Ils agissent également sur le système sympathique et réduisent son activité. Ils possèdent également un effet anti-hypertrophique. Les taux de BNP représentent un excellent marqueur hormonal pronostique de l'IC (18)(22).
- **Les prostaglandines :** Une diminution de la perfusion rénale s'engendre suite à l'activation du système sympathique, du SRAA et de la chute du débit cardiaque. Ceci entraîne une synthèse accrue des prostaglandines limitant la vasoconstriction du territoire rénal et par la suite le risque d'insuffisance rénale (IR) (15).

IV. Etiologies de l'insuffisance cardiaque :

L'IC est la conséquence de quasiment toutes les maladies cardiaques, il est donc nécessaire de reconnaître son origine (18) :

1. Étiologies de l'insuffisance cardiaque gauche :

A. Insuffisance coronaire :

Dans les pays industrialisés, l'insuffisance coronarienne est la cause principale de l'IC gauche accompagnée d'une altération de la FEVG.

Les mécanismes entraînant une insuffisance coronaire sont multiples, parmi eux, on retrouve la nécrose myocardique, l'aspect séquellaire d'un ou plusieurs infarctus de myocarde et principalement la fibrose interstitielle qui est un déterminant important de la survenue d'une IC suite à une insuffisance coronaire (18)(23)(25).

B. Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle reste une cause fréquente d'IC. Néanmoins, ce n'est plus le mécanisme majeur. En règle générale, l'HTA est un processus chronique réalisant une surcharge de pression pour le ventricule gauche (18)(21).

C. Valvulopathies :

Les valvulopathies représentent une étiologie courante de l'IC. Le rétrécissement mitrale et aortique, en plus de l'insuffisance mitrale et aortique, représentent les formes les plus répétées des atteintes valvulaires responsables d'une IC (18)(21)(26).

D. Cardiomyopathies :

Les Cardiomyopathies sont des atteintes propres du myocarde. L'IC est la conséquence d'un nombre important de maladies pouvant atteindre le muscle cardiaque, dont on distingue : hémochromatose, amylose, sarcoïdose, maladies infiltratives, fibroses endo-myocardiques, myocardite, cardiopathie rythmique...

Pour finir, une importante partie de ces cardiopathies a probablement un déterminisme génétique (18)(21)(24).

2. Étiologies de l'insuffisance cardiaque droite :

Une grande partie des insuffisances cardiaques droites sont conséquentes à des IC gauches, réalisant ainsi une IC globale. Ces étiologies se manifestent sous plusieurs formes (18) :

- **L'IC droite dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) :**

Les hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP) pré-capillaires représentent une étiologie majeure d'IC droite en dehors de l'IC gauche. Elle peut être secondaire à une maladie respiratoire, à une cirrhose hépatique, hypoxique ou congénitale et des fois primitive sans étiologie évidente (18)(21)(27)(28).

- **Les insuffisances tricuspides sévères en raison d'une endocardite infectieuse** (Une valvulopathie tricuspide).
- **Insuffisance cardiaque droite post-traumatique.**
- **Cardiomyopathie** (La dysplasie arythmogène du ventricule droit).
- **Tumeur.**
- **Constriction péricardique** (18)(21)(27).

V. Diagnostic de l'insuffisance cardiaque :

1. Diagnostic clinique :

A. Signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque gauche :

a. Dyspnée :

La dyspnée est le maître symptôme de l'IC gauche. Classiquement, les symptômes apparaissent à l'effort, mais l'IC se révèle fréquemment à l'occasion d'un épisode aigu avec alors une symptomatologie au repos (18)(29)(30).

- **Dyspnée à l'effort :** Les circonstances déclenchantes sont le plus souvent la montée des escaliers, la marche rapide, en pente, et/ou avec vent contraire. Au cours de l'aggravation de l'IC, cette symptomatologie apparaît pour des efforts plus minimes (18)(30).
- **L'orthopnée :** Très spécifique, c'est une dyspnée qui survient en décubitus dorsal et s'améliore partiellement en position semi-assise (30).
- **La dyspnée paroxystique nocturne :** Elle est caractéristique de l'œdème aigu pulmonaire (OAP), et constitue également un mode de révélation fréquent de l'IC. Elle se manifeste par une dyspnée aiguë, de début brutal, avec polypnée et orthopnée et une toux ramenant accompagnée d'une expectoration rosée, mousseuse (18)(29).

b. Fatigue :

La fatigue, initialement due à l'effort, est associée à une hypoperfusion des muscles périphériques. Cependant, elle est très peu spécifique (18)(30).

c. Autres signes fonctionnels :

C'est des signes que rarement les patients signalent spontanément :

- **L'oligurie** est une raréfaction du volume des urines, conséquence et signe témoin de la réduction du débit de perfusion rénale lors d'une position horizontale (diurne).
- Lors d'un débit périphérique réduit, les symptômes d'alerte peuvent être une altération de l'état général, asthénie, une anxiété ; troubles des fonctions cognitives et confusion qui signalent un bas débit cérébral ainsi qu'une perte de mémoire généralement aperçue lors d'une insuffisance cardiaque évoluée.

- Une toux qui survient particulièrement la nuit ou à l'effort et une hémoptysie. (18,27,29,30).

B. Signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque droite :

Les signes propres à l'IC droite sont **l'hépatomégalie** douloureuse à l'effort, surtout si l'IC droite est brutale.

- **L'hépatalgie** d'effort : Une pesanteur ressentie au niveau de l'hypochondre droit ou de l'épigastre cédant à l'arrêt de l'effort, elle apparaît le plus souvent lors des poussées congestives aiguës. Dans les formes évoluées, l'hépatalgie peut devenir permanente.
- **Œdèmes périphériques** (Œdèmes déclives) : Immédiatement visibles lors d'une IC droite ou globale qui peuvent entraîner une accumulation liquidienne dans les tissus, en particulier au niveau des jambes, des chevilles et des pieds.
- **Jugular venous distension (JVD)** : « Turgescence des jugulaires » La congestion veineuse dans l'IC droite peut entraîner une dilatation des veines jugulaires situées dans le cou. Cela peut être observé visuellement ou palpé lors d'un examen médical.
- En cas de bas débit digestif, des **douleurs digestives**, des troubles du transit peuvent apparaître ainsi que d'autres signes congestifs digestifs tels que l'anorexie, nausée, vomissements, ballonnement, sensation de plénitude gastrique (18,27,29–32).

C. Critères FHS (Framingham Heart Study) pour le diagnostic de l'IC :

L'intensité des symptômes permet d'apprécier le retentissement fonctionnel de l'IC. Selon la classification de la New York Heart Association (NYHA), le diagnostic de l'IC nécessite deux critères majeurs, ou un critère majeur plus deux critères mineurs (7,29,33,37) :

Tableau I: Les critères mineurs et majeurs pour le diagnostic de l'IC selon la classification NYHA

Critères majeurs	Critères mineurs
Orthopnée ou dyspnée paroxystique nocturne	Toux nocturne
Distension des veines jugulaires	Dyspnée à l'effort
Râles pulmonaires	Epanchements pleuraux
Cardiomégalie	Hépatomégalie
Œdème aigu pulmonaire	Œdème aux chevilles
Bruit de galop	
Augmentation de la pression veineuse (>16 cm H ₂ O de l'oreillette droite)	Capacité vitale réduite au tiers de sa valeur maximale
Augmentation du temps de circulation ≥ 25 s	Tachycardie ≥ 120 bpm
Reflux hépato jugulaire	
Perte de poids ≥ 4,5 kg en 5 jours attribuable à une intervention thérapeutique pour insuffisance cardiaque	Perte de poids ≥ 4,5 kg en 5 jours attribuée à une cause autre qu'une intervention pour insuffisance cardiaque

2. Diagnostic paraclinique :

Les examens paracliniques permettent de confirmer le diagnostic, de déterminer l'étiologie ou d'orienter vers une autre pathologie, ils interviennent dans la stratification du risque et l'évaluation pronostique (38).

A. L'électrocardiogramme (ECG) :

La réalisation de l'ECG est systématique et précoce à la recherche de signes révélant l'existence d'une cardiopathie sous-jacente (hypertrophie ventriculaire gauche [HVG], bloc de branche, ondes Q de nécrose) et d'éléments en faveur d'un facteur de décompensation nécessitant une prise en charge spécifique : SCA (Syndrome Coronarien Aigu), troubles du rythme, Arythmie par fibrillation atriale (FA), et troubles de la conduction (31,38,39).

B. Radiographie Pulmonaire (Radiographie thoracique) :

Cet examen est recommandé en 1^{ère} intention devant une dyspnée, pour rechercher les symptômes d'une IC ou un diagnostic différentiel. Il est considéré comme un outil d'évaluation de l'**œdème pulmonaire**. La silhouette cardiaque permet de reconnaître une **cardiomégalie** avec augmentation du rapport cardio-thoracique, et de faire la part de la dilatation des différentes cavités. Cet examen recherche plus rarement, des **épanchements pleuraux**. Dans l'ICC, la cardiomégalie est classiquement retrouvée(27,36,38,41).

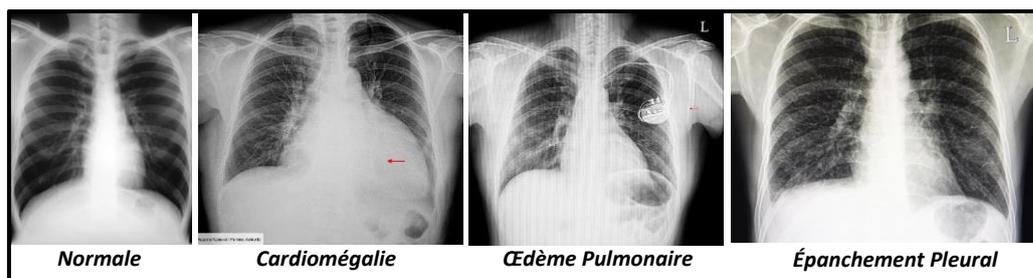


Figure 1: Radiographie thoracique des différents cas cliniques.

C. L'échographie cardiaque :

C'est l'examen de référence dans le diagnostic et le suivi du patient. L'Échocardiographie transthoracique couplée au doppler (EDTT) représente l'examen complémentaire le plus performant pour la détermination de la fonction myocardique et l'estimation précise de la FEVG. Elle permet de classer le type d'IC par l'évaluation de la fonction systolique VG (fraction de raccourcissement, FEVG) mais ne permet pas d'exclure le diagnostic de SICA (syndrome d'insensibilité complète aux androgènes) en cas de FEVG conservée (31,38,40,42).

D. Dosage du BNP :

Les peptides natriurétiques de type B (BNP), biomarqueurs fortement associés à l'IC, leur dosage est effectué pour le diagnostic de la surcharge et de la dysfonction ventriculaire gauche, qu'elle soit systolique ou diastolique même asymptomatique. On utilise le dosage du brain natriuretic peptide (BNP) ou de la partie N-terminale inactive issue du clivage du précurseur du BNP, le pro-BNP (NT-ProBNP), dont les seuils diffèrent selon le dosage utilisé (variable en fonction de l'âge pour le NT-ProBNP) (35,38,40,43,45).

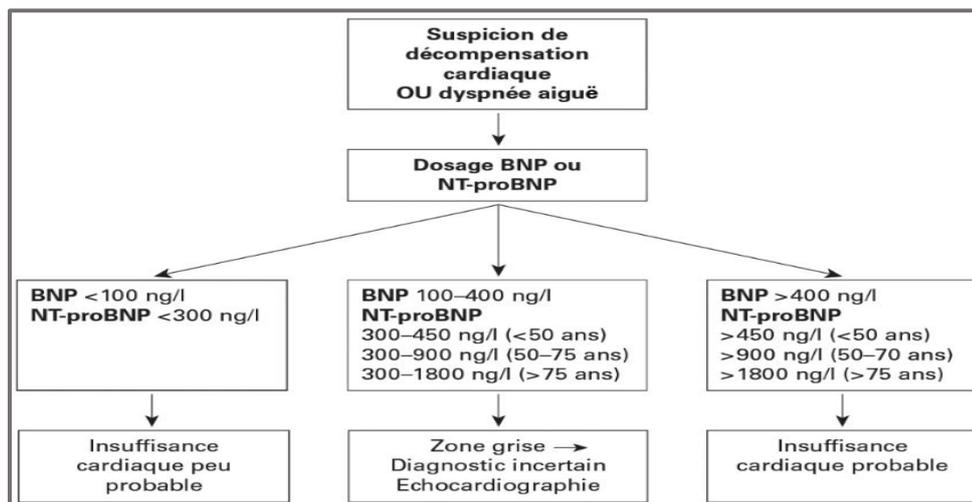


Figure 2 :Algorithme d’interprétation du «brain natriuretic peptide» (BNP) et «N-terminal pro-brain natriuretic peptide» (NT-ProBNP) en cas de dyspnée aiguë (46).

VI. Les différentes formes cliniques :

1. Insuffisance cardiaque gauche, droite et globale :

L’emploi de ces termes se fait en fonction de la prédominance des symptômes, une insuffisance ventriculaire droite regroupe les signes cliniques engendrés par : une surcharge de pression imposée au ventricule droit (augmentation de la postcharge) et/ou une surcharge du volume imposée au ventricule droit (augmentation de la précharge) et/ou une diminution de la contractilité du ventricule droit. La prise en charge de l’insuffisance ventriculaire droite qu’elle soit aiguë ou chronique reste difficile et mal structurée (47,48).

Une insuffisance ventriculaire gauche (IVG) apparait lorsque l’anomalie de l’IC atteint le ventricule gauche. Ainsi, on peut déduire facilement qu’une IC globale sera envisagée si le cœur droit et le cœur gauche sont atteints.

2. Insuffisance cardiaque chronique et insuffisance cardiaque aiguë :

L’insuffisance cardiaque aiguë (ICA) est définie de manière générale comme l’apparition rapide et brutale de signes et de symptômes nouveaux ou aggravés d’IC. Il s’agit souvent d’une affection potentiellement mortelle, nécessitant une hospitalisation, et un traitement d’urgence qui vise principalement à gérer la surcharge liquidienne et le compromis hémodynamique. Cela inclut les patients qui se présentent pour la première fois avec des symptômes et des

signes typiques de l'IC (ICA de novo) et également ceux qui présentent une aggravation de leur cardiomyopathie préexistante (insuffisance cardiaque aiguë décompensée) (49).

L'insuffisance cardiaque chronique (ICC) est la forme la plus fréquente de l'IC, elle désigne une situation stable dans laquelle le patient peut être asymptomatique ou peut présenter des symptômes et des signes (dyspnée d'effort plus ou moins importante mais stable) secondaires à une anomalie cardiaque structurelle et/ou fonctionnelle, qui se traduit par un débit cardiaque diminué et/ou des pressions de remplissage élevées au repos ou à l'effort (35).

Différente de l'ICA sa prise en charge thérapeutique correspond aux traitements médicaux qui visent à stabiliser la décompensation puis à prévenir la survenue d'épisodes de décompensation, ainsi de réduire le nombre et la durée des hospitalisations. Lors d'une ICC L'état fonctionnel peut être décrit plus précisément à l'aide de la classification NYHA :

- ❖ **Classe I** : Aucune limitation de l'activité physique. L'activité physique ordinaire ne provoque pas de fatigue, d'essoufflement ou de palpitations.
- ❖ **Classe II** : Légère limitation de l'activité physique. Confortable au repos, mais l'activité physique ordinaire entraîne de la fatigue, un essoufflement ou des palpitations.
- ❖ **Classe III** : Limitation marquée de l'activité physique. Confortable au repos, une activité moins qu'ordinaire entraîne de la fatigue, un essoufflement ou des palpitations.
- ❖ **Classe IV** : Impossible d'effectuer une quelconque activité physique sans gêne. Des symptômes au repos peuvent être présents. Si une activité physique est entreprise, la gêne augmente (50,51).

3. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite et insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée :

L'ICFER survient lorsque la FEVG est $\leq 40\%$ et s'accompagne d'une dilatation progressive du ventricule gauche et d'un remodelage cardiaque défavorable. Son évaluation commence par l'obtention des antécédents médicaux et l'examen physique. Un taux élevé de BNP, supérieur aux seuils fixés en fonction de l'âge et du contexte, et l'identification d'une dysfonction systolique du ventricule gauche avec une FEVG $\leq 40\%$, mesurée par échocardiographie, sont également essentiels au diagnostic (52,54).

L'ICFEP : survient chez les patients ayant une FE $\geq 50\%$. Elle évolue généralement à partir d'une combinaison de facteurs de risque et de comorbidités, notamment l'âge avancé, le sexe féminin, l'obésité, l'HTA systémique, le DT2, le dysfonctionnement rénal, l'anémie, la carence en fer, les troubles du sommeil et la maladie pulmonaire obstructive chronique (52,54,57).

Le diagnostic de l'ICFER est simple et se fait sur présentation symptomatique de la dyspnée et d'un ECG qui révèle une FEVG déprimée (58).

Tableau II: Les trois types d'IC définis selon la valeur de la FEVG (59).

Type d'insuffisance cardiaque		Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (IC-FER)	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection moyennement réduite (IC-FEMR)	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (IC-FEP)
Critères	1	Symptômes et/ou signes d'insuffisance cardiaque	Symptômes et/ou signes d'insuffisance cardiaque	Symptômes et/ou signes d'insuffisance cardiaque
	2	FEVG < 40 %	FEVG comprise entre 41 et 49 %	FEVG > 50 %
	3			Preuve d'une modification structurale cardiaque et/ou d'une anomalie fonctionnelle cohérente avec une dysfonction diastolique VG ou une élévation des pressions de remplissage VG, incluant une élévation des peptides natriurétiques

VII. Traitement standard de l'insuffisance cardiaque :

Le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (ICFEA) repose sur des recommandations spécifiques ; une combinaison de médicaments, comprenant les IEC substitués par les ARAII en cas d'effets secondaires. Les β B et les ARM font également partie du traitement. Dans le cas de symptômes persistants, l'ajout d'un diurétique proximal peut être envisagé cependant, avant le commencement du traitement, il est important d'évaluer la fonction rénale. Actuellement on préconise d'avantage l'association des iSGLT2 (60).

Tableau III: Prise en charge de l'IC à FE réduite selon l'ECS guidelines (37).

PRISE EN CHARGE DE L'IC-FER				
Pour réduire la mortalité – pour tous les patients				
IEC/Sacubitril-Valsartan	BB	ARM	iSGLT2	
Pour réduire les hospitalisations/mortalité – au cas par cas				
Surcharge volumique				
Diurétiques				
RS avec BBG \geq 150 ms		RS, BBG 130-149 ms ou QRS \geq 150 ms sans BBG		
CRT-P/D		CRT-P/D		
Etiologie ischémique		Etiologie non ischémique		
DAI		DAI		
Fibrillation atriale	Fibrillation atriale		Coronaropathie	Carence martiale
Anticoagulation	Digoxine	Ablation	Pontage	Carboxymaltose ferrique
Rétrécissement aortique	IM	RS, FC > 70 bpm	Race noire	Intolérance IEC
RVA chirurgical ou percutanée	Mitraclip	Ivabradine	Hydralazine Ou isosorbide	ARA2
En cas d'IC avancée et pour des patients sélectionnés				
Transplantation cardiaque	Assistance circulatoire en bridge à la transplantation ou inscription sur liste		Assistance circulatoire au long cours, en destination therapy	
Pour réduire les hospitalisations pour IC, améliorer la qualité de vie - pour tous les patients				
Réhabilitation à l'effort		Prise en charge multidisciplinaire		

CHAPITRE II : co-Transporteurs Sodium-GLucose (SGLT)

I. Définition des SGLT :

Les **cotransporteurs glucose sodium dépendant** sont une famille de transporteurs responsables de l'absorption active du glucose et accessoirement du galactose dans l'intestin, et de la réabsorption du glucose dans le rein, et sont ciblés par de nombreux médicaments pour traiter le diabète. Plusieurs membres de la famille des SGLT transportent des métabolites clés autres que le glucose (61).

Les SGLT appartiennent à la grande famille du symport sodium-soluté (SSF « SLC5 »), qui est responsable du processus du « transport couplé » allant de la canalisation de l'eau et l'urée à la détection du glucose dans les neurones cholinergiques. Notamment, chaque membre de la SSF a une spécificité pour un substrat distinct, y compris les acides aminés, les neurotransmetteurs et l'iode (62).

Des analyses phylogénétiques minutieuses indiquent que les SGLT appartiennent à la superfamille des acides aminés/polyamines/organo-cations (APC), couvrant un spectre encore plus large de substrats (62).

II. Types et Fonctions :

Six protéines SGLT ont été identifiées chez l'homme, parmi lesquelles les SGLT1 et SGLT2 ont été largement caractérisées au cours des dernières années. Malgré la grande homologie de séquence entre SGLT1 et SGLT2, ils sont physiologiquement et biochimiquement distincts. Le SGLT1 est principalement exprimé dans l'intestin, tandis que le SGLT2 est fortement exprimé dans le cortex rénal (dans les cellules des tubules contournés proximaux), où il récupère le glucose pénétrant dans la lumière tubulaire (63).

Les principaux substrats de SGLT1 sont à la fois le glucose et le galactose, tandis que SGLT2 préfère le glucose au galactose. Le SGLT1 fonctionne comme un symporteur Na⁺/glucose, couplant le transport du glucose à celui de deux ions sodium, il est responsable de l'absorption secondaire active du glucose du tractus intestinal à travers la membrane apicale vers les cellules intestinales, il sert de transporteur à haute affinité et faible capacité et est capable de transporter le glucose contre un gradient de concentration. En plus de sa fonction de transport

de 2Na^+ /glucose, le SGLT1 peut transporter de l'eau et de l'urée grâce à une activité de type canal qui est importante pour le transport passif de l'eau dans l'intestin grêle (61,62,64).

Le SGLT2 couple le transport d'un ion sodium au transport d'une molécule de glucose. Il joue un rôle important dans la réabsorption du glucose dans le rein dont l'emploi des inhibiteurs du SGLT2, qui ont été testés à différents stades des essais cliniques pour le traitement du diabète sucré de type II (64).

Physiologiquement, la quasi-totalité du glucose filtré est réabsorbée dans le TP (Tube Proximal), et 90 à 97 % de cette réabsorption se produit par le SGLT2 dans les segments S1 et S2. Les 3 à 10 % restants sont absorbés par le SGLT1 dans le segment S3 du TP (65).

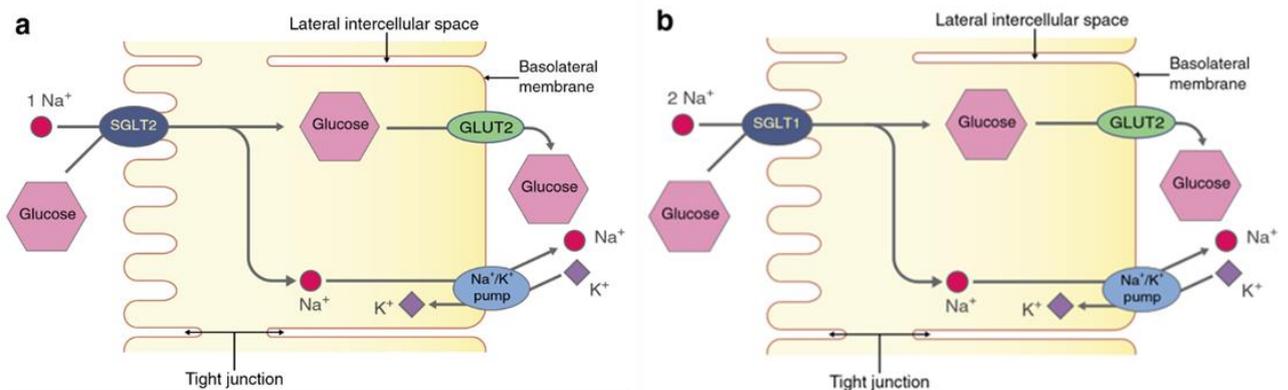


Figure 3: Réabsorption du glucose dans le TP via SGLT1, SGLT2 et GLUT2 (66).

Les caractérisations des autres SGLT sont plutôt préliminaires et moins intéressants. Cependant il est intéressant de noter que le SGLT3 exprimé au niveau des neurones n'a pas d'activité de transport du glucose, mais peut servir de **capteur/détecteur de glucose** dans le système nerveux entérique (63,64).

Le SGLT4 présente une affinité plus élevée pour le mannose et le Fructose que pour le glucose et peut fonctionner comme un transporteur de mannose. Le SGLT5, qui est fortement exprimé dans le cortex rénal, a également une préférence de substrat pour le mannose(63,64).

Le SGLT6, également connu sous le nom de SMIT2 (Myo-Inositol Na^+ symporter), transporte l'inositol au lieu du glucose et est principalement exprimé dans l'intestin grêle, le cortex rénal, le cerveau et la moelle épinière, avec une expression plus faible détectée dans le cœur, les muscles squelettiques, le foie et le placenta (63,64).

III. Gènes et mutations :

Les SGLT sont des membres de la famille des gènes SLC5A. Les mutations de SGLT1 sont trouvées chez les patients présentant une malabsorption du glucose et du galactose (syndrome MGG)(62). Les mutations du SGLT2 sont associées à la maladie génétique de la glucosurie rénale familiale (63).

Tableau IV: Famille des SGLT humaines (gènes, substrats spécifiques et syndromes associés aux mutations) (62).

Gène	Substrat	Syndrome
SGLT1 (SLC5A1)	Glucose, Galactose	Glucose Galactose malabsorption
SGLT2 (SLC5A2)	Glucose, Galactose	Glucosurie rénale
SGLT3 (SLC5A4)	Glucose capteur/détecteur	Inconnu
SGLT4 (SLC5A9)	Mannose, Fructose, Glucose	Inconnu
SGLT5 (SLC5A10)	Mannose, Fructose, Glucose	Inconnu
SGLT6 (SLC5A11)	Myo-Inositol, Inositol, Glucose	Inconnu

IV. Cible Thérapeutique :

La capacité de réabsorption du glucose par le SGLT n'est pas illimitée, et il existe un seuil au-delà duquel l'excès de glucose filtré est excrété dans l'urine. L'augmentation primaire de la réabsorption du sodium dans le TP (Tube Proximal) observée systématiquement dans le diabète est au moins partiellement due à la réabsorption couplée du glucose et du sodium par les SGLT (66). Les iSGLT2 réduisent les taux de glucose dans le DT2 en inhibant la réabsorption du glucose dans le TP du rein, ce qui entraîne une excrétion urinaire de glucose (EUG) (65).

Dans un vaste essai clinique récent, la Dapagliflozine, un iSGLT2, s'est avérée ralentir considérablement le taux de déclin du DFG chez les patients DT2 et présentant un risque CV accru. Comme la réabsorption du sodium et du glucose est couplée par le SGLT2, on suppose que la réduction de la réabsorption du sodium dans le TP peut entraîner des changements hémodynamiques rénaux favorables et contribuer ensuite à la protection rénale et CV (66,67).

**CHAPITRE III : Les inhibiteurs Du SGLT2
(Gliflozines) et leurs effets sur l'insuffisance
cardiaque**

I. Définition des Inhibiteurs du SGLT2 :

Les iSGLT2 (gliflozines) sont une nouvelle classe médicamenteuse efficace dans le traitement du diabète de type II, leur mode d'action passe par un effet glucorétique qui se caractérise par l'amélioration du contrôle glycémique en bloquant la réabsorption du glucose dans le tube contourné proximal du rein et en augmentant la glycosurie (68,71).

En parallèle à leur action hypoglycémiante ces médicaments ont prouvé un bénéfice cardiovasculaire et rénal, qui s'étendant également aux patients non diabétiques atteints d'ICFER. Les mécanismes possibles de ce bénéfice font l'objet d'une étude approfondie car il est peu probable qu'ils soient liés à l'amélioration du contrôle glycémique (69,71,72).

II. Mécanisme d'action des Inhibiteurs du SGLT2 :

Dans des conditions physiologiques, la quasi-totalité du glucose filtré au niveau du glomérule (160-180 g/j) est réabsorbée, et aucun glucose n'est retrouvé dans l'urine. Cependant, lorsqu'un seuil du glucose plasmatique est dépassé (>180 mg/dl), l'excrétion urinaire du glucose augmente en parallèle avec la concentration plasmatique du glucose (69,72).

Chez les DT2, le seuil rénal du glucose est plus élevé, et se trouve aux alentours de 2,20 g/l, ce qui explique l'intérêt des iSGLT2 du fait de leur mécanisme d'action : à savoir, inhiber la réabsorption tubulaire du glucose en réduisant le seuil rénal du glucose, proche de 0,80 g/l grâce au blocage sélectif du SGLT2, entraîner une glycosurie, une diminution de la glycémie, et taux d'hémoglobine glyquée (HBA1c), sans risque hypoglycémique, avec l'intérêt d'une perte calorique liée à la perte urinaire du glucose (69,71,73).

Le transport du glucose à travers les cellules épithéliales (dans le rein et l'intestin) se fait par un transport actif. Les molécules de glucose sont absorbées contre le gradient de concentration en utilisant l'énergie fournie par le gradient de sodium à travers la membrane en brosse, qui est maintenu par la Na⁺/K⁺ ATPase. Le SGLT2 est responsable de la réabsorption de plus de 90 % du glucose filtré au niveau du glomérule. Le glucose qui échappe au SGLT2 au niveau du segment 1 du tube contourné proximal est réabsorbé dans le segment 2 du tube contourné proximal et le segment 3 du tube droit proximal via SGLT1. Le blocage

pharmacologique presque complet du SGLT2 entraîne la réabsorption de seulement 50-60 % du glucose filtré en raison d'une augmentation du transport médié par le SGLT1 (69).

Le transport actif sodium-glucose dépendant est suivi d'une sortie facilitée du glucose dans le liquide interstitiel et le capillaire péri-tubulaire par des transporteurs de glucose (soit le GLUT2, qui fonctionne conjointement avec le SGLT2, et le GLUT1, qui fonctionne conjointement avec le SGLT1) (69).

Les iSGLT2 agissent sur leur cible depuis la surface extracellulaire de la membrane de la bordure en brosse, qu'ils atteignent par filtration glomérulaire ou également par sécrétion tubulaire (71).

Dans l'intestin grêle, le SGLT1 peut détecter les augmentations des concentrations lumineales de glucose pour favoriser l'insertion apicale du GLUT2 et faciliter l'absorption du glucose. Si, par analogie, l'expression apicale de GLUT2 observée dans le tubule proximal dans le diabète expérimental est dirigée par SGLT2, alors les inhibiteurs de SGLT2 peuvent réduire la réabsorption rénale du glucose en partie en inhibant la translocation apicale de GLUT2 (71).

L'inhibition du SGLT2 peut également augmenter l'expression rénale des gènes impliqués dans la gluconéogenèse, la régénération du bicarbonate et la formation d'ammonium. Étant donné que l'action de l'iSGLT2 est indépendante de la sécrétion résiduelle d'insuline, ces agents devraient agir indépendamment de la qualité de la fonction des cellules β pancréatiques et du degré de résistance à l'insuline. De ce fait, lorsque la fonction des cellules β se dégrade avec le temps, le risque de perte de puissance du médicament est réduit (71,73).

De plus, comme l'inhibition des SGLT2 n'interfère ni sur la production de glucose endogène en réponse à l'hypoglycémie, ni sur la stimulation de la libération d'insuline, le traitement par un iSGLT2 ne devrait pas augmenter le risque d'épisodes d'hypoglycémies. Par conséquent, ce nouveau mécanisme d'action attribué aux iSGLT2 suggère qu'ils peuvent être utilisés en combinaison avec tous les agents hypoglycémisants existants, y compris l'insuline, car ils ne partagent aucune voie mécaniste commune. Différents iSGLT2 partagent des similitudes structurales, mais diffèrent dans leur sélectivité pour les récepteurs SGLT2 : l'Empagliflozine est le plus sélectif pour le SGLT2 (>2,500 fois), suivi de la **Dapagliflozine (>1,200 fois)**, et de la Canagliflozine (> 250 fois) (73).

III. Bénéfices cliniques et biologiques des iSGLT2 chez les patients diabétiques type 2 :

L'expression du gène du SGLT2 est amplifiée, constituant un des mécanismes moléculaires en cause dans l'augmentation du TmG (Transport maximum du Glucose) au cours de l'hyperglycémie. Ces mécanismes pourraient suggérer l'intérêt d'utiliser les iSGLT2 principalement dans des situations d'hyperglycémie franche plutôt que dans des situations d'hyperglycémie modérée (73).

Des **réductions importantes de l'HbA1c** ont été rapportées dans plusieurs études portant sur l'effet hypoglycémiant des iSGLT2. Ces médicaments induisent une perte urinaire soutenue de glucose de 40 à 80 g/jour, ce qui, chez les patients atteints de DT2, réduit les taux d'HbA1c de 0,5 à 0,7 %. En parallèle de cette réduction, une perte pondérale et une amélioration de la TA chez les patients DT2 ont été marqués (70,71,73).

Une réduction jusqu'à 4 kg de la masse corporelle observée en monothérapie ou en association à la metformine. Les iSGLT2 réduisent le poids corporel, en raison de leur effet diurétique, et en déplaçant l'utilisation des substrats des glucides vers les lipides, réduisant ainsi la graisse corporelle. En abaissant la glycémie et le poids corporel, les iSGLT2 induisent une amélioration de la fonction des cellules bêta et de la **sensibilité à l'insuline** (69,71,73).

Concernant les **hypoglycémies**, Le mécanisme d'action des iSGLT2 n'interfère ni sur la sécrétion d'insuline, ni sur la production de glucose endogène en réponse à l'hyperglycémie. L'hypoglycémie est donc moins susceptible de se produire avec les iSGLT2 (69,71,73,74).

Les iSGLT2 cessent d'abaisser la glycémie une fois que la charge de glucose filtrée tombe à ~80 g/jour, ce qui peut être réabsorbé par le SGLT1. La contre-régulation métabolique reste intacte en réponse aux iSGLT2, permettant ainsi de réduire le risque hypoglycémique et d'améliorer le contrôle de la glycémie. Par contre lors d'une association des iSGLT2 à l'insuline, ou bien aux sulfamides hypoglycémiantes (SU), une adaptation posologique des SU, ou une diminution des doses d'insuline doit être anticipée (69,71,73,74).

Au stade de bithérapie en comparaison avec les SU (Sulfamides hypoglycémiantes), recommandés en première intention par la HAS, l'efficacité métabolique des iSGLT2 est à peu près similaire, mais avec **moins de prise de poids et d'épisodes hypoglycémiques** (73).

En termes de stratégie thérapeutique, une trithérapie associant un inhibiteur de la DPP4 (Dipeptidyl peptidase-4 « gliptines »), et un inhibiteur de SGLT2 tel que la **Dapagliflozine**, et la metformine comme complément du traitement, apparaît très séduisante avec des **réductions additionnelles et significatives de l'HbA1c**, de l'absence du risque **hypoglycémique**, ainsi que du **profil favorable de l'évolution pondérale** (70,73).

Physiologiquement, vis à vis de la réponse hormonale du **couple insuline/glucagon**, cette association pourrait être particulièrement favorable, évitant l'augmentation de l'insulinémie décrite sous iDPP4, et celle du glucagon observée sous iSGLT2 (73).

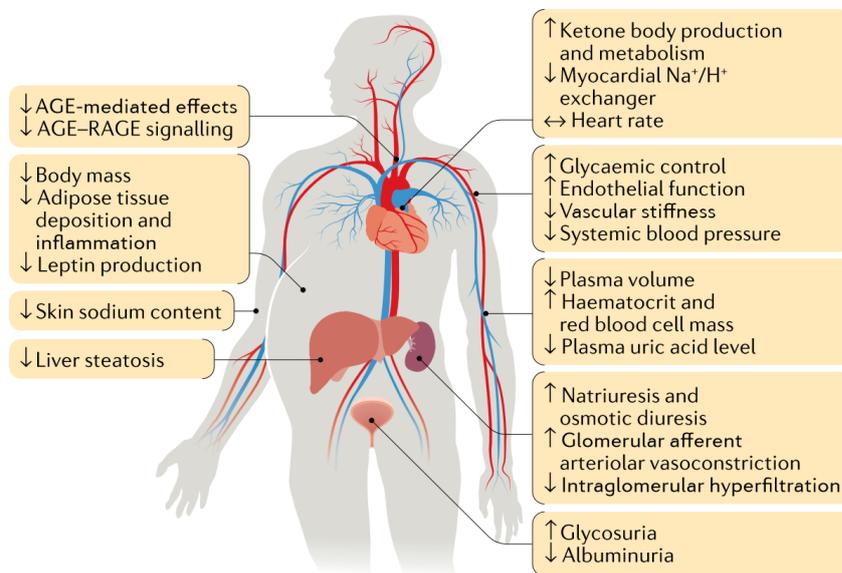


Figure 4: Mécanismes suggérés pour les bénéfiques CVs et rénaux des iSGLT2 (69).

Dans les grandes études sur les résultats CVs, l'inhibition du SGLT2 a montré une réduction de l'**albuminurie** et un ralentissement de la progression de la **microalbuminurie** vers la **macroalbuminurie**. Les récentes données de sécurité CV montrent que leur utilisation est bénéfique sur le risque de **macro-angiopathies** ainsi que sur **le plan microangiopathique**, et laisse à penser qu'ils pourraient être indiquée chez ces patients à haut risque CV (69,73).

IV. Effets secondaires des iSGLT2 chez les diabétiques de type 2 :

Compte tenu des avantages cliniques et métaboliques des iSGLT2, il existe plusieurs effets secondaires potentiels de sécurité et de tolérabilité en rapport avec leurs effets pharmacologiques. Les effets indésirables les plus fréquents résultent de leur mode d'action entraînant une **glycosurie** et une **diurèse osmotique** (73,75).

Un risque accru d'**infections génitales** (**vulvovaginite** chez les femmes et **balanite** chez les hommes) et d'**infections urinaires**, généralement modérées et de faible gravité, sans récurrence systématique, il s'agit souvent d'un épisode unique (69,71,73,78).

Des symptômes liés à la déplétion volumique initiale, principalement chez les malades fragiles (sujets âgés à risque de déshydratation) ou en cas d'IR modérée (DFG < 60 ml/min) et/ou de traitement par un diurétique de l'anse en raison de la **diurèse osmotique** modeste mais significative, qu'ils provoquent, pouvant entraîner un risque d'**hypovolémie**, d'**hypotension orthostatique**, de **déséquilibre hydroélectrolytique** (déshydratation), de **dégradation de la fonction rénale**, ou d'**augmentation de l'hématocrite**. Concernant l'abaissement de la PA, cet effet secondaire peut en revanche s'avérer utile chez les patients DT2, souffrant d'une HTA non contrôlée (73,75,77).

Les iSGLT2 sont associée à des événements peu fréquents mais plus sévères : risque accru d'**acidocétose**, ou d'**acidocétose euglycémique** observée avec toutes les iSGLT2, augmentation de l'incidence des **fractures osseuses**, par l'augmentation de l'absorption et l'excrétion phosphocalcique, affectant ainsi le métabolisme osseux. Des **amputations distales** ainsi qu'une influence significative sur l'incidence du **cancer** (73,75,77,78).

Le traitement par iSGLT2 peut conduire à un risque accru d'insuffisance rénale aiguë (IRA). Plusieurs cas signalés sont survenus dans le mois suivant le début du traitement et se sont améliorés après dès l'arrêt du traitement. La déplétion volumique, l'hypotension ou l'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques pourraient contribuer aux lésions rénales, de ce fait la FDA recommande de surveiller la fonction rénale, en particulier si l'iSGLT2 est associé à d'autres médicaments liés à l'IRA, tels que les Inhibiteurs du système rénine-angiotensine (iSRA), les diurétiques et les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (74,77,78).

Récemment, l'utilisation des iSGLT2 a été associée à la **gangrène de Fournier (GF)** (ou fasciite nécrosante périnéale), une urgence urologique rare caractérisée par une infection nécrosante des organes génitaux externes, du périnée et de la région périanales (74,76,78).

Une modification du profil lipidique a été décrite avec une augmentation du LDL, et du HDL avec une diminution des triglycérides. Le mécanisme de l'augmentation du LDL n'est pas encore élucidé, il pourrait résulter de l'hémoconcentration avec augmentation artificielle des

taux des lipides, ou d'une incorporation facilitée de lipides (cholestérol et/ou triglycérides) au sein des lipoprotéines riches en apoB100. L'augmentation de la prise alimentaire observée après quelques semaines, comme phénomène d'adaptation à la perte énergétique de la glycosurie provoquée par les iSGLT2, serait également une hypothèse cohérente (73).

V. Mécanismes évoqués de la protection cardiovasculaire des Inhibiteurs du SGLT2 :

Comme pour tous les nouveaux antidiabétiques, les iSGLT2 sont soumis à la nécessité de démontrer au minimum leur absence de toxicité au niveau CV, et au mieux leur efficacité en termes de réduction des événements CVs (73).

Il est intéressant de noter que le mécanisme physiopathologique reste encore peu compris, une panoplie d'hypothèses ont été soulevées à propos de la protection CV des iSGLT2, indiquant les effets bénéfiques des gliflozines sur l'IC, indépendamment du statut diabétique, et de la FE, ces derniers résultent soit d'une action directe sur la fonction cardiaque, ou bien d'une action indirecte engendrant une diminution de la précharge et de la postcharge (79,82).

1. Mécanismes réduisant la précharge et la postcharge ventriculaires hémodynamiques :

Les iSGLT2 améliorent la sensibilité à l'insuline, le contrôle glycémique et favorisent la perte de poids, ce qui contribue également à réduire la PA. Étant donné que plusieurs études l'ont confirmé, ces effets se manifestent par une amélioration des paramètres de la fonction diastolique et de la pression de remplissage (80).

- **Effet natriurétique :** Il a été démontré dans l'étude de Griffin et al, que les iSGLT2 induisait une natriurèse indépendante de la charge en glucose, en réduisant la réabsorption rénale du glucose et du sodium ce qui indique un effet natriurétique direct différent de la diurèse osmotique. Cependant, L'augmentation de la natriurèse sous iSGLT2 n'est que transitoire et ne surgit qu'au début du traitement, ce qui empêche d'expliquer d'emblée l'effet bénéfique sur la fonction cardiaque (83,84).
- **Diminution de la pression artérielle :** Il a été suggéré que certains des effets bénéfiques des iSGLT2 sur l'IC étaient liés à cette amélioration de la PA (85,87).

Les iSGLT2 entraînent une diurèse osmotique précédée d'une élévation de la natriurèse. La réduction du volume plasmatique et du volume intrinsèque entraîne une diminution de la PA suite à une réduction de la pression hydrostatique. Contrairement aux analogues de GLP-1, les gliflozines exercent un effet hypotenseur sans augmenter le rythme cardiaque et sans activer le système nerveux sympathique. L'effet antihypertenseur du Dapagliflozine en association avec des β B ou des inhibiteurs calciques est plus important que celui avec les diurétiques thiazidiques. En outre, les iSGLT2 améliorent la sensibilité à l'insuline et le contrôle glycémique. En réduisant les besoins en insuline, les iSGLT2 favorisent la perte de poids ce qui contribue également à réduire la PA (80,88,89).

- **Effets « diurétiques » des inhibiteurs de SGLT2 :** Les gliflozines entraînent une glucosurie en inhibant la réabsorption tubulaire du glucose. Cette inhibition se poursuit d'une natriurèse suivie d'une diurèse osmotique, d'une uricosurie et d'une augmentation de l'hématocrite et de l'hémoglobine. Il a été suggéré que la diurèse osmotique qui en résulte pourrait améliorer les résultats de l'IC, en réduisant la précharge et la tension myocardique globale. L'effet de ce phénomène pourrait être particulièrement pertinent chez les patients souffrant de dysfonctionnement diastolique (81,86,90).

À l'opposé des diurétiques thiazidiques ou les diurétiques de l'anse, qui agissent initialement sur le liquide intravasculaire, les gliflozines entraînent une contraction du volume intravasculaire, ainsi que celui du liquide interstitiel, Ce profil diurétique favorable peut offrir un avantage significatif dans la gestion du statut volumique chez les insuffisants cardiaques et peut représenter un mécanisme contribuant aux résultats supérieurs de l'insuffisance cardiaque à long terme observés avec ces agents (83,91,94).

- **Vasodilatation :** La Dapagliflozine exerce des effets vasodilatateurs par l'intermédiaire de la protéine kinase G (PKG), et des canaux K voltage dépendant, son administration chez les DT2 augmente la vasodilatation endothélium-dépendante indépendamment de son effet hypotenseur. Ces effets pléiotropes, améliorent la fonction cardiaque (84,95,97).

L'Empagliflozine est susceptible de réguler le système rénine-angiotensine en générant l'angiotensine 1-7, ce dernier favorise la vasodilatation et exerce des effets bénéfiques sur le muscle cardiaque via l'activation du récepteur MAS ou AT2R (84,92,98,99).

2. Actions directes sur le myocarde :

- **Effet direct sur l'échangeur Na⁺/H⁺ :** La perturbation de l'homéostasie du Ca²⁺ et du Na⁺ est généralement présente dans l'IC et contribue au dysfonctionnement contractile et aux arythmies cardiaques, elle est marquée par une élévation du taux de sodium (Na⁺) et de calcium (Ca²⁺) dans le cytoplasme des cardiomyocytes, et par une diminution du calcium (Ca²⁺) dans les mitochondries (97,100,101).

L'Empagliflozine réduit directement le Na⁺ intracellulaire myocardique par une interaction avec l'échangeur Na⁺/H⁺ (NHE), indépendamment de l'inhibition du SGLT cardiaque. Elle diminue à la fois la concentration cytoplasmique du Na⁺ et du Ca²⁺ tout en augmentant le taux du Ca²⁺ mitochondrial. Cet effet est annulé en présence du Cariporide, qui est un inhibiteur de l'échangeur Na⁺/H⁺, ce qui engendre une action inhibitrice directe imprévue sur l'interaction des iSGLT2 avec l'échangeur Na⁺/H⁺ (84,89,98,102,103).

- **Réduction de la fibrose cardiaque :** La fibrose cardiaque est considérée comme une voie finale commune de l'IC, elle implique un remodelage structurel du cœur, dû au dépôt de protéines de la matrice extracellulaire, par les fibroblastes cardiaques, ce qui entraîne une diminution de la compliance ventriculaire et un développement accéléré de l'IC (104).

La Dapagliflozine a prouvé des effets anti-fibrotiques cardiaques marqués en supprimant la synthèse du collagène par une augmentation de l'activation des macrophages M2, et une inhibition de la différenciation des myofibroblastes. De plus, l'Empagliflozine atténue significativement l'activation des fibroblastes induite par le TGF-β1 et réduit le remodelage de la matrice extracellulaire à médiation cellulaire. Elle supprime l'expression des principaux marqueurs pro-fibrotiques, notamment le collagène de type I, l'α-actine musculaire lisse, le facteur de croissance du tissu conjonctif et la métalloprotéinase matricielle 2 (82,105,106).

- **Effet sur les adipocytokines :** Le dépôt de graisse ectopique sous forme de graisse périvasculaire et épocardique a été impliqué dans la genèse de l'IC, par la production d'interleukines ayant une action directe sur le myocarde. Les iSGLT2 rétablissent l'équilibre entre les adipokines pro et anti-inflammatoires, en réduisant les taux de l'adipokine leptine, qui pourrait avoir un rôle dans la régulation du sodium ainsi que dans l'inflammation et la fibrose cardiaque. Certaines données suggèrent que les iSGLT2 induisent une réduction de l'interleukine 6 (IL-6), mais pas du TNF-α. D'autres études ont

démontré que la Dapagliflozine réduit le volume du tissu adipeux épicardique, impliqué dans le développement de l'IC (82,98,107,109).

- **Augmentation du glucagon :** Les iSGLT2 augmentent la production et donc le taux plasmatique du glucagon qui a des effets CVs favorables. En effet, le glucagon a un effet inotrope et chronotrope positif reconnu, les récepteurs du glucagon sont exprimés dans les cardiomyocytes, où ils favorisent l'augmentation de la contractilité, par une élévation de la production d'AMPc et de la libération du Ca^{2+} qui s'ensuit. C'est une action jugée rapide et indépendante du système nerveux sympathique. De plus, le glucagon active la phosphoinositide 3-kinase, facilitant ainsi la captation du glucose par les cardiomyocytes, il exerce également une action antiarythmique, ce qui indique que le glucagon joue un rôle clé dans la régulation de la fonction cardiaque (84,92,98,110).

3. Action des inhibiteurs du SGLT2 sur le métabolisme énergétique du myocarde :

Le traitement par les iSGLT2 induit ce qu'on appelle acidocétose euglycémique, qui est l'augmentation des taux de corps cétoniques. En abaissant le taux de la glycémie, les iSGLT2 induisent une réduction de la concentration d'insuline circulante dans le sang, ainsi qu'une élévation des taux de glucagon circulant. De ce fait, ces phénomènes combinés entraînent un abaissement du rapport insulinémie sur glucagonémie entraînant ainsi une activation de la lipolyse, un métabolisme hépatique préférentiel des acides gras vers la voie de la β -oxydation et de la cétonogénèse. De plus, les corps cétoniques jouent le rôle d'un excellent carburant, générant de l'énergie mieux que le glucose et les AGF, Plus la fonction cardiaque est réduite, plus l'apport énergétique repose sur l'utilisation des corps cétoniques. Il en résulte alors une augmentation du travail cardiaque externe en plus d'une réduction de la consommation d' O_2 , aboutissant à l'optimisation de l'efficacité cardiaque (111,116).

4. L'action des inhibiteurs du SGLT2 au niveau cellulaire :

Les iSGLT2 induisent un état imitant la famine, il en résulte une activation des voies de signalisation impliquant des enzymes importantes comme la sirtuine1 (SIRT1) et la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), qui atténuent le stress oxydatif et l'inflammation et favorisent l'oxydation des acides gras, entraînant une cétonémie. De plus, l'activation de SIRT1 induit une stimulation de la synthèse érythropoïétique et de

l'érythrocytose, qui s'est avérée être l'un des facteurs contribuant aux avantages CV significatifs des iSGLT2 (80,94).

VI. Développement des inhibiteurs du SGLT2 dans la stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque :

1. Développement des inhibiteurs du SGLT2 :

Le DT2 est souvent associé à une maladie CV, il est alors déconcertant que la quasi-totalité des ADOs soient dangereux pour le système CV. Afin d'épargner les patients DT2 de toute complication CV, la FDA avait décidé que toute nouvelle molécule antidiabétique devrait d'abord prouver sa prévention CV dans des études qualitatives (CVOT : the cardiovascular outcome trials) avant d'être commercialisée (117).

En plus de la metformine, il existe 2 autres médicaments antidiabétiques ayant un effet cardioprotecteur : les iSGLT2 et les agonistes du GLP1. Les CVOT ont non seulement évalué la sécurité CV, mais ils ont également prouvé que les iSGLT2 réduisaient le nombre d'hospitalisations pour IC. En outre, cet effet cardioprotecteur ne pouvait pas être attribué à l'effet hypoglycémiant des iSGLT2, du fait de sa manifestation précoce après l'administration. Des études plus approfondies ont été publiées pour évaluer ceci, dans une population non diabétique atteinte d'ICFER, (**DAPA-HF et EMPEROR-Reduced**), elles ont prouvé une diminution des hospitalisations pour IC et de la mortalité CV. Depuis, une panoplie d'études ont été portées sur l'utilisation des gliflozines chez les patients atteints d'ICFER (117–119).

Depuis l'année 2022, Les cardiologues pouvaient prescrire la Dapagliflozine pour les DT2 ayant une IC associée. À présent, les iSGLT2 sont évalués pour leurs propriétés cardio et néphroprotectrices chez les patients diabétiques et non diabétiques, et ne sont plus considérés comme de simples antidiabétiques oraux (120).

2. Recommandations internationales et place des inhibiteurs du SGLT2 dans le traitement de l'IC :

En 2020 The American Diabetes Association avait recommandé les iSGLT2 comme traitement de deuxième intention assurant une protection CV, chez les patients DT2 présentant une maladie CV, un risque CV important, une ICFER ou une IR chronique. Les

iSGLT2, associés à la metformine, sont recommandés chez les DT2 à haut risque CV, notamment chez ceux avec une IC par la SSED (91,121).

Lors du dernier congrès de la Société européenne de Cardiologie (ESC), de nouvelles recommandations pour l'IC ont été présentées. Il s'agit d'un algorithme de traitement simplifié pour les ICFER, appuyé sur l'instauration d'un schéma thérapeutique comportant 4 classes médicamenteuses de première ligne : β B, IEC/ARNi, ARM et iSGLT2. Les quatre molécules sont recommandées parallèlement, car ils agissent sur des mécanismes complémentaires, et assurent une protection CV ainsi qu'une diminution des hospitalisations pour IC. Chez les patients DT2 avec une MCV, les iSGLT2 sont recommandés en première intention, avant la metformine. En juillet 2020, et suite aux résultats des essais DAPA-HF, La FDA ainsi que la Swiss medic avaient autorisé la prescription de la Dapagliflozine pour les patients ayant une ICFERC de classe fonctionnelle NYHA II à IV avec ou sans DT2 associé. En 2021 la prescription des iSGLT2 ne concernait que la Dapagliflozine du fait que sa protection contre l'IC est similaire à celle du sacubitril/valsartan (120).

À l'Hôpital universitaire de Bâle, Christian Mueller avait présenté un schéma de traitement comprenant l'initiation de quatre médicaments, immédiatement après la confirmation du diagnostic de l'ICFER (**figure 5**). L'IECA/sartan était remplacé par un ARNi chez les patients qui demeuraient symptomatiques au cours du traitement (117).



Figure 5: Instauration d'un traitement de fond chez un patient souffrant d'ICFER (117).

VII. Initier et suivre un traitement par iSGLT2 en pratique :

1. Prérequis, et précautions à prendre :

Avant l'instauration d'un nouveau traitement par iSGLT2, une évaluation de la PA et de la volémie ainsi que la fonction rénale est impérative :

- Correction de l'hypovolémie avant l'initiation de l'iSGLT2.
- Adapter la posologie des antihypertenseurs et des diurétiques en cas de nécessité chez les patients sous insulinothérapie, sulfonylurée ou glinide, en réduisant : La posologie journalière de l'insuline de 20%, la posologie journalière de sulfonylurée ou de glinide de 50% (ou les arrêter en cas de posologie minimale). Le bilan rénale doit être effectué, et renouvelé 1 fois par an si la fonction rénale est stable, ou de 2 à 4 fois par an en cas d'IR (73,91).

2. Associations thérapeutiques :

Les iSGLT2 possèdent un intérêt de pouvoir être associés à d'autres médicaments. Lorsqu'ils sont prescrits chez des patients non diabétiques avec IC ou chez des patients DT2 traité par la metformine, les iDPP-4 ou les ARGLP-1, les iSGLT2, ne provoquent pas d'hypoglycémie. En revanche, la prescription des iSGLT2 chez un patient DT2 avec IC en association avec un SU ou de l'insuline, peut engendrer une hypoglycémie qui pourrait être dommageables chez l'insuffisant cardiaque, d'autant plus s'il y ait une insuffisance coronarienne associée. De ce fait, une réduction des doses d'insuline et de SU est donc impérative (5,73).

3. Suivi du patient :

Tableau V: Suivi d'un patient souffrant d'insuffisance cardiaque a fraction d'éjection réduite en vigueur en suisse, présenté par le Pr Mueller(117).

<p>Avant la sortie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • But : recompensation complète et instauration/titration des médicaments de l'insuffisance cardiaque avant que le patient ne sorte • Prévoir une bonne transition vers le domicile avec des instructions claires pour le patient (autocontrôle au moyen d'un carnet de suivi, alimentation, médicaments, etc.) • Prévoir une lettre claire pour le patient et son généraliste, avec e. a. <ul style="list-style-type: none"> • Évolution clinique durant l'hospitalisation • Poids cible • Suivi clinique et biochimique nécessaire • Instructions expliquant quand débiter/titrer quels médicaments • Date du prochain rendez-vous
<p>Première consultation 1 jour - 1 semaine après la sortie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluer le bien-être du patient et réexpliquer l'importance du suivi du poids à l'aide du carnet de suivi • Évaluation clinique et biochimique • Médicaments : <ul style="list-style-type: none"> • Discuter des problèmes éventuels (p. ex. hypotension, dégradation de la fonction rénale) • Titrer les médicaments si possible • Donner un nouveau plan pour la titration ultérieure au patient • Planifier un nouveau rendez-vous de suivi
<p>Deuxième consultation 1 - 2 semaines après la première consultation</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluer le bien-être du patient et vérifier le suivi du poids à l'aide du carnet de suivi • Évaluation clinique et biochimique • Médicaments : <ul style="list-style-type: none"> • Discuter des problèmes éventuels (p. ex. hypotension, dégradation de la fonction rénale) • Titrer les IECA/ARB/ARNI/BB toutes les 2-4 semaines, si possible • Donner un nouveau plan pour la titration ultérieure au patient • Planifier un nouveau rendez-vous de suivi
<p>Troisième consultation 1 - 2 semaines après la deuxième consultation</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluer le bien-être du patient et vérifier le suivi du poids à l'aide du carnet de suivi • Évaluation clinique et biochimique • Médicaments : <ul style="list-style-type: none"> • Discuter des problèmes éventuels (p. ex. hypotension, dégradation de la fonction rénale) • Titrer les IECA/ARB/ARNI/BB toutes les 2-4 semaines, si possible • Titrer les ARM toutes les 4 semaines, si possible • Donner un nouveau plan pour la titration ultérieure au patient • Planifier un nouveau rendez-vous de suivi
<p>Suivi ultérieur</p>	<p>Les visites peuvent être plus espacées en fonction de l'état clinique du patient</p>

PARTIE PRATIQUE

PROBLEMATIQUE :

Face à l'expansion croissante de l'insuffisance cardiaque en tant que maladie cardiovasculaire, quel est l'intérêt de l'initiation des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ? Quels sont les effets bénéfiques potentiels de l'initiation des iSGLT2 sur les paramètres cliniques, biologiques et les résultats électrocardiographiques chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ?

OBJECTIFS DE L'ETUDE :

I. Objectif principal :

Évaluer l'efficacité et l'impact clinique de l'initiation des iSGLT2 dans le traitement de l'IC, en examinant les paramètres cliniques, biologiques et échocardiographiques des patients atteints d'insuffisance cardiaque, afin de fournir des recommandations pour une utilisation optimale de ces médicaments.

II. Objectifs secondaires :

Évaluer l'impact de la Dapagliflozine sur les paramètres métaboliques susceptibles d'influencer la fonction cardiaque.

METHODOLOGIE

I. Type, lieu et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective longitudinale analytique menée au niveau du service spécialisé de cardiologie du CHU de Tlemcen, basée sur l'évaluation clinique et l'analyse des dossiers médicaux des patients atteints d'insuffisance cardiaque avec ou sans diabète associé, durant une période allant du mois de Juillet 2022 au mois d'Avril 2023.

II. Description de la population de l'étude :

1. Critères d'inclusion :

- **Sexe et Âge :** Sujets des deux sexes avec tout âge confondu ont été inclus dans l'étude.
- **Diagnostic d'insuffisance cardiaque :** Patients recrutés en poussée d'IC gauche. Les participants présentent un diagnostic confirmé d'insuffisance cardiaque selon les critères de Framingham, avec une FE réduite et moyennement réduite inférieure à 50%.

2. Critères d'exclusion :

- Les patients présentant une insuffisance cardiaque droite isolée ont été exclus de l'étude.
- Les patients présentant une insuffisance cardiaque diastolique isolée.
- Les patients ayant des antécédents de maladie rénale sévère (DFG < 25mL/min) ou de transplantation rénale ont été exclus de l'étude.

III. Variables mesurées :

1. Caractéristiques démographiques :

- **Âge :** La détermination des tranches d'âges des participants et la moyenne d'âge représentative de l'échantillon.
- **Sexe :** La détermination de la composition de la population de l'étude.
- **Répartition géographique :** Nord-Ouest d'Algérie principalement la wilaya de Tlemcen : Tlemcen, Maghnia, Beni Snous, Ghazaouet, Remchi, Ouled Mimoun, Sabra, Nedroma.

2. Caractéristiques cliniques :

- **Antécédents médicaux :** Diabète, hypertension artérielle, maladies cardio-vasculaires (Cardiopathie ischémique, Cardiomyopathie hypertrophique, Remplacement Valvulaire).

- **Facteurs de risque cardiovasculaires :** Âge, Sexe, Diabète, HTA, Tabagisme, Dyslipidémie, Obésité, stress, Hérité coronaire.
- **Médicaments concomitants :** IEC, bêta-bloquants, Antagonistes de l'aldostérone, Statines, Antiagrégants plaquettaires, Aspirine, Diurétique de l'anse, Anticoagulants oraux, Inhibiteurs de l'angiotensine II, Anti-angoreux, Resynchronisation/DAI.
- Classe fonctionnelle de l'insuffisance cardiaque selon la NYHA.
- **Pression artérielle PA :** la mesure de la PA des participant avant et après traitement.

3. Paramètres biologiques :

- Glycémie à jeun.
- Hémoglobine glyquée (HbA1c).
- Fonction rénale : Urée, créatinine, Débit de filtration glomérulaire DFG.
- FNS (Formule de numérotation sanguine).
- Ionogramme Sanguin : Natrémie, Kaliémie.

4. Paramètres échocardiographiques :

- Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG).
- Pression de remplissage.
- Fonction VD.
- Pression Artérielle Pulmonaire systolique PAPs.
- Valvulopathies (Insuffisance Mitrale).

IV. Plan d'intervention :

1. Choix de l'Inhibiteur SGLT2 étudié : Dapagliflozine

Le choix de la dapagliflozine (Valens) comme sujet d'étude présente plusieurs justifications pertinentes. Tout d'abord, la dapagliflozine fait partie de la classe des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), qui ont démontré des effets bénéfiques sur le plan cardiovasculaire dans de nombreuses études cliniques. Ces effets incluent la réduction de l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs tels que les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les décès cardiovasculaires chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

En ce qui concerne la disponibilité en Algérie, la dapagliflozine est mentionnée comme le seul iSGLT2 disponible sur le marché. Cette disponibilité rend l'étude plus réalisable et pratique dans le contexte algérien, en permettant d'évaluer les effets et l'efficacité de ce médicament spécifique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

En résumé, le choix de la dapagliflozine comme objet d'étude présente un double intérêt. D'une part, elle est associée à des effets bénéfiques cardiovasculaires bien établis, ce qui en fait un choix pertinent pour évaluer son efficacité dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. D'autre part, sa disponibilité en Algérie facilite la mise en œuvre de l'étude dans le contexte local.



Figure 6: Valens ®10 mg (Dapagliflozine Propanediol), commercialisé en Algérie.

2. Posologie et administration :

Une posologie de 10 mg une fois par jour a été prescrite pour la totalité des patients participants. La Dapagliflozine est administrée par voie orale et est rapidement absorbée après l'ingestion. Elle a une demi-vie d'élimination d'environ 12 à 14 heures, ce qui permet une administration quotidienne. Il est recommandé de prendre le médicament à peu près à la même heure chaque jour pour maintenir une régularité dans l'administration.

3. Durée de traitement : « 3 mois »

Dans cette étude nous avons choisi une période de traitement de 3 mois pour évaluer les effets de la Dapagliflozine sur les résultats cliniques, spécifiques à notre étude. Cette période de traitement été choisie en raison de :

- **Pertinence clinique :** Une période de 3 mois peut être jugée suffisante pour évaluer les effets immédiats et à court terme des ISGLT2 sur les résultats cliniques d'intérêt, et ainsi de recueillir des données significatives sur ces résultats.
- **Contrôle de la durée de l'étude :** Les études de recherche sont souvent soumises à des contraintes de temps, de ressources et de coûts. Une période de traitement de 3 mois peut être plus réalisable dans le cadre de l'étude, en permettant de recruter, traiter et suivre un nombre suffisant de participants tout en respectant les contraintes de l'étude.
- **Prise en compte des effets à court terme :** Les ISGLT2 sont connus pour avoir des effets rapides sur certains paramètres, tels que la réduction de la glycémie et de la pression artérielle. Une période de traitement de 3 mois peut permettre de mesurer ces effets à court terme et d'évaluer leur impact sur les résultats cliniques.
- **Comparabilité avec d'autres études :** Une période de traitement de 3 mois a été choisie pour faciliter la comparaison des résultats de notre étude avec d'autres études similaires sur les ISGLT2 spécifiquement menées sur la Dapagliflozine. Cela permettrait de consolider les preuves existantes et de mieux comprendre les effets des ISGLT2 dans le contexte plus large de la littérature scientifique.

Il convient de noter que ces raisons sont spécifiques à notre étude et peuvent différer d'autres études sur les ISGLT2 dans l'insuffisance cardiaque, qui peuvent avoir des objectifs et des protocoles d'étude différents.

En résumé, une période de traitement de 3 moi a été choisie dans notre étude menée sur la Dapagliflozine, afin d'évaluer rapidement les effets du médicament sur les résultats cliniques chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

V. Collecte de données :

1. Méthodes de collecte :

- **Consultation des Dossiers médicaux :** Identification des informations spécifiques dans les dossiers médicaux nécessaire pour cette étude : les antécédents médicaux, les résultats des tests diagnostiques, les traitements antérieurs, les hospitalisations antérieures, les comorbidités, les résultats de laboratoire et les rapports d'imagerie.

Un formulaire standardisé a été utilisé pour l'enregistrement des informations obtenues à partir de ces dossiers médicaux dans le but de faciliter l'analyse ultérieure des données.

- **Évaluations cliniques :** Des évaluations cliniques régulières ont été effectuées lors des visites de suivi planifiées et durant la période d'hospitalisation pour mesurer les paramètres de base tels que la pression artérielle, et les stades Killip.
- **Analyses de laboratoire :** La collecte des échantillons de sang et la réalisation des analyses au niveau du laboratoire central du CHU-Tlemcen pour mesurer les paramètres biologiques pertinents, tels que la glycémie, l'hémoglobine glyquée HbA_{1c}, l'urée, la créatinine, le DFG, l'ionogramme sanguin (Na⁺/K⁺) et la FNS. Ces analyses ont fourni des informations sur l'efficacité du traitement et ses effets sur la physiologie des patients.
- **Analyse électrique :** Des examens à l'électrocardiogramme (ECG) ont été effectués pour évaluer de manière approfondie le rythme cardiaque ainsi que les éventuels problèmes de conduction et de repolarisation du cœur.
- **Échocardiographie :** Des échocardiographies ont été effectuées pour l'évaluation de la fonction cardiaque, y compris la fraction d'éjection ventriculaire gauche FEVG, la pression de remplissage, la pression artérielle pulmonaire systolique PAPs, la fonction VD. Ces examens ont fourni des données précieuses sur l'impact de la dapagliflozine sur la structure et la fonction cardiaque.
- **Évaluation des patients :** Recueillir des informations sur leurs symptômes cardiaques, leur qualité de vie, et leur tolérance au traitement.

2. Fréquence des évaluations :

Les évaluations cliniques ont été planifiées à trois moments clés : avant le début du traitement, 15 jours après le début du traitement (de manière systématique) et à la fin des 3 mois de traitement.

La première évaluation clinique, qui a eu lieu avant le début du traitement, a permis d'établir la base de référence de chaque participant. Cela a permis de recueillir des informations sur leur état de santé initial, y compris les symptômes, les antécédents médicaux et les résultats des tests diagnostiques.

La deuxième évaluation clinique, qui a été programmée 15 jours après le début du traitement, était systématique pour tous les participants. Cette évaluation visait à surveiller les premiers effets du traitement et à évaluer la réponse individuelle de chaque participant.

Enfin, la troisième évaluation clinique a été réalisée à la fin des 3 mois de traitement. Cette évaluation permettait de dresser un bilan complet de l'efficacité du traitement sur chaque participant. Les médecins ont examiné les symptômes, effectué des tests diagnostiques et évalué les paramètres cliniques pertinents pour évaluer la réponse au traitement.

En résumé, ces évaluations cliniques régulières ont permis de suivre de près l'évolution de chaque participant tout au long du traitement. Elles ont fourni des informations essentielles pour évaluer l'efficacité globale du traitement sur l'ensemble de la cohorte. Ces évaluations sont une pratique clinique essentielle pour assurer la surveillance et l'optimisation des soins de chaque participant.

3. Outils de mesure utilisés :

- **Paramètres cliniques :** Des mesures cliniques telles que la mesure de la pression artérielle à l'aide du tensiomètre, ont été enregistrées lors des visites de suivi pour évaluer l'effet de la dapagliflozine sur ces paramètres.
 - **Échelle de classe fonctionnelle de la NYHA :** Nous avons utilisé la classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA) pour l'évaluation de la sévérité des symptômes de l'insuffisance cardiaque. Elle est basée sur les limitations fonctionnelles du patient et peut aider à évaluer l'effet de la dapagliflozine sur la fonction cardiaque.
- Paramètres électriques :** Nous avons employé L'Électrocardiogramme (ECG) dans notre étude afin d'évaluer l'activité électrique du cœur et de détecter différentes anomalies telles que le rythme sinusal, la fibrillation auriculaire, les blocs de branche gauche (BBG) et droit (BBD), les ondes Q de nécrose, ainsi que les signes d'hypertrophie auriculaire gauche (HAG) et d'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).

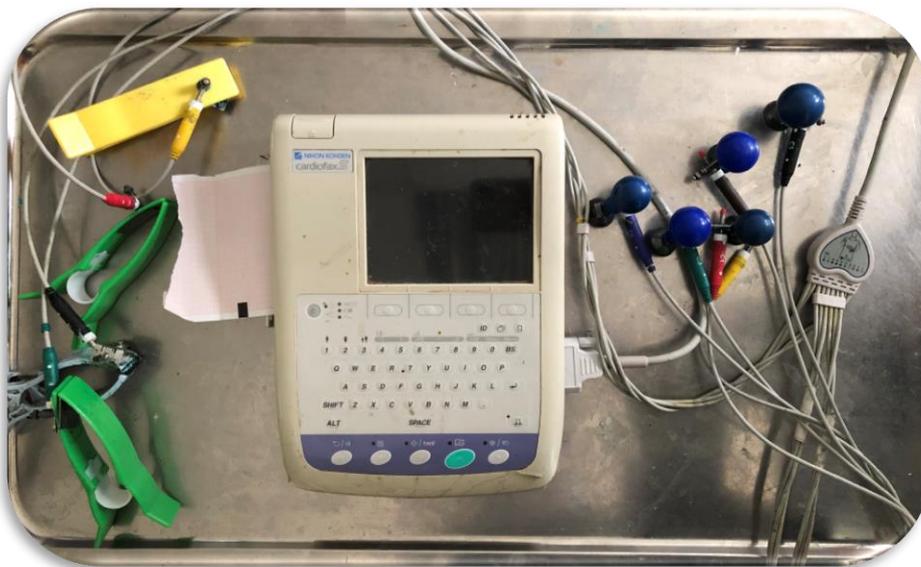


Figure 7: Electrocardiogramme Cardiofax S Nihon Kohden Ekg.

- **Mesures de la fonction cardiaque :** A l'aide de l'appareil écho-cœur Aloka avec sonde adulte, nous avons pu évaluer la fonction cardiaque en mesurant la fraction d'éjection FEVG, la fonction VD, la pression de remplissage, la PAPs et la mesure des valvulopathies (IM).



Figure 8: Échographe Aloka ProSound Alpha 6.

- **Paramètres biologiques :** Des analyses ont été effectuées au niveau du laboratoire centrale de biochimie du CHU-Tlemcen, à fin d'évaluer les paramètres biologiques pertinents (Glycémie à jeun, HBAc1, Urée, Créatinine, Ionogramme sanguin (Na⁺/k⁺)).



Figure 9: Centrifugeuse HuMax 14k



Figure 10: Bio-Rad D10 (mesure du HbA1c).



Figure 11: Automate SIEMENS ADVIA 1800, pour la mesure des paramètres biochimiques et l'ionogramme sanguin.

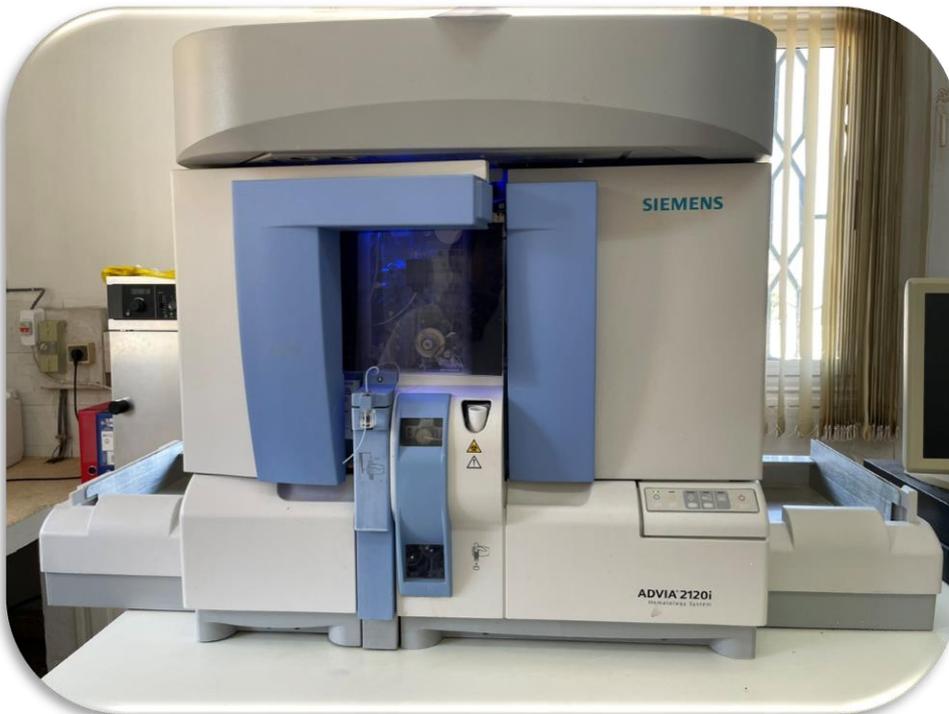


Figure 12: Automate ADVIA*2120i pour la mesure du FNS



Figure 13: Automate SIEMENS Dimensions EXL 200, pour la mesure des paramètres biochimiques.

VI. Analyse statistique :

La mesure des moyennes et des pourcentages ont été fait à l'aide du logiciel SPSS 2023

Le P-Value a été calculé par le test khi-deux à l'aide du logiciel SPSS 2023

La réalisation des graphes a été faite à l'aide du logiciel Excel 2016

RESULTATS

I. Caractéristiques démographiques des participants :

Nous avons recueilli les données concernant les caractéristiques générales des **40** participants afin de caractériser la population étudiée et comprendre les facteurs qui pourraient influencer les résultats de notre étude.

1. Sexe :

La répartition des insuffisants cardiaques selon le sexe est représentée dans la figure ci-dessous :

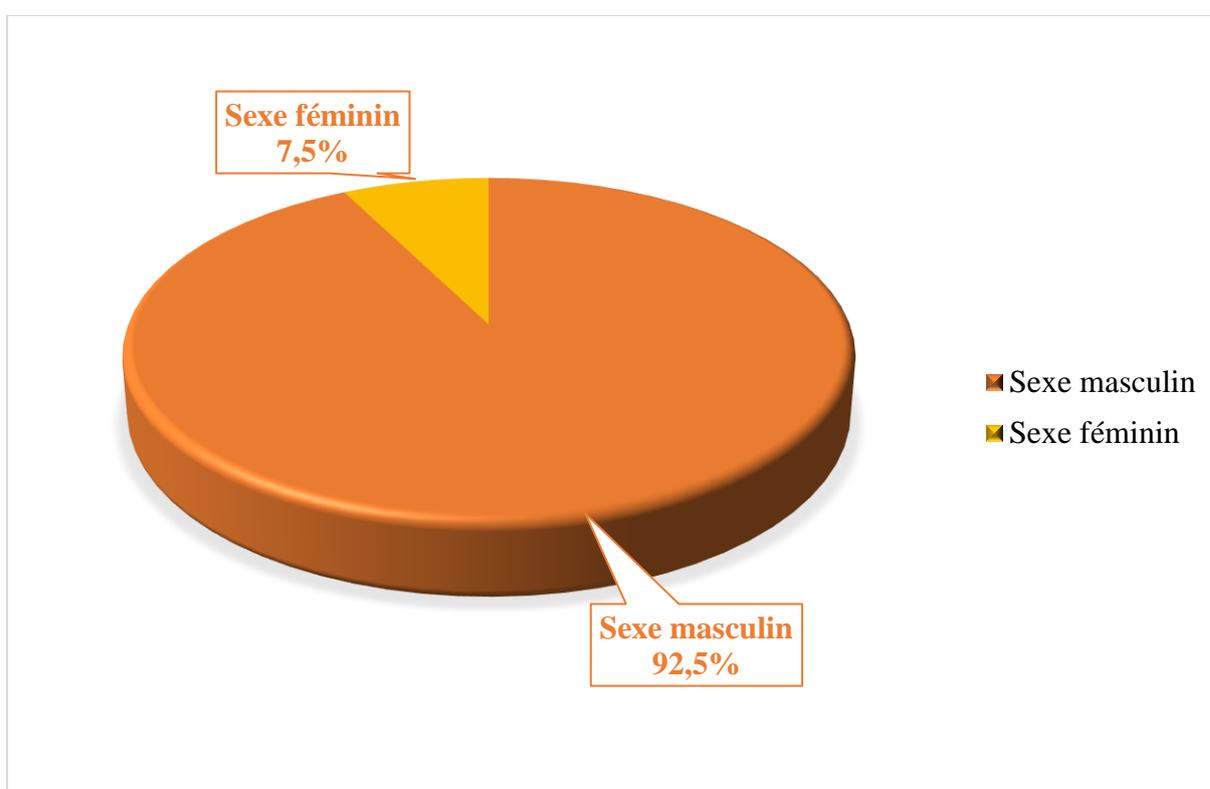


Figure 14: Répartition des participants de notre étude selon le sexe.

Les données révèlent une disparité entre les sexes dans la population étudiée. En effet, la majorité écrasante des participants, soit 92,5%, sont de sexe masculin (37 Hommes), tandis que seulement 7,5% sont de sexe féminin (3 Femmes), avec un sexe Ratio (Hommes/Femmes) de 12.33.

2. Âge :

La moyenne d'âge de la population étudiée a été de 62.13 ± 13.417 ans allant de 22 ans jusqu'à 85 ans comme le représente le tableau ci-dessous :

Tableau VI : La moyenne d'âge de la population étudiée	
Moyenne d'âge (ans)	62,13
Minimum (ans)	22
Maximum (ans)	85

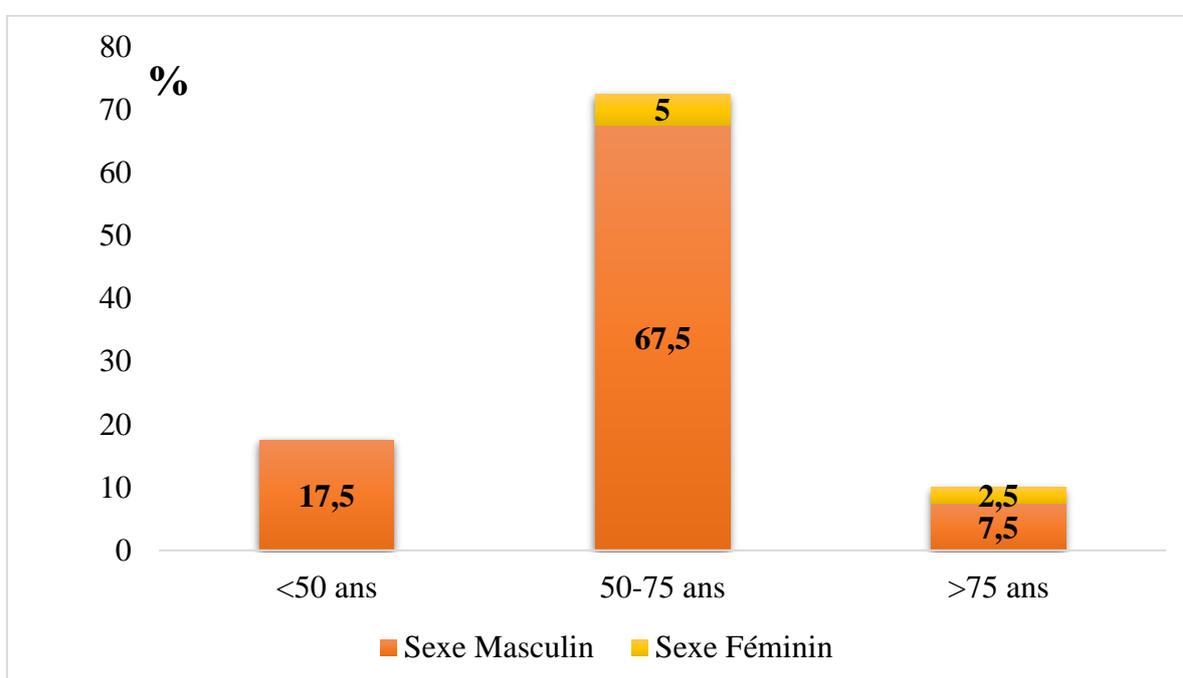


Figure 15: Répartition des participants de notre étude selon les tranches d'âge.

On remarque qu'environ 17,5% des participants hommes sont âgés de moins de 50 ans.

La majorité des participants, soit 72,5%, se situent dans la tranche d'âge de 50 à 75 ans. Parmi eux, 67,5% sont de sexe masculin et 5% sont de sexe féminin.

Enfin, 10% des participants sont âgés de plus de 75 ans, avec 7,5% de sexe masculin et 2,5% de sexe féminin.

3. Répartition géographique :

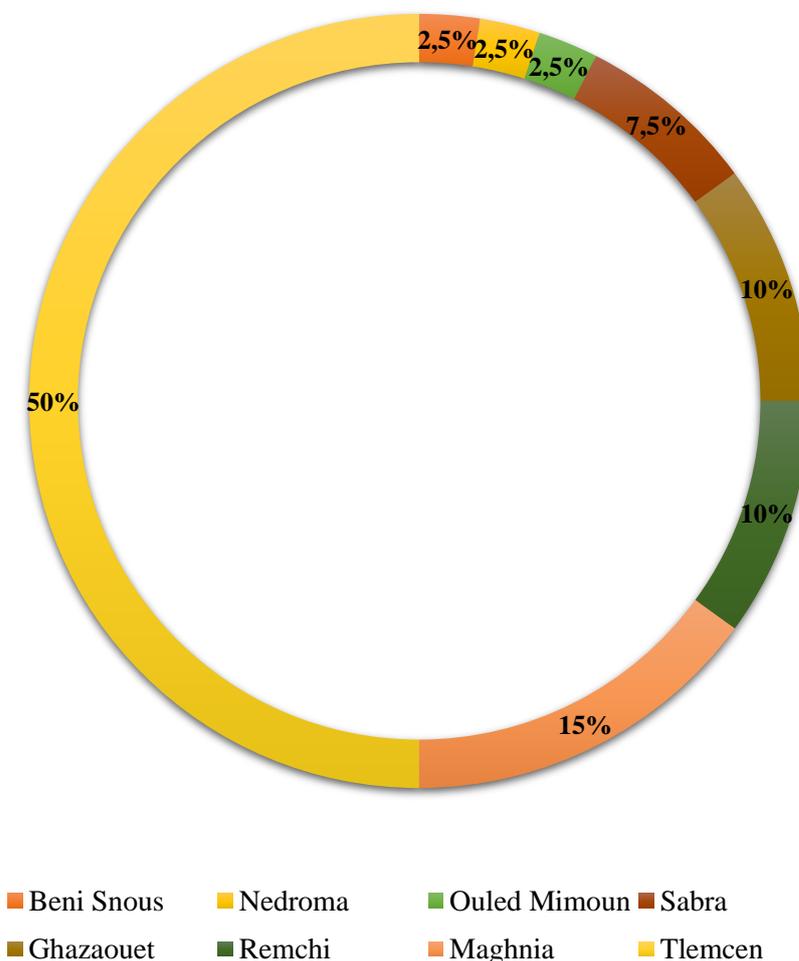


Figure 16: Répartition géographique des participants.

Une diversité de provenance au sein de la région Nord-ouest d’Algérie, précisément à la wilaya de Tlemcen.

Tlemcen ville représente la plus grande proportion avec 50% des participants ; Maghnia, Remchi et Ghazaouet sont également bien représentées avec respectivement 15%, 10% et 10% des participants.

Les localités de Sabra, Beni Snous, Nedroma et Ouled Mimoun ont une participation moins importante, chacune représentant 7,5% ; 2,5% ; 2.5% ; 2.5% des participants respectivement.

4. Antécédents médicaux et Facteurs de Risque :

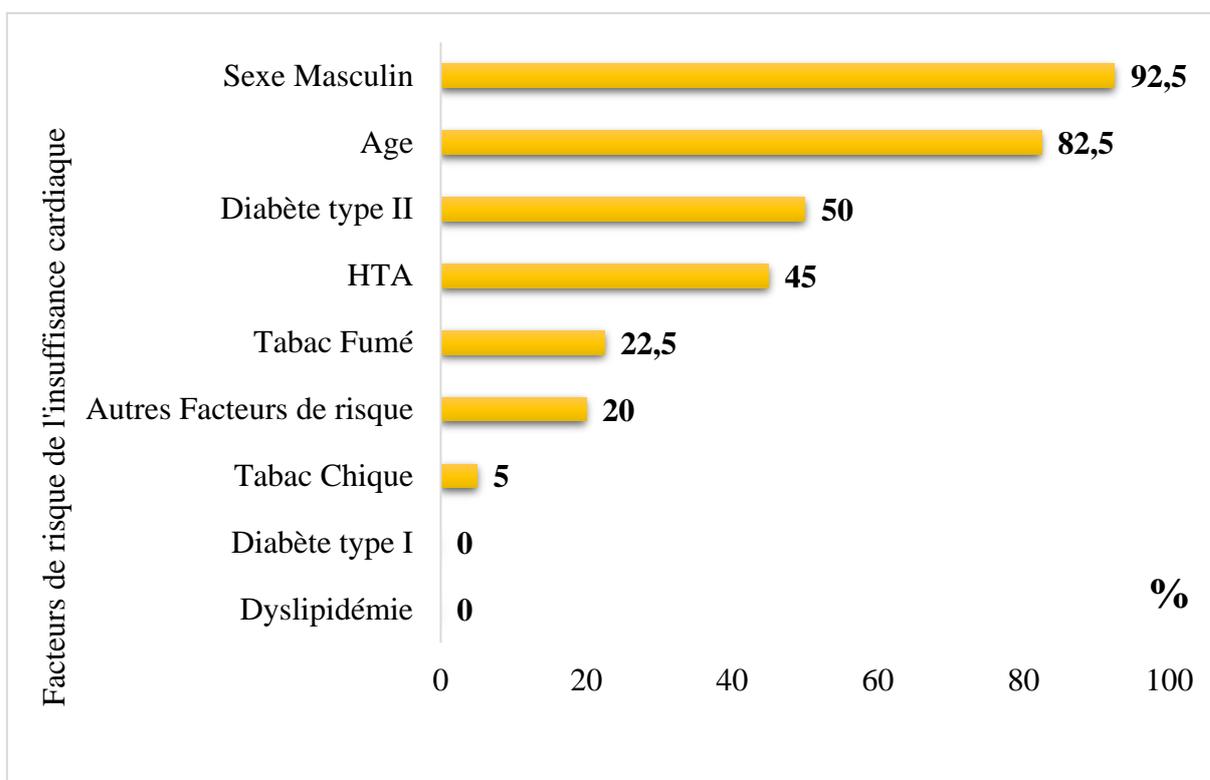


Figure 17: Répartition des participants insuffisants cardiaques selon les facteurs de risque.

- **Âge et Sexe masculin** : Il est important de noter que la majorité des participants sont de sexe masculin (92,5%) âgés de 50 ans et plus (82,5%).
- **Diabète de type II** : La moitié des participants (50%) sont atteints de DT2.
- **HTA** : Une proportion significative de participants soit 45% présente une hypertension artérielle.
- **Tabac fumé** : Près d'un quart des participants (22,5%) sont des fumeurs.
- **Tabac chique** : Une petite proportion de participants (5%) sont des consommateurs de tabac à chiquer.
- **Dyslipidémie** : Il est remarquable que tous les participants inclus dans l'étude n'aient pas été diagnostiqués avec une dyslipidémie.
- **Diabète de type I** : Aucun participant n'a été identifié comme ayant un diabète de type I.

Tableau VII : Autres facteurs de risque	
Autres facteurs de risque	Pourcentage (%)
Maladies Coronaires	15%
Cardiopathie ischémique	5%
Stress	0%
Obésité	0%

- **Autres Facteurs de risque :** Environ 20% des participants présentent d'autres facteurs de risque, dont 15% ont une maladie coronaire et 5% ont une cardiopathie ischémique. Cependant, il est à noter que l'obésité et le stress ne sont pas présents dans cette population spécifique.

II. Caractéristiques de l'insuffisance cardiaque :

1. Diagnostic clinique :

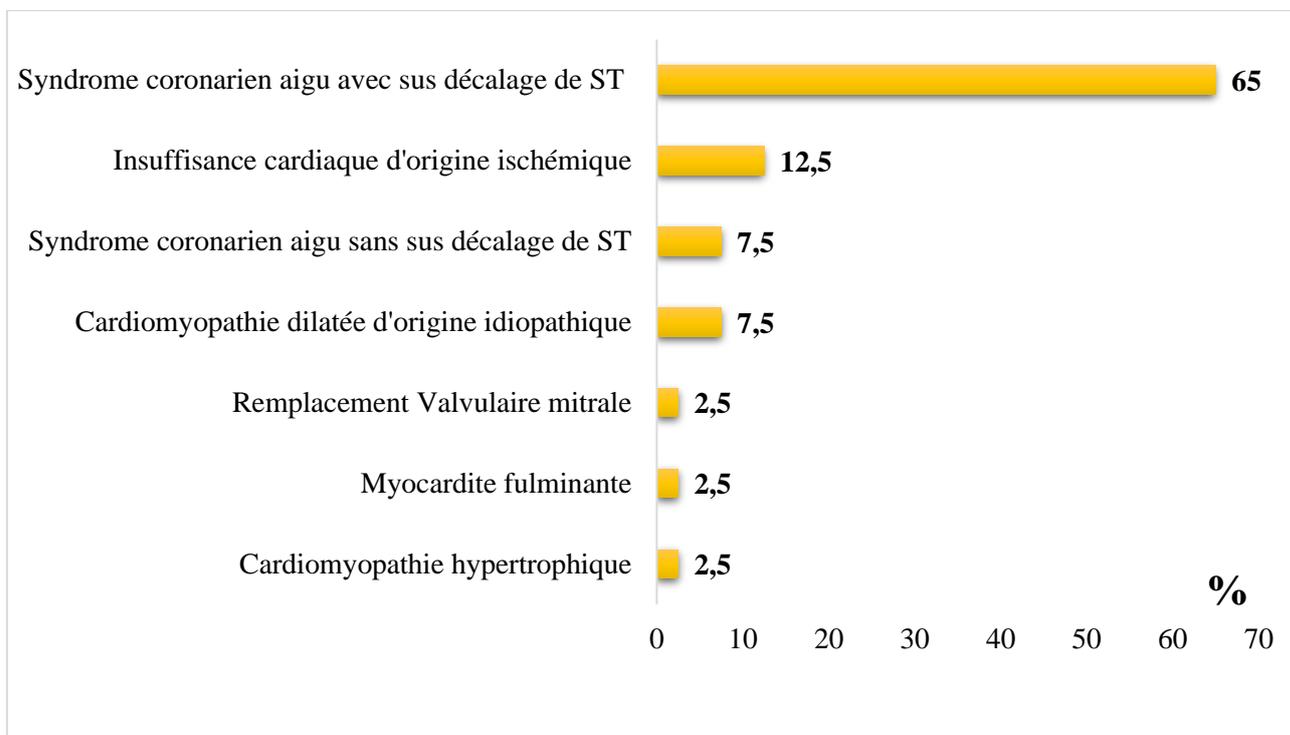


Figure 18: Répartition des cas selon le diagnostic clinique.

L'analyse des diagnostics cliniques des participants révèle une prévalence importante du syndrome coronarien aigu avec sus-décalage de ST, représentant 65% des cas.

L'insuffisance cardiaque d'origine ischémique est également significative, concernant 12,5% des participants.

Le syndrome coronarien aigu sans sus-décalage de ST est observé chez 7,5% des participants.

La cardiomyopathie dilatée d'origine idiopathique représente 7,5% des cas.

Des diagnostics moins fréquents sont également observés dans l'échantillon de participants, tels que le remplacement valvulaire mitrale (2,5%), la myocardite fulminante (2,5%), et la cardiomyopathie hypertrophique (2,5%).

- La répartition des patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI) selon le territoire de l'onde ST :

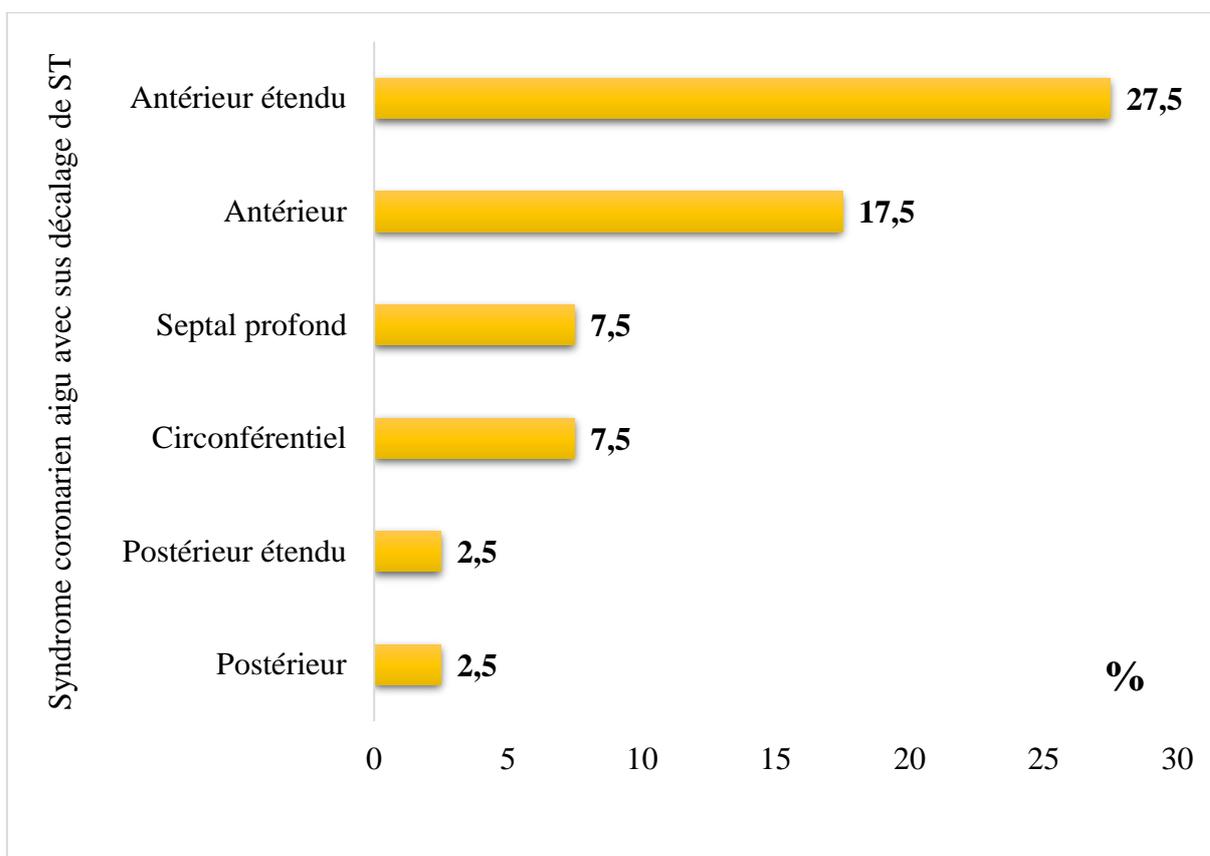


Figure 19: Répartition des patients STEMI (+) selon le territoire de ST.

Parmi les participants de notre étude, 65% ont été diagnostiqués avec un STEMI.

Parmi les patients diagnostiqués STEMI (+), le territoire antérieur étendu est le plus fréquemment affecté, représentant 27.5% des cas.

17.5% des patients STEMI (+) présentent une localisation antérieure de l'infarctus.

7.5% des patients STEMI (+) montrent un territoire de l'onde ST impliquant le septum profond.

7.5% des patients STEMI (+) présentent une atteinte circonférentielle.

Enfin, les territoires, postérieur étendu et postérieur sont moins fréquemment observés, dont chacun représentant 2.5% des cas.

2. Signes électriques à l'ECG :

- Les différents signes électriques observés à l'électrocardiogramme (ECG) chez la population de l'étude :

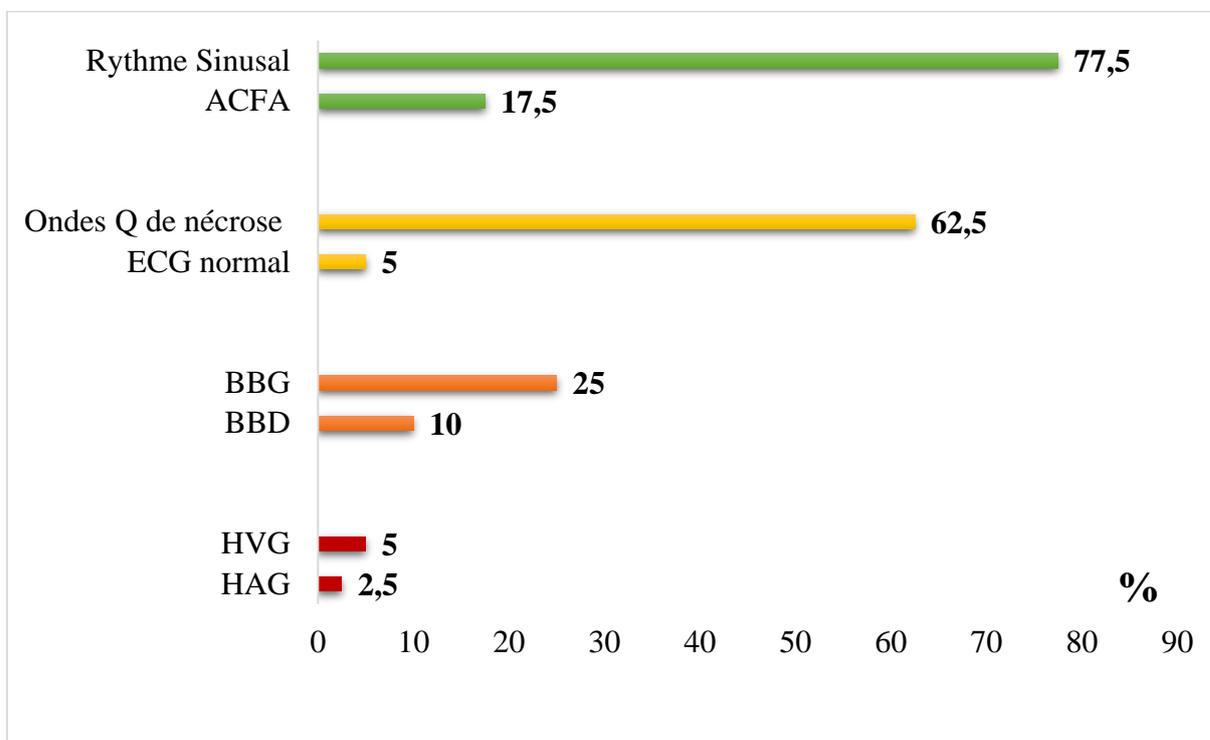


Figure 20: Répartition des cas selon les signes électriques à l'ECG

- **Rythme sinusal** : Nous avons constaté que 77,5% des participants présentaient un rythme sinusal normal.
- **Fibrillation auriculaire (ACFA)** : Nous avons observé une prévalence de 17,5% de la fibrillation auriculaire.
- **Ondes Q de nécrose** : Nous avons identifié des ondes Q de nécrose chez 62,5% des participants.
- **ECG normal** : Seulement 5% des participants ont présenté un ECG normal.
- **Bloc de branche gauche (BBG)** : Un BBG a été observé chez 25% des participants.
- **Bloc de branche droit (BBD)** : Un BBD a été observé chez 10% des participants
- **Hypertrophie ventriculaire gauche (HVG)** : observée chez 5% des participants.
- **Hypertrophie auriculaire gauche (HAG)** : observée chez 2,5% des participants.

- Les territoires des ondes Q de nécrose :

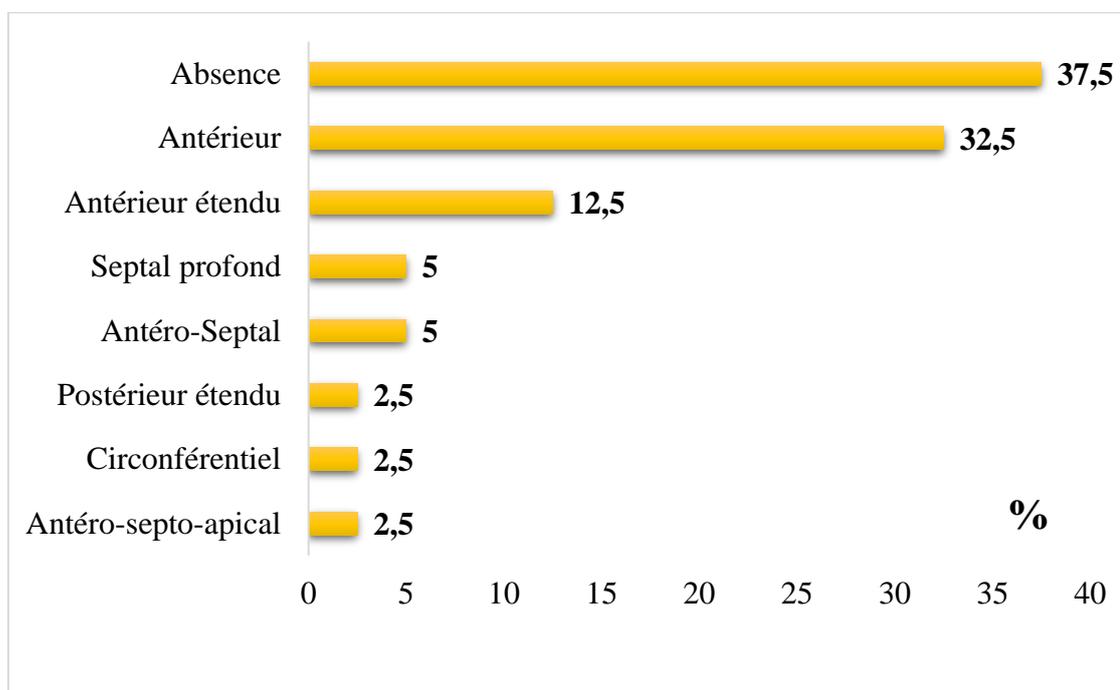


Figure 21: Répartition des cas selon les territoires des ondes Q de nécrose.

- **Absence d'ondes Q** : 37,5% des participants ne présentent aucune onde Q de nécrose détectable.
- **Ondes Q en antérieur** : Nous avons observé des ondes Q de nécrose en antérieur chez 32,5% des participants.
- **Ondes Q en antérieur étendu** : Nous avons identifié des ondes Q de nécrose en antérieur étendu chez 12,5% des participants.
- **Ondes Q en septal profond** : Nous avons observé des ondes Q de nécrose en septal profond chez 5% des participants.
- **Ondes Q en antéro-septal** : Une prévalence de 5% des participants présentaient des ondes Q de nécrose en antéro-septal.
- **Ondes Q en postérieur étendu** : Nous avons observé des ondes Q de nécrose en postérieur étendu chez 2,5% des participants.
- **Ondes Q en circonférentiel** : Une prévalence de 2,5% des participants présentaient des ondes Q de nécrose dans un territoire circonférentiel.
- **Ondes Q en antéro-septo-apical** : Nous avons observé des ondes Q de nécrose en antéro-septo-apical chez 2,5% des participants.

III. Evolution des paramètres cliniques et paracliniques :

1. Stades cliniques de la dyspnée (NYHA) :

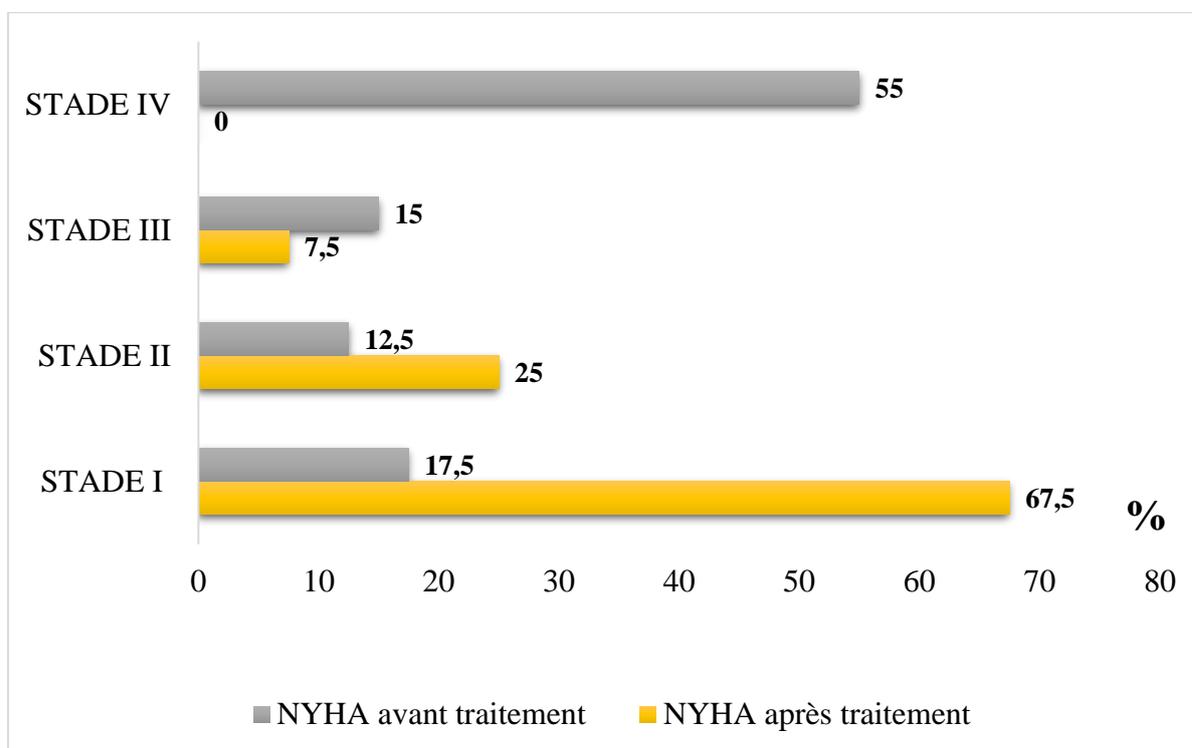


Figure 22: Répartition des cas selon les stades cliniques de la dyspnée « NYHA » avant et après traitement.

Avant le traitement, la majorité des participants se situaient dans le stade IV de la dyspnée NYHA, représentant 55% des cas.

Après le traitement, une augmentation notable du nombre de participants dans le stade I de la dyspnée NYHA, passant de 17,5% à 67,5%, ainsi qu'une réduction significative du nombre de participants dans le stade IV, qui est passé à 0%.

Les stades II et III de la dyspnée NYHA montrent également une diminution du pourcentage des participants après le traitement. Le stade II est passé de 12,5% à 25%, tandis que le stade III est passé de 15% à 7,5%.

2. Chiffres de tension artérielle :

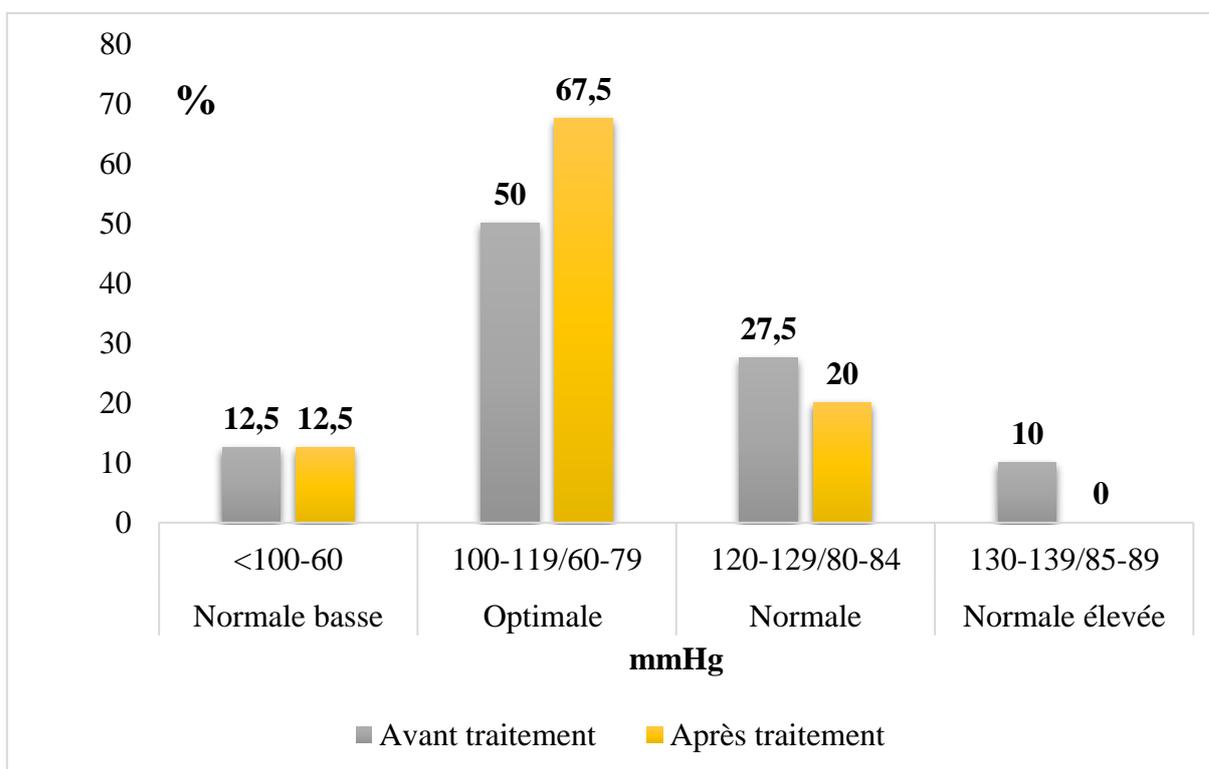


Figure 23: Répartition des cas selon la tension artérielle avant et après traitement.

Avant le traitement, la moitié des participants présentaient une tension artérielle dans la plage considérée comme optimale (100-119/60-79), représentant 50% des cas.

Après le traitement, Le pourcentage de participants avec une tension artérielle optimale (100-119/60-79) augmente considérablement, passant à 67,5% avec une diminution du pourcentage de participants dans la plage considérée comme normale (120-129/80-84), atteignant les 20%.

Il est intéressant de noter que la proportion de participants ayant une pression artérielle considérée comme normale élevée (130-139/85-89) qui était de 10% avant le traitement a atteint les 0% après le traitement.

3. Bilan biologique :

A. Glycémie à jeun :

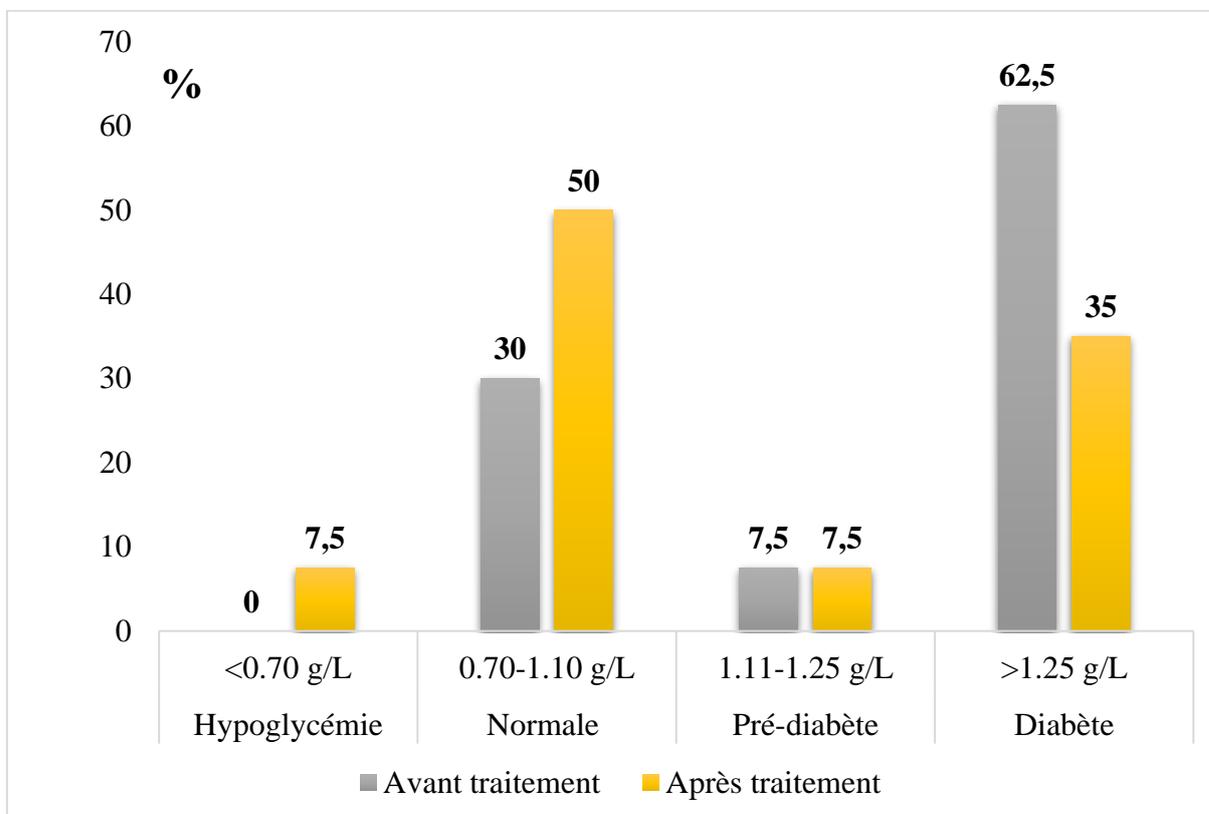


Figure 24: Répartition des cas selon la glycémie à jeun avant et après traitement.

Avant le traitement, 62.5% de participants présentait un taux de glycémie supérieur à 1.25g/L qui a diminué significativement après traitement pour atteindre les 35%.

La proportion de participants dans la plage du prédiabète (1.11-1.25g/L) reste inchangée, soit 7.5% avant et après traitement.

La proportion de participants présentant un taux de glycémique normal (0.7-1.10g/L) augmente significativement après le traitement, passant de 30% à 50%.

Il est important de noter que la proportion de participants présentant une hypoglycémie (taux de glycémie inférieur à 0.7g/L) augmente légèrement après le traitement, passant de 0% à 7.5%.

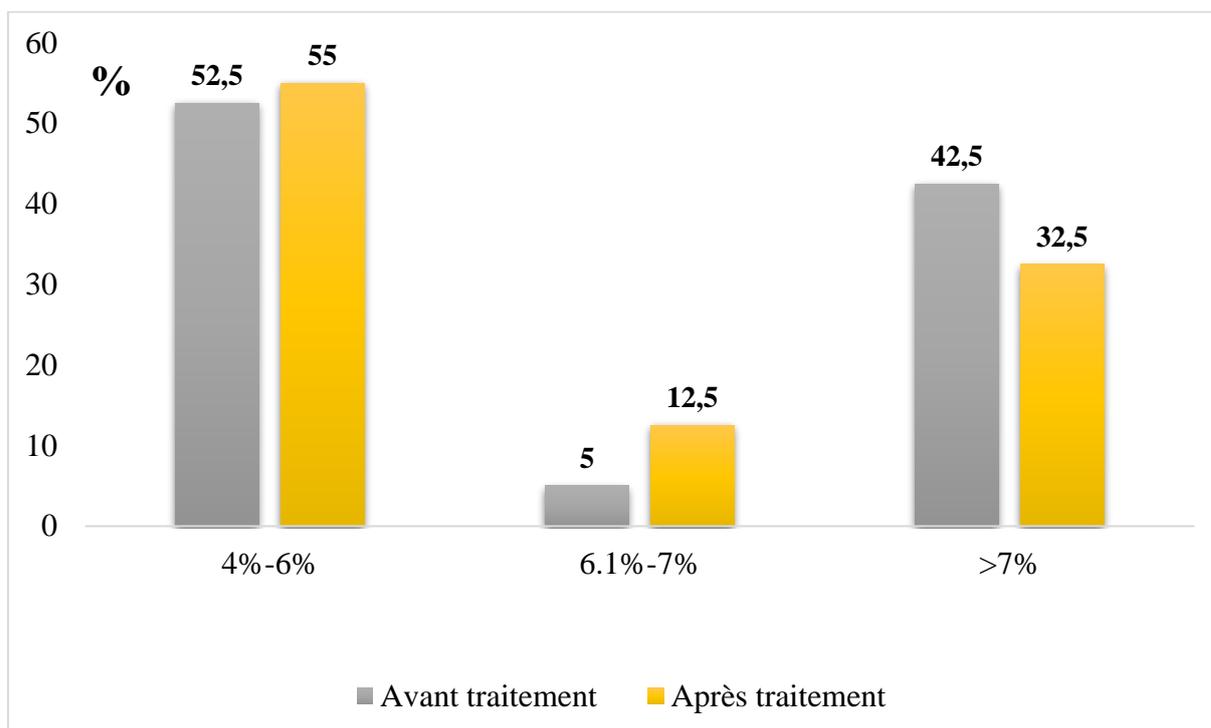
B. Hémoglobine glyqué HBA1c :

Figure 25: Répartition des cas selon l'HbA1c avant et après traitement.

Avant le traitement, une proportion de 42.5% de participants présentait un taux d'HbA1c supérieur à 7% qui diminue pour atteindre les 32.5% après traitement.

La proportion de participants avec un taux d'HbA1c dans la plage normale (4%-6%) qui était de 52.5% augmente à 55% après traitement.

La proportion de participants présentant un taux d'HbA1c se situant entre 6,1% et 7% a augmenté après le traitement, passant de 5% à 12.5%.

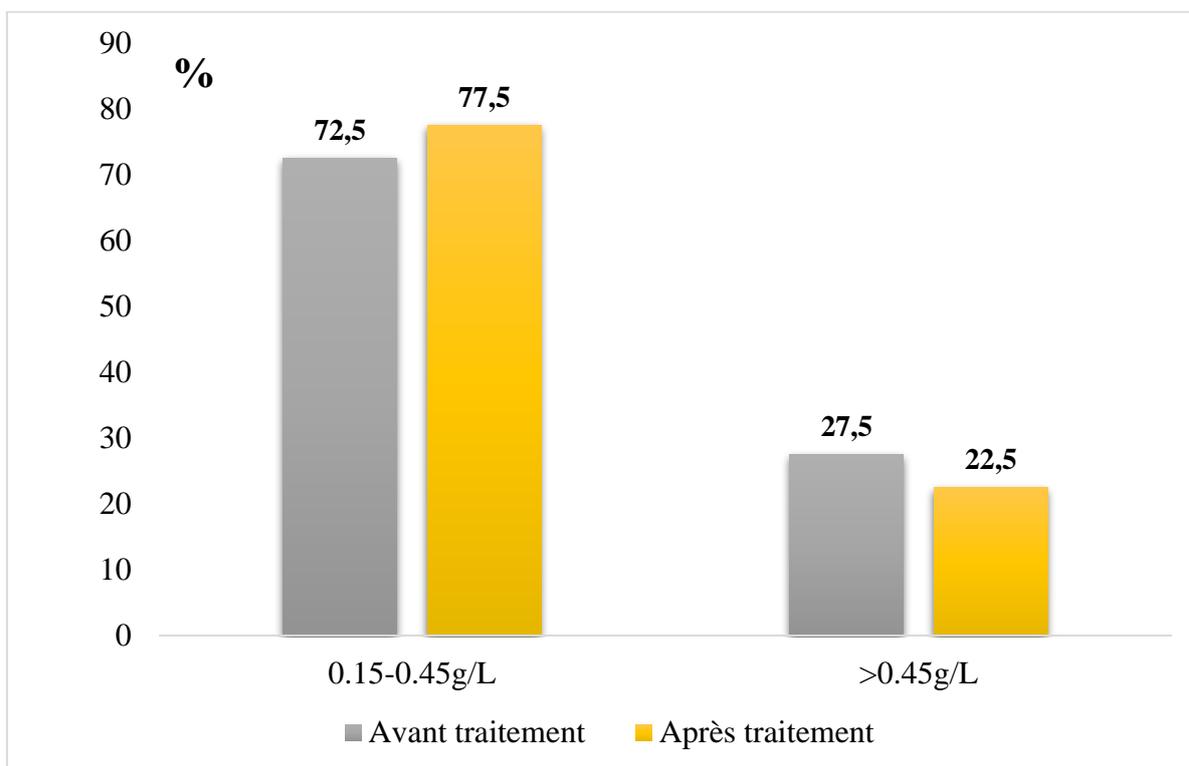
C. Urée sanguine :

Figure 26: Répartition des cas selon l'urémie avant et après traitement.

La proportion de participants présentant des niveaux d'urée sanguine dans la plage normale (0.15-0.45g/L) a augmenté après le traitement, passant de 72,5% à 77.5%.

La proportion de participants présentant des niveaux d'urée sanguine supérieurs à 0.45g/L a diminué après le traitement, passant de 27,5% à 22.5%.

D. Créatinine sanguine (Créatinémie) :

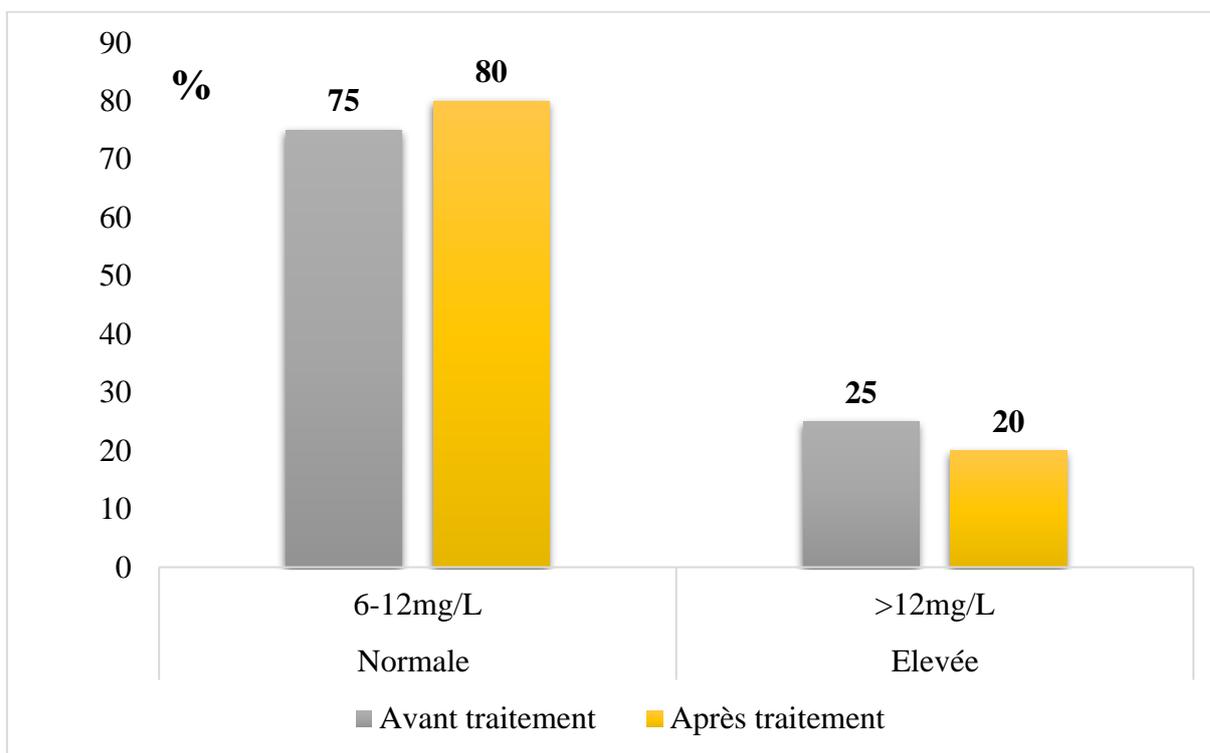


Figure 27: Répartition des cas selon la créatininémie avant et après traitement.

La majorité des participants présentaient des taux de créatinine sanguine normale (de 6 à 12 mg/L), dont 75% d’eux se situaient dans cette plage avant traitement, un taux qui a légèrement augmenté à 80% après traitement.

Une légère diminution de la proportion de participants présentant une concentration de créatinine supérieure à 12 mg/L après le traitement, passant de 25% à 20%.

E. Débit de filtration glomérulaire DFG :

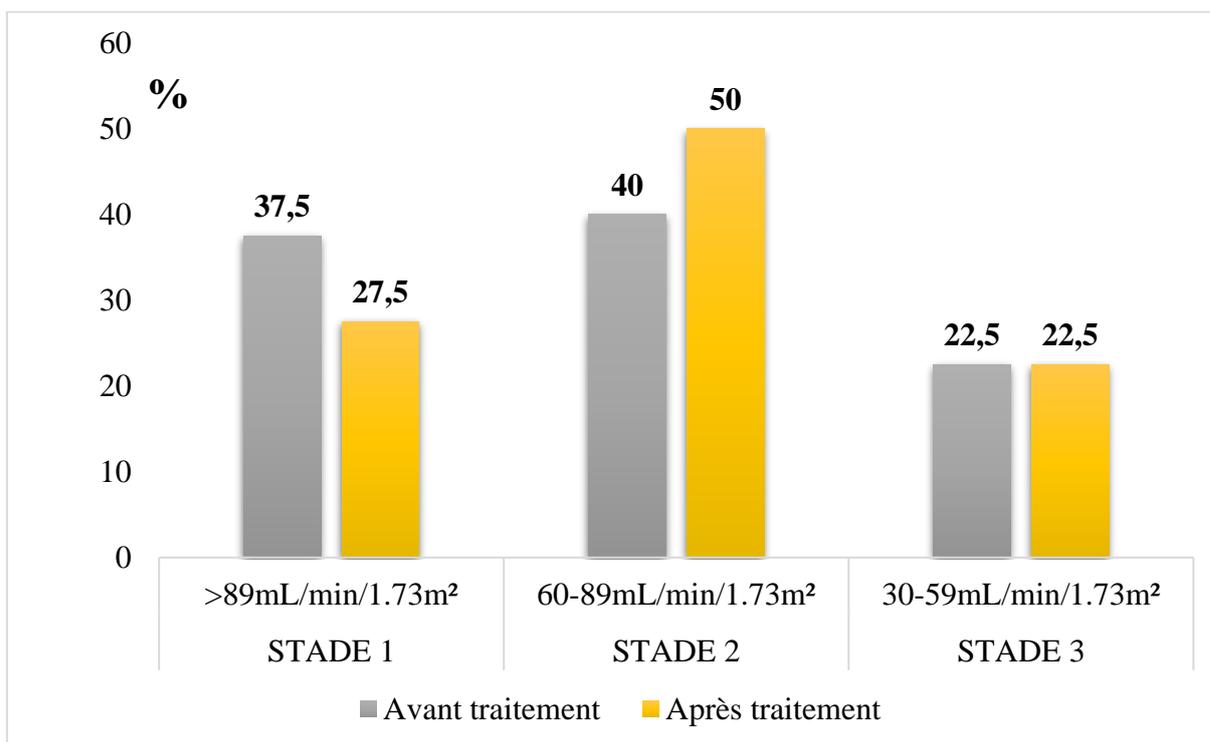


Figure 28: Répartition des cas selon la clairance de la créatinine avant et après traitement.

Lors de la comparaison du débit de filtration glomérulaire (DFG) avant et après traitement, nous avons observé les résultats suivants :

- Avant traitement :
 - Stade I (supérieur à 89 mL/min/1.73m²) : 37.5% des participants
 - Stade II (60-89 mL/min/1.73m²) : 40% des participants
 - Stade III (30-59 mL/min/1.73m²) : 22.5% des participants
- Après traitement :
 - Stade I (supérieur à 89 mL/min/1.73m²) : 27.5% des participants
 - Stade II (60-89 mL/min/1.73m²) : 50% des participants
 - Stade III (30-59 mL/min/1.73m²) : 22.5% des participants.

F. Hémoglobine (Hb) :

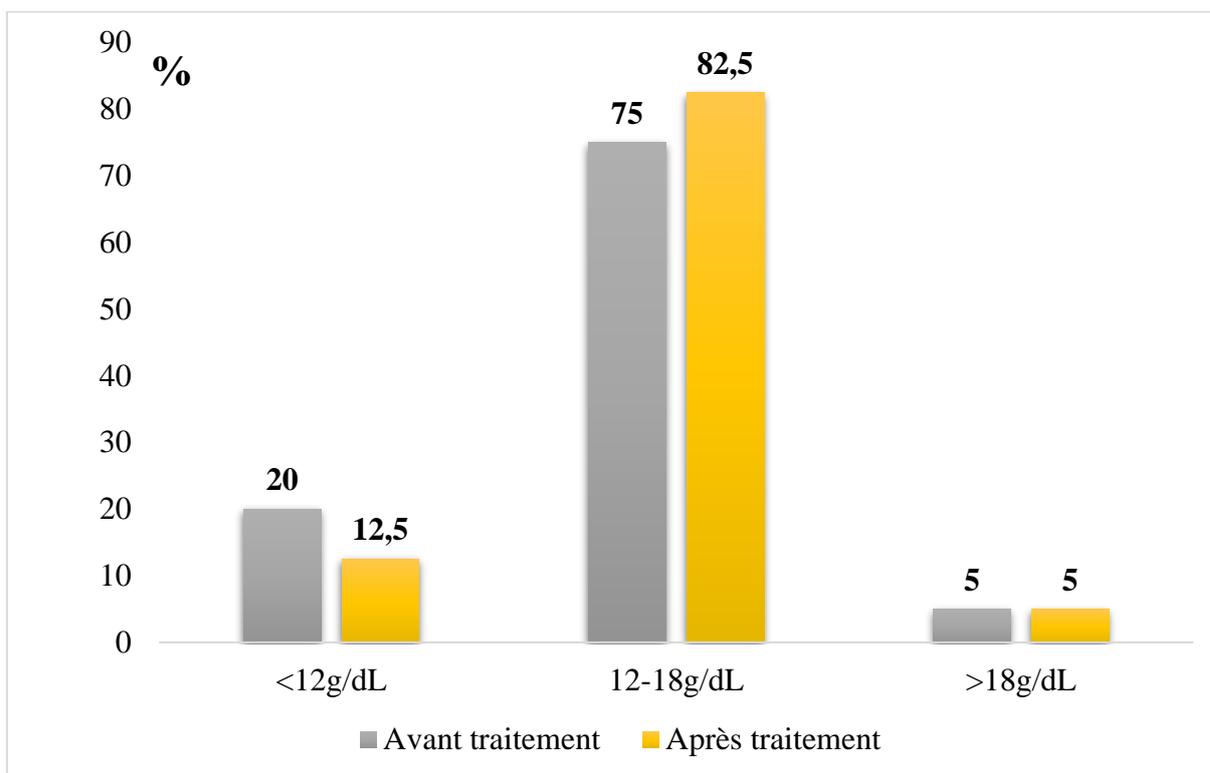


Figure 29: Répartition des cas selon les taux d'hémoglobine avant et après traitement.

Avant le traitement, 20% des participants avaient une concentration d'hémoglobine (Hb) inférieure à 12g/dL, tandis que 75% se situaient dans la plage normale de 12 à 18g/dL. Seulement 5% des participants avaient une concentration d'Hb supérieure à 18g/dL.

Après le traitement, on observe une légère diminution du nombre de participants avec une concentration d'Hb inférieure à 12g/dL, passant à 12,5%. La majorité des participants (82,5%) se maintiennent dans la plage normale (12-18g/dL). La proportion de participant présentant une Hb supérieure à 18g/dL reste stable à 5%.

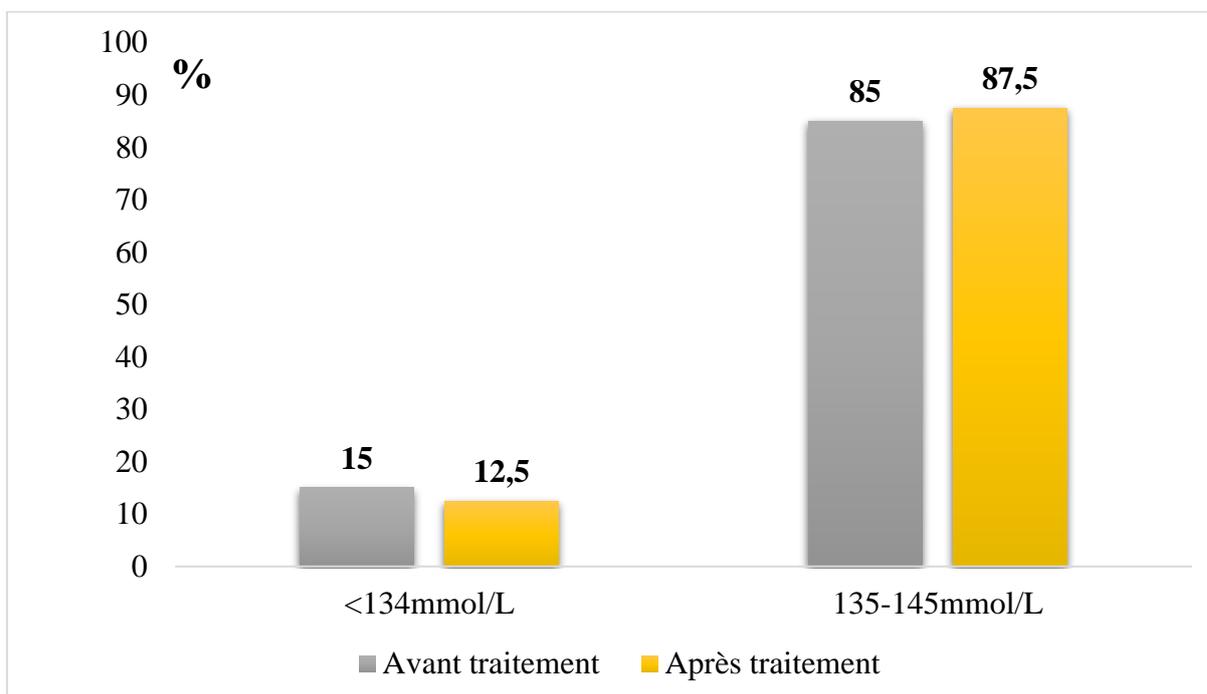
G. Natrémie :

Figure 30: Répartition des cas selon la natrémie avant et après traitement

La répartition des cas selon la natrémie avant et après traitement a démontré les résultats suivants :

- Avant traitement :
 - 15% des patients présentaient une natrémie inférieure à 134 mmol/L.
 - La majorité des patients, soit 85%, avaient une natrémie dans la plage normale, entre 135 et 145 mmol/L.
- Après traitement :
 - 12,5% des patients présentaient une natrémie inférieure à 134 mmol/L.
 - 87,5%, avaient une natrémie située dans la plage normale, entre 135 et 145 mmol/L.

H. Kaliémie :

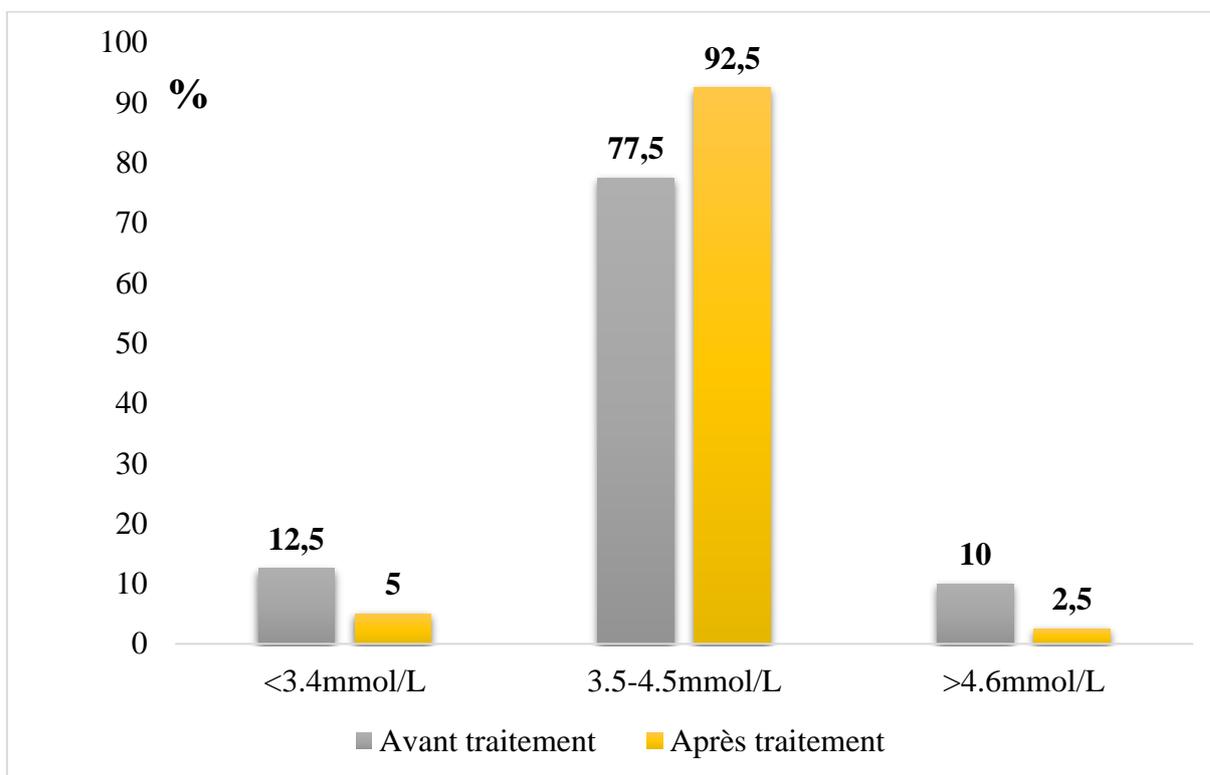


Figure 31: Répartition des cas selon la kaliémie avant et après traitement.

L'analyse de la répartition des cas selon la kaliémie avant et après le traitement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque a révélé les résultats ci-dessous :

- Avant traitement :
 - 12.5% des patients présentaient une kaliémie inférieure à 3.4 mmol/L.
 - Un grand nombre de patients, soit 77.5%, avaient une kaliémie dans la plage normale, entre 3.5 et 4.5 mmol/L.
 - 10% des patients présentaient une kaliémie supérieure à 4.6 mmol/L.
- Après traitement :
 - 5% des patients présentaient une kaliémie inférieure à 3.4 mmol/L.
 - 92.5% de patients avaient rejoint la plage normale de la kaliémie, située entre 3.5 et 4.5 mmol/L.
 - 2.5% des patients présentaient une kaliémie supérieure à 4.6 mmol/L.

1. Les signes échocardiographiques :

A. Fraction d'éjection ventriculaire gauche « FEVG » :

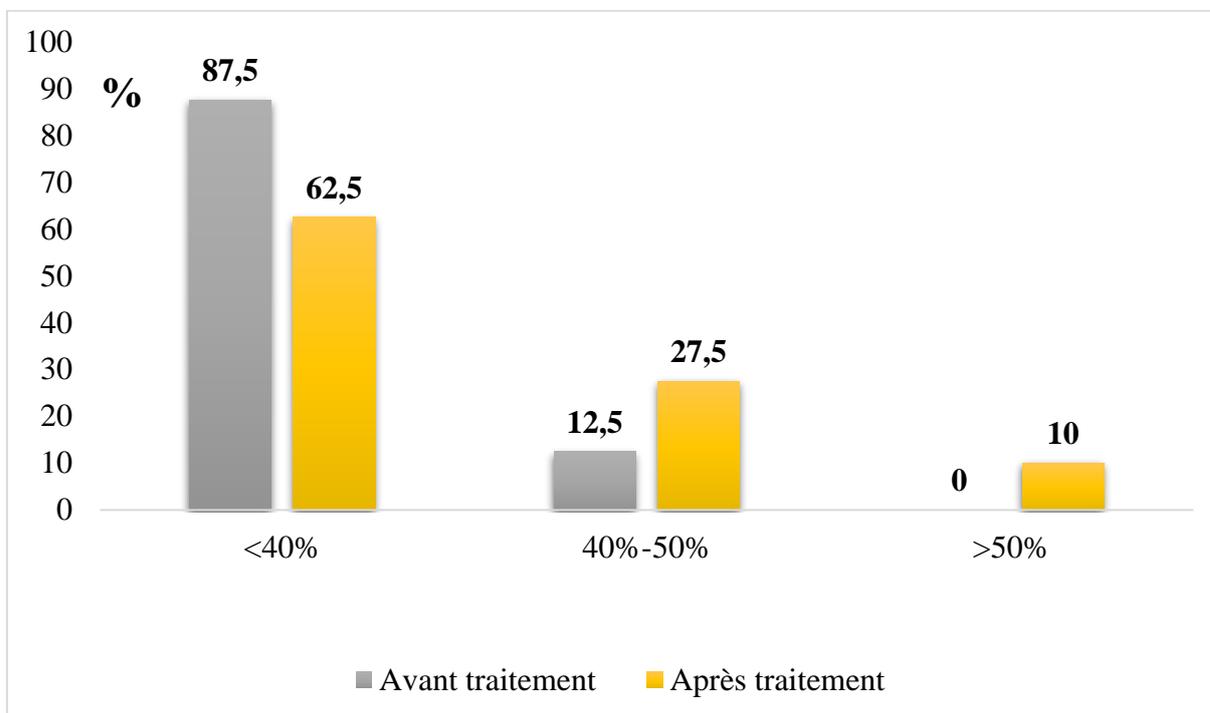


Figure 32: Répartition des cas selon la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Figure 32 : Répartition des cas selon la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Avant le traitement, une grande majorité des participants (87,5%) présentaient une FEVG inférieure à 40%. La proportion de participants ayant une FEVG comprise entre 40% et 50% était de 12,5%, aucun participant n'avait une FEVG supérieure à 50%.

Après le traitement, la proportion de participants avec une FEVG inférieure à 40% diminue considérablement, passant de 87,5% à 62,5%. La proportion de participants ayant une FEVG entre 40% et 50% augmente à 27,5%.

10% des participants présentent désormais une FEVG supérieure à 50%.

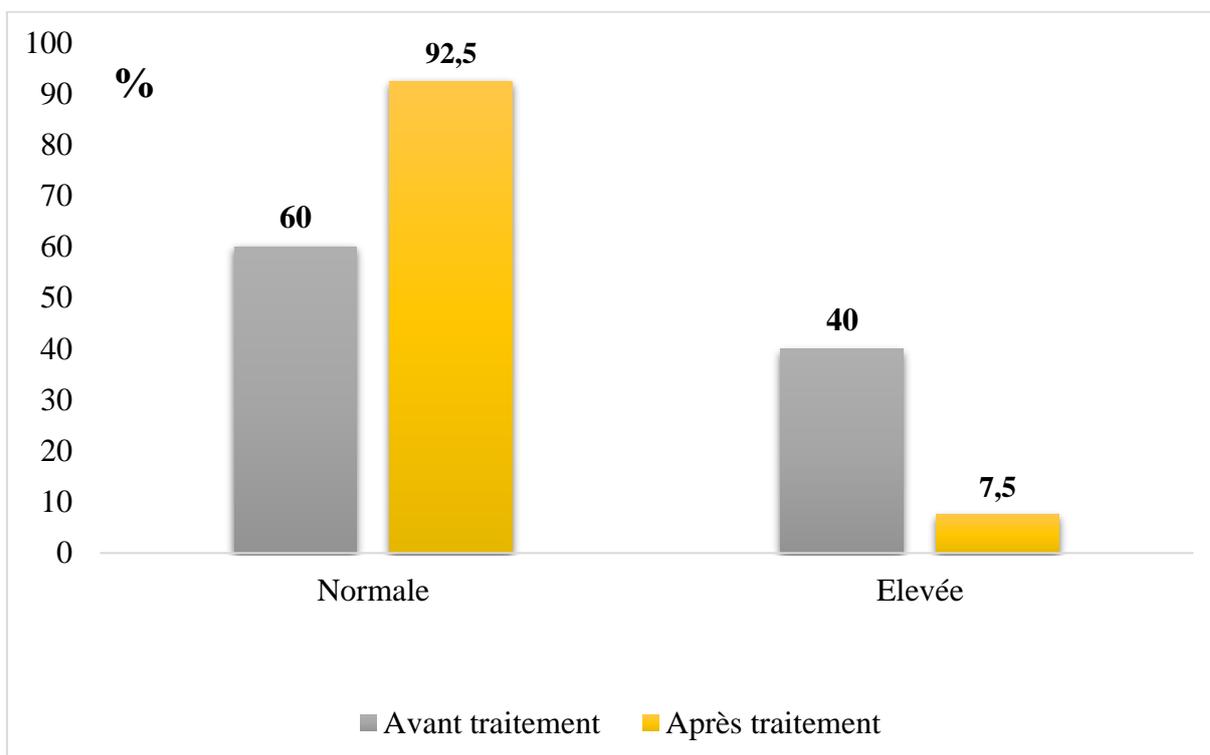
B. Pression de remplissage :

Figure 33: Répartition des cas selon la pression de remplissage avant et après traitement

Avant le traitement, 60% des participants présentaient une pression de remplissage normale, 40% des participants avaient une pression de remplissage élevée.

Après le traitement, la proportion de participants avec une pression de remplissage normale augmente considérablement, passant à 92,5% et seulement 7,5% des participants présentaient encore une pression de remplissage élevée.

C. Pression artérielle pulmonaire systolique « PAPs » :

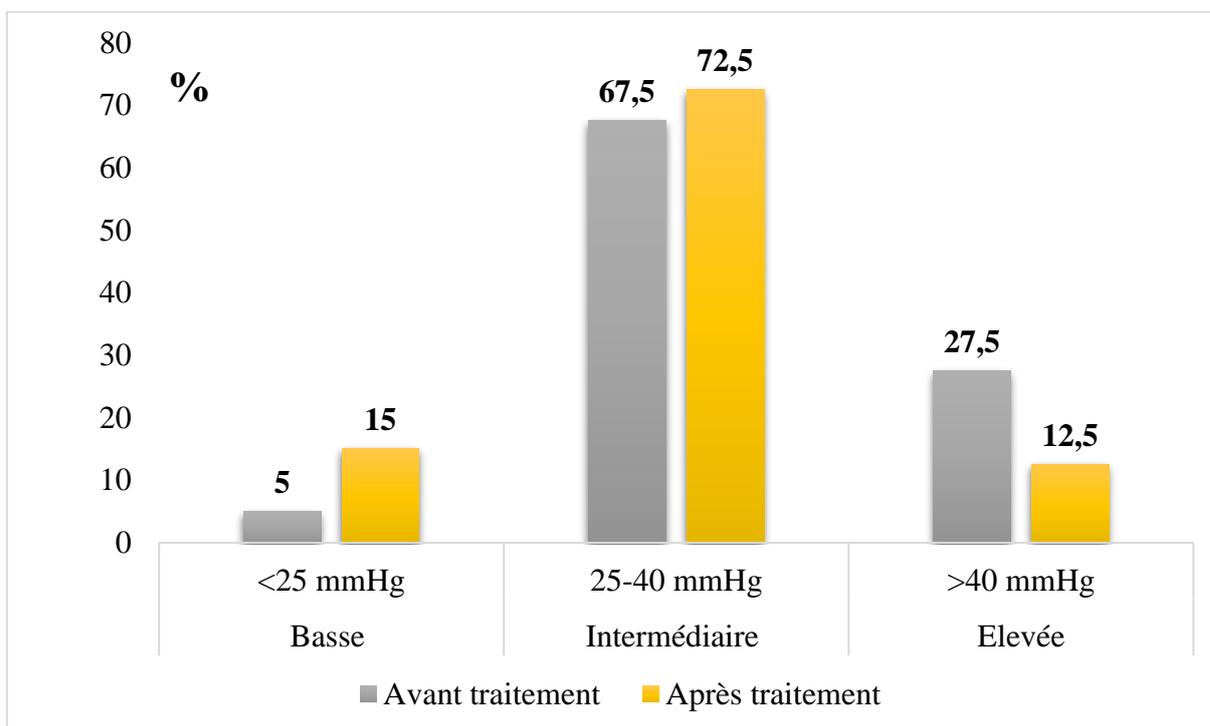


Figure 34: Probabilité d’hypertension pulmonaire

Avant le traitement, 5% des patients avaient une PAPs inférieure à 25mmHg, 67,5% avaient une PAPs comprise entre 25 et 40mmHg, et 27,5% avaient une PAPs supérieure à 40mmHg.

Après le traitement, la proportion de patients présentant une PAPs inférieure à 25mmHg est passée à 15%, la majorité des patients soit 72,5% avaient une PAPs comprise entre 25 et 40mmHg, seuls 12,5% des patients présentaient une PAPs supérieure à 40mmHg.

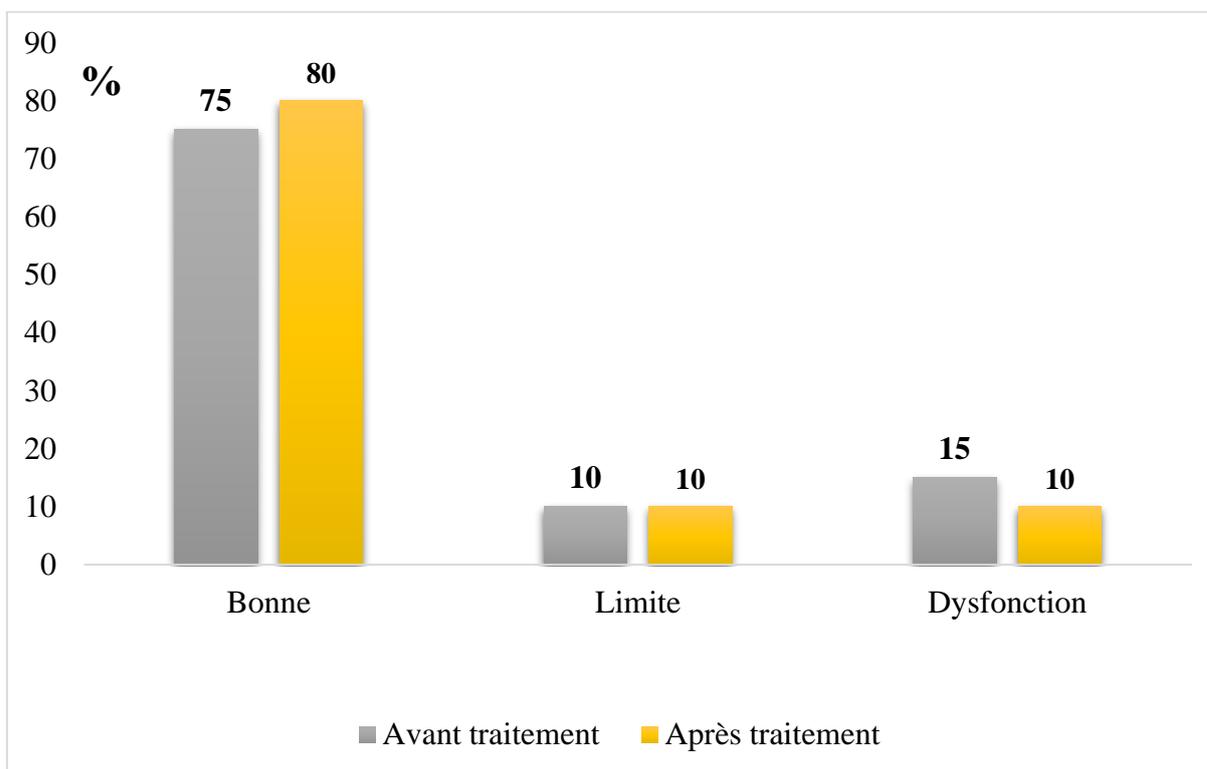
D. Fonction VD :

Figure 35: Répartition des cas selon la fonction VD avant et après traitement.

Avant traitement, 75% des patients présentaient une fonction Ventriculaire Droite (VD) considérée comme bonne, seuls 10% des patients avaient une fonction VD limite, cependant, 15% des patients présentaient une dysfonction.

Après le traitement, le pourcentage de patients présentant une bonne fonction VD a augmenté à 80%. 10% des patients présentaient toujours une fonction VD limite et diminution du taux de participants présentant une dysfonction VD pour atteindre les 10%.

E. Valvulopathies « Insuffisance Mitrale IM » :

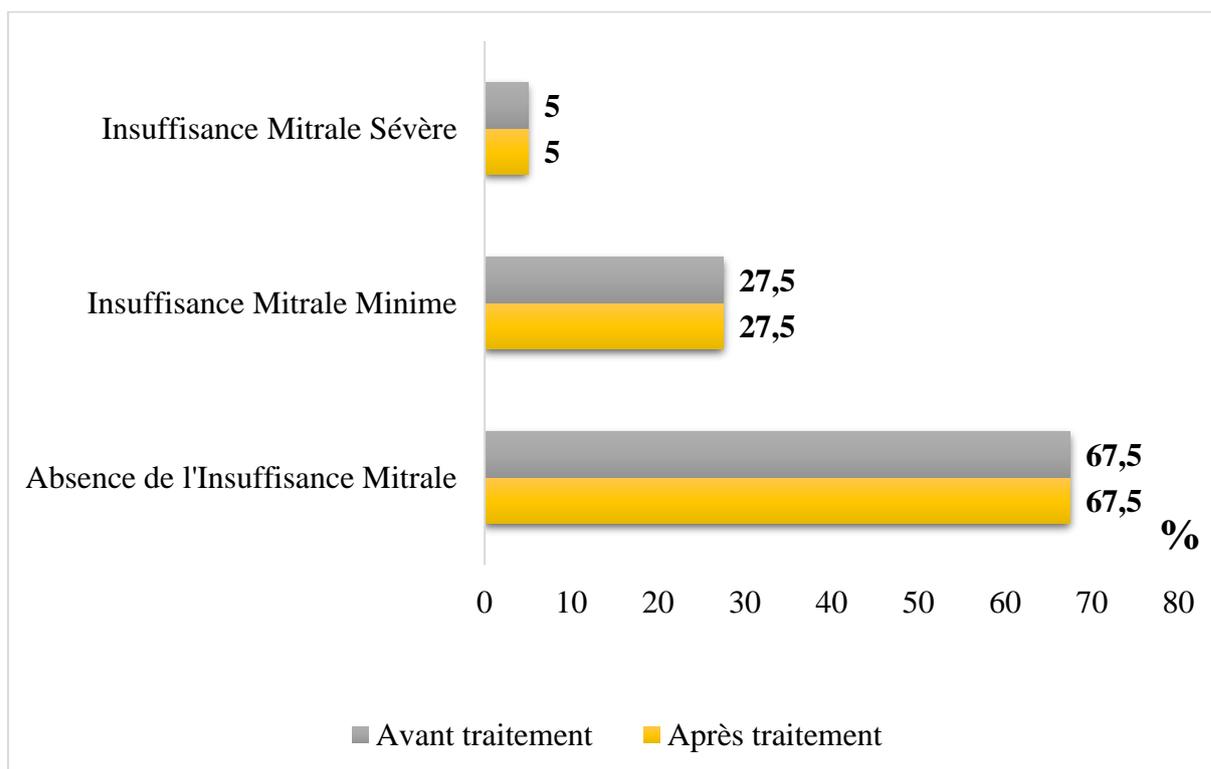


Figure 36: Répartition des cas selon les valvulopathies avant et après traitement.

Il est intéressant de noter que la proportion de participants présentant des valvulopathies, en particulier une insuffisance mitrale (IM), n'a pas été modifiée après le traitement.

Avant le traitement, 5% des participants présentaient une IM sévère, 27,5% présentaient une IM minimale et 67,5% n'avaient pas d'IM. Après le traitement, ces pourcentages sont restés les mêmes, avec 5% d'IM sévère, 27,5% d'IM minimale et 67,5% sans IM.

IV. Dapagliflozine (Valens) et traitements associés :

Les résultats affichés dans la figure (37) indiquent la répartition des cas selon les traitements administrés.

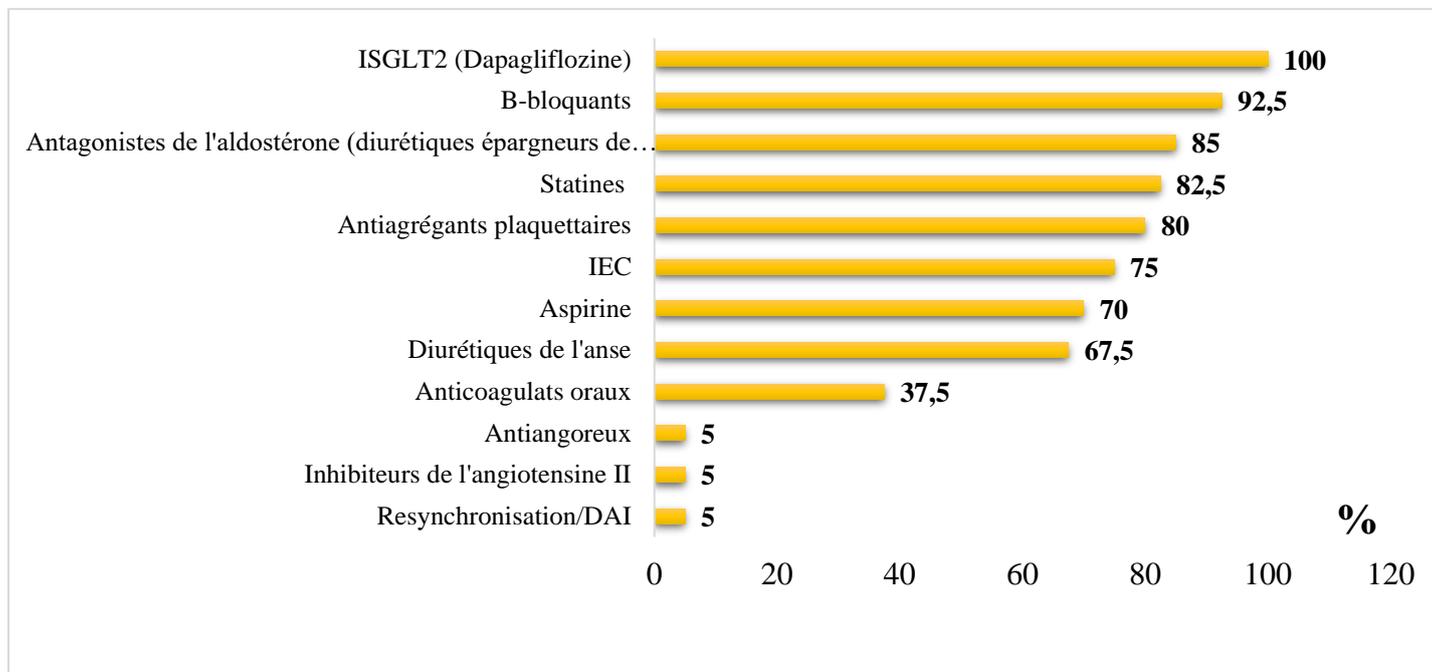


Figure 37: Répartition des cas selon les traitements associés

- 100% des participants ont reçu la **Dapagliflozine** (Valens) un iSGLT2.
- 92,5% des participants ont reçu des **bêta-bloquants**.
- 85% des participants ont reçu un **antagoniste de l'aldostérone**.
- 82,5% des participants ont reçu des **statines**.
- Les **antiagrégants plaquettaires** ont été prescrits à 80% des participants.
- 75% des participants ont reçu des **IEC**.
- **L'aspirine** a été administrée à 70% des participants.
- Les **diurétiques de l'anse** ont été prescrits à 67,5% des participants.
- 37,5% des participants ont reçu des **anticoagulants oraux**.

- Parmi les autres traitements moins fréquents (5%) figurent les **anti-angoreux**, les **inhibiteurs de l'angiotensine II** et la **Resynchronisation / DAI** (Défibrillateur Automatique Implantable).

Tableau VIII: Résultats du suivi thérapeutique des participants, avant et après 3 mois de traitement à la Dapagliflozine.

		Avant traitement	Après traitement	P-value
Moyenne d'âge des participants		62.13±13.417		NA
TAS (mmHg)	Moyenne	110±13.587	105.75±11.068	P <0.001
	Avancement	0	-4.25	
TAD (mmHg)	Moyenne	69.75±8.912	65.5±7.494	P =0.005
	Avancement	0	-4.25	
Glycémie à jeun (g/L)	Moyenne	1.786±0.894	1.224±0.425	P =0.303
	Avancement	0	-0.562	
HBA1c (%)	Moyenne	6.823±1.477	6.463±1.22	P <0.001
	Avancement	0	-0.36	
Urée (g/L)	Moyenne	0.396±0.184	0.408±0.243	P =0.308
	Avancement	0	+0.012	
Créatinine (mg/L)	Moyenne	10.644±2.911	11.012±3.243	P =0.16
	Avancement	0	+0.368	
DFG (mL/min/1.73m²)	Moyenne	80.45±25.5	77.25±23.55	P =0.314
	Avancement	0	-3.2	
Hémoglobine « Hb » (g/dL)	Moyenne	13.922±2.6	14.488±2.24	P <0.001
	Avancement	0	+0.566	
Na⁺ (mmol/L)	Moyenne	135.87±3.09	134.408±2.18	P =0.001
	Avancement	0	-1.462	
K⁺ (mmol/L)	Moyenne	3.834±0.455	3.814±0.4	P =0.001
	Avancement	0	-0.02	
FEVG (%)	Moyenne	31.75±8.153	36.788±9.797	P =0.015
	Avancement	0	+5.038	
PAPs (mmHg)	Moyenne	36.63±17.701	29.83±13.085	P <0.001
	Avancement	0	-6.8	

Après 3 mois de traitement à la Dapagliflozine, nous avons obtenu les résultats suivants :

- Une diminution de -4.25 mmHg de la tension artérielle systolique.
- Une diminution de -4.25 mmHg de la tension artérielle diastolique.
- Une diminution de -0.562 g/L de la glycémie à jeun.
- Une diminution de -0.36% de HbA1c.
- Une augmentation de 0.012 g/L de l'urémie.
- Une augmentation de 0.368 mg/L de la créatininémie.
- Une diminution de -3.2 (mL/min/1.73m²) du débit de filtration glomérulaire.
- Une augmentation de 0.566 g/dL de l'hémoglobine.
- Une diminution de -1.462 mmol/L de la natrémie.
- Une diminution de -0.02 mmol/L de la kaliémie.
- Une augmentation de 5.038% de la FEVG.
- Une diminution de -6.8 mmHg de la PAPs.

Tableau IX: Répartition des résultats avant et après traitement à la Dapagliflozine selon le sexe.

		Visite 01		Visite 03	
		Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Moyenne d'âge		61.62 ±13.572	68.33 ±11.504	61.62 ±13.572	68.33 ±11.504
Sexe		92.5%	7.5%	92.5%	7.5%
NYHA		I, II, III, IV	I, IV	I, II	I, II, III
TAS (mmHg)	Moyenne	110.27 ±13.64	106.67 ±15.275	105.95 ±11.416	103.33 ±5.774
	Avancement	0	0	-4.32	-3.34
TAD (mmHg)	Moyenne	70 ±9.129	66.67 ±5.774	65.95 ±7.623	60
	Avancement	0	0	-4.05	-6.67
Glycémie à jeun (g/L)	Moyenne	1.728±0.884	2.5±0.835	1.19±0.416	1.633±0.378
	Avancement	0	0	-0.538	-0.867
HBA1c (%)	Moyenne	6.65±1.372	9±1	6.3±1.2	8.4±1.153
	Avancement	0	0	-0.35	-0.6
Urée (g/L)	Moyenne	0.39±0.186	0.457±0.176	0.406±0.252	0.44±0.053
	Avancement	0	0	+0.016	-0.017
Créatinine (mg/L)	Moyenne	10.73±2.95	9.6±2.69	11.075±3.32	10.237±2.364
	Avancement	0	0	+0.345	+0.637
DFG (mL/min/1.73m²)	Moyenne	81.513±25.388	67.33±28.29	78.65±23.59	60±17.69
	Avancement	0	0	-2.863	-7.33
Hémoglobine « Hb » (g/dL)	Moyenne	14.11±2.554	11.6±2.4	14.62±2.206	12.867±2.49
	Avancement	0	0		
Na⁺(mmol/L)	Moyenne	135.941±3.208	135±0	134.414±2.252	134.33±1.155
	Avancement	0	0	-1.527	-0.67
K⁺(mmol/L)	Moyenne	3.839±0.47	3.767±0.252	3.817±0.412	3.767±0.252
	Avancement	0	0	-0.022	0
FEVG (%)	Moyenne	31.432±8.324	35.667±4.933	36.58±10.1	39.33±5.132
	Avancement	0	0	+5.148	+3.67
PAPs (mmHg)	Moyenne	37.16±18.2	30±8.66	29.41±13.167	35±13.23
	Avancement	0	0	-7.75	+5
Estimation de survie à l'Insuffisance cardiaque (%)	1 an	97	95.9	98.8	98.5
	Avancement	0	0	+1.8	+2.6
	5 ans	86	81.3	93.9	92.8
	Avancement	0	0	+7.9	+11.5

En se référant au **Tableau X** ci-dessus, l'estimation de la survie liée à l'insuffisance cardiaque chez les participants de notre étude, indique :

- Une amélioration de 1.8% chez les hommes et de 2.6% chez les femmes, après 1 ans de vie.
- Une amélioration de 7.9% et 11.5% chez les hommes et les femmes respectivement après 5ans de vie.

DISCUSSION

L'insuffisance cardiaque est l'une des affections courantes dans le service de cardiologie du CHU-Tlemcen. La prise en charge de cette maladie repose sur l'utilisation de divers traitements visant à améliorer les symptômes, réduire les hospitalisations et prolonger la survie des patients.

Le traitement pharmacologique de l'insuffisance cardiaque fait l'objet de nombreuses études y compris la nôtre. Dans cette étude menée au sein du service de cardiologie du CHU-Tlemcen, l'initiation des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (ISGLT2) dans le traitement de l'IC a été évaluée, donnant des résultats prometteurs.

Notre étude prospective longitudinale analytique, était menée sur une population de 40 patients, diagnostiqués comme insuffisants cardiaques à partir des signes cliniques de l'insuffisance cardiaque et conformément aux critères de Framingham, traités et suivis par le service de Cardiologie du CHU Tlemcen.

En comparaison, l'étude DELIVER, avait inclus 6263 patients, donc elle offre une plus grande représentativité et une puissance statistique plus élevée, concernant l'initiation des iSGLT2 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (122). Cependant, il est important de noter que les résultats de notre étude, bien qu'issus d'un échantillon plus restreint, peuvent fournir des données précieuses pour compléter les connaissances existantes et contribuer à l'ensemble des preuves sur l'initiation des iSGLT2 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Concernant les données sociodémographiques de notre population d'étude, la répartition des participants a révélé une majorité écrasante d'hommes, représentant 92,5% de l'échantillon avec 37 participants masculins, tandis que les femmes ne représentaient que 7,5%, soit seulement 3 participantes. Cela se traduit par une sex-ratio hommes/femmes de 12,33. Cette prédominance masculine a également été observée dans l'étude DAPA-HF où les hommes représentaient 76,2% de l'échantillon avec 1809 patients, tandis que les femmes ne représentaient que 23,8% (564 patientes), avec une sex-ratio de 3,2. Bien que la répartition soit plus équilibrée que dans notre étude, il reste néanmoins une prédominance masculine. Dans l'ensemble, la sous-représentation des femmes dans notre étude est nettement justifiée par le fait que le sexe masculin soit un facteur de risque cardiovasculaire (123).

L'âge moyen de notre population étudiée était de 62.13 ± 13.417 ans, avec une fourchette d'âge allant de 22 ans à 85 ans. Cela indique une variabilité d'âge importante au sein de notre échantillon. Il est intéressant de noter que nos résultats sont similaires à ceux observés dans l'étude DEFINE-HF (Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms and Functional Status in Patients With HF With Reduced Ejection Fraction), qui s'agit d'un essai clinique mené par l'Institut de cardiologie Mid America de Saint Luke, et dont l'âge moyen des participants était de 62.0 ± 11.1 ans. Tandis que l'essai DAPA-HF avait permis l'inclusion de patients âgés de 18 ans et plus. L'âge moyen des patients inclus dans cet essai était de 66 ans. Ces informations indiquent que l'étude DAPA-HF a englobé une population plus large en termes d'âge, avec une moyenne légèrement plus élevée par rapport à notre étude. Cela suggère une cohérence dans les résultats entre les trois études (124,125).

Bien que ces études présentent des moyennes d'âge similaires, il est important de noter que les écarts-types diffèrent entre l'essai DEFINE-HF et notre étude, indiquant des variations dans la distribution d'âge entre les échantillons.

Nous avons constaté d'après nos résultats que la majorité des participants de notre étude, soit 82,5%, sont âgés de plus de 50 ans, parmi cette tranche d'âge, 75% sont des hommes et seulement 7,5% sont des femmes. Ces résultats concordent les données indiquant l'âge supérieur à 50 ans comme un facteur de risque de l'insuffisance cardiaque.

En ce qui concerne la répartition géographique, notre étude a été spécifiquement menée dans la wilaya de Tlemcen et ses environs en Algérie, tandis que l'étude DAPA-HF a été réalisée dans un cadre plus large, avec la participation de 410 institutions réparties dans 20 pays à travers le monde (126).

L'émergence de l'insuffisance cardiaque est souvent attribuée à une combinaison de facteurs de risque, qui peuvent être divisés en deux catégories principales : les facteurs de risque modifiables (HTA, DT2, obésité, dyslipidémie) et les facteurs de risque non modifiables (Age, sexe, antécédents familiaux). La prévention et la gestion des facteurs de risque modifiables jouent un rôle essentiel dans la réduction du risque d'insuffisance cardiaque.

Dans notre population, la majorité des participants étaient de sexe masculin (92,5%) âgés de 50 ans et plus (82,5%). Ces résultats sont plus ou moins comparables à ceux de l'étude menée

au centre DIABCARMET de l'hôpital Saint Jean de Dieu de Thiès au Sénégal par Affangla Désiré Alain, dont (54,7%) étaient âgés de 60 ans et plus, et bien qu'il n'y ait pas eu de différence significative en termes de genre, une légère prédominance masculine a été observée avec un genre-ratio de 1,2 (127).

Dans notre étude, nous avons observé que la moitié des participants (50%) étaient atteints de diabète de type 2, tandis que 45% présentaient une hypertension artérielle. De plus, environ un quart des participants (22,5%) étaient des fumeurs. Ceci corrobore avec les résultats d'une étude réalisée au CHU IBN ROCHD à Casablanca par Yassine Ragbaoui et Al. Ces facteurs de risque sont bien connus pour leur association avec l'insuffisance cardiaque et leur prévalence élevée dans la population générale (128).

Il convient de souligner que dans notre étude, aucun participant n'a été identifié comme ayant un diabète de type I. De plus, aucun des participants n'a été diagnostiqué avec une dyslipidémie.

Dans notre étude, nous avons observé que près de 20% des participants présentaient d'autres facteurs de risque, parmi lesquels 15% avaient une maladie coronaire et 5% présentaient une cardiopathie ischémique. Ces résultats soulignent la présence de comorbidités cardiovasculaires parmi les participants de notre étude.

Cependant, il convient de noter que l'obésité et le stress ne faisaient pas partie des facteurs de risque présents dans cette population spécifique. Bien que dans l'étude épidémiologique l'insuffisance cardiaque chez l'adulte menée par Affangla Désiré Alain au Sénégal l'obésité était constatée chez (45,28%) (127).

En ce qui concerne les diagnostics cliniques, nos résultats ont mis en évidence une prévalence importante du syndrome coronarien aigu avec sus-décalage de ST, représentant 65% des cas dans notre échantillon. Cette condition est associée à une obstruction critique des artères coronaires avec une élévation du segment ST à l'électrocardiogramme, cela indique une atteinte aiguë du muscle cardiaque due à une ischémie et est considéré comme une urgence médicale nécessitant une intervention immédiate.

Nous avons également observé une proportion significative de participants atteints d'insuffisance cardiaque d'origine ischémique, concernant 12,5% de notre population. Le syndrome coronarien aigu sans sus-décalage de ST a été identifié chez 7,5% des participants,

tandis que la cardiopathie dilatée d'origine ischémique représentait 7,5% des cas. Par ailleurs, nous avons observé des diagnostics moins fréquents tels que le remplacement valvulaire mitral (2,5%), la myocardite fulminante (2,5%) et la cardiomyopathie hypertrophique (2,5%). Ces résultats mettent en évidence la diversité des diagnostics cliniques au sein de notre échantillon de participants.

Nous tenons à souligner que notre échantillon est spécifique à notre étude et ne peut pas être généralisé à l'ensemble de la population. Cependant, ces résultats mettent en évidence la diversité des diagnostics cliniques chez les participants et soulignent l'importance d'une approche individualisée et une évaluation clinique approfondie pour établir un diagnostic précis de l'insuffisance cardiaque et déterminer les interventions thérapeutiques adaptées à chaque patient.

En examinant de plus près les patients STEMI (+), nous avons observé différentes localisations de l'infarctus. Le territoire antérieur étendu était le plus fréquemment affecté, représentant 27,5% des cas. L'implication de cette zone est particulièrement significative, car elle peut englober une grande partie de la paroi antérieure du cœur et peut entraîner des conséquences cliniques majeures.

De plus, nous avons identifié une proportion significative de patients STEMI (+) avec une localisation antérieure de l'infarctus (17,5%). Nous avons également observé que certains patients STEMI (+) présentaient une atteinte du septum profond (7,5%) ou une atteinte circonférentielle (7,5%). Les territoires postérieurs étendus et postérieurs étaient moins fréquemment observés, représentant chacun 2,5% des cas. Ces localisations, bien que moins prévalentes, peuvent entraîner des complications potentiellement graves, notamment des troubles du rythme cardiaque.

En résumé, cette analyse a révélé une prévalence significative du STEMI, avec une localisation prédominante dans le territoire antérieur.

L'analyse des signes électriques à l'ECG dans notre étude sur l'IC a révélé des résultats intéressants. Parmi les participants, nous avons observé les prévalences suivantes :

Une grande majorité des participants, soit 77,5%, présentaient un rythme sinusal normal, ce qui est encourageant. Nous avons constaté une prévalence de 17,5% de la fibrillation auriculaire parmi les participants, indiquant une perturbation du rythme cardiaque chez

certain patients. L'identification des ondes Q de nécrose a été remarquée chez 62,5% des participants, ce qui suggère la présence de lésions au niveau du muscle cardiaque. Seulement 5% des participants ont présenté un ECG normal, ce qui souligne la prévalence élevée des anomalies électriques chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Un bloc de branche gauche (BBG), ainsi qu'un BBD une anomalie de la conduction électrique dans le cœur ont été observés respectivement chez 25% et 10% des participants, ce qui indique une perturbation de la conduction électrique. Une HVG a été constatée chez 5% des participants, ce qui reflète une augmentation de la masse musculaire du ventricule gauche. Une HAG a été observée chez 2,5% des participants, soulignant une augmentation de la taille de l'oreillette gauche.

Nos résultats rejoignent partiellement ceux de l'étude menée par le Dr Mariam Cheick TRAORE à Bamako, dont une prévalence plus élevée d'HVG (37,4%), d'ACFA (14,3%), de BBG (5,5%) et de BBD (5%) a été observée. Ces différences peuvent être attribuées à des variations dans les caractéristiques de la population étudiée, aux facteurs de risque spécifiques ou à d'autres variables pertinentes à considérer (129).

En examinant les différents signes d'ondes Q de nécrose à l'électrocardiogramme (ECG) chez nos patients, les résultats ont révélé des territoires différents à prévalences variables :

37,5% des participants ne présentaient aucune onde Q de nécrose détectable à l'ECG. Cela suggère que ces patients n'ont pas développé de nécrose myocardique significative ou que les lésions n'étaient pas détectables par l'ECG. 32,5% ont présenté des ondes Q en antérieur, indiquant une nécrose dans la région antérieure du cœur, cette localisation est souvent associée à des lésions de l'artère coronaire gauche, notamment de l'artère coronaire descendante antérieure.

De plus, nous avons identifié des ondes Q en antérieur étendu chez 12,5% des patients, ces patients peuvent présenter des lésions impliquant non seulement l'artère coronaire descendante antérieure, mais aussi d'autres branches coronaires irriguant cette région. Cependant les ondes Q en septal profond et en antéro-septal étaient moins observées, avec une prévalence de 5% pour chacune. Ainsi que les ondes Q en postérieur étendu et en circonférentiel étaient très peu fréquentes dans notre échantillon, chacune représentant 2,5% des cas. Enfin, une prévalence de 2,5% a été observée pour les ondes Q en antéro-septo-

apical, cette localisation peut être associée à des lésions des artères coronaire descendante antérieure et interventriculaire antérieure.

Les patients recrutés pour insuffisance cardiaque selon les critères d'inclusions, représentaient des stades de dyspnée « NYHA » différents. Leur répartition avant l'instauration du traitement au Valens était représentée par 55% des patients au STADE IV dû à une limitation sévère de l'activité physique et une dyspnée même au repos, 15% au STADE III en raison de la limitation marquée de leur activité physique, 12.5% au STADE II qui signalaient une limitation modérée lors d'un effort intense et 17.5% au STADE I qui ne représentaient aucune limitation de l'activité physique.

Après une durée de 3 mois, nous avons estimé l'impact de la Dapagliflozine sur les stades de la dyspnée « NYHA » des participants, ainsi nous avons conclu des résultats plutôt positifs, qui se caractérisent par une amélioration de 55% des patients qui étaient préalablement au STADE IV où aucun patient n'est resté, et une diminution du taux des patients au stade III qui est désormais 7.5% seulement, avec une augmentation des taux des patients aux stades II et I représentés par 25% et 67.5% respectivement.

Ces résultats démontrent l'efficacité du traitement dans la réduction des symptômes de la dyspnée et l'amélioration de la fonction cardiaque chez les participants atteints d'IC, et peuvent être étayés par les affirmations de la littérature (130) concernant l'essai clinique DELIVER disant que « les participants traités par la dapagliflozine étaient significativement plus susceptibles d'atteindre la classe fonctionnelle I de la NYHA et moins susceptibles de connaître une détérioration de cette dernière au fil du temps. L'amélioration de la classe fonctionnelle NYHA a été observée précocement au bout de 4 semaines et s'est maintenue jusqu'à 32 semaines » Dans l'ensemble, leurs résultats démontrent que le traitement par la dapagliflozine apporte un bénéfice significatif, précoce et durable sur la classe NYHA à travers un large spectre de déficiences fonctionnelles. Ou encore l'étude clinique de Reis et Al en 2022 (131) où ils ont constaté une diminution de la proportion de patients au STADE III de la classe NYHA allant de 28,6 % à 4,8 % dans le groupe de la dapagliflozine après 6 mois de suivi.

La tension artérielle de la population de notre étude est plus ou moins normale dont 50 % des patients présentaient une TA optimale même avant administration du traitement étudié

(Dapagliflozine 10mg), cela suggère que les 45% de participants souffrant d'HTA inclus dans cette étude gèrent correctement leur maladie.

Après administration régulière du traitement durant 3 mois successive, nous avons remarqué une amélioration notable au niveau de la TA avec une augmentation de « 17.5% » atteignant les 67.5% des patients dans la plage optimale avec une réduction de la TAS et la TAD de -4.25mmHg qui est en concordance avec les données de l'essai clinique de David Sjöström et Al (132) suggérant une diminution de la TAS et la TAD de -3.6 et -1.2 mmHg respectivement pour les patient hypertendus et une diminution de -2.6 et -1.2mmHg respectivement pour les patient non hypertendus, durant 6 mois de traitement par la dapagliflozine de même que l'essai clinique de phase 3 sur la dapagliflozine concernant la littérature (133) qui note une diminution de -5.4mmHg dans la TAS. Nos résultats concordent également avec l'essai clinique de Weber et Al déclarant qu'un traitement a la dapagliflozine durant une période de 12 semaines (\approx 3 mois) a contribué à réduire la TAS de -4.28 mmHg (88).

Nos résultats témoignent de l'efficacité du traitement dans le contrôle de la tension artérielle chez les participants atteints d'insuffisance cardiaque. Une meilleure régulation de la pression artérielle contribue à réduire les risques cardiovasculaires et à améliorer la santé globale des patients.

Dans cette étude, la glycémie à jeun avant administration du Valens était supérieure à 1.25g/L chez 62.5% des patients, témoignant du diabète incontrôlé chez certains participants initialement diabétiques, ainsi qu'une glycémie élevée chez d'autres participants non diabétiques qui peut être en raison d'un début de diabète ou d'autres causes tels que l'infraction de la règle de 8h de jeûne avant la réalisation d'un prélèvement sanguin pour un test de glycémie.

Après le traitement, ce pourcentage a diminué pour rejoindre la plage normale (0.7-1.10g/L) entraînant une élévation de « 20% » dans cette dernière. En effet, la proportion de participants ayant un taux de glycémie normal augmente significativement passant de 30% avant traitement à 50% après traitement, reflétant une amélioration notable de la régulation de la glycémie chez ces patients. Ainsi qu'une légère augmentation de « 7.5% » dans la plage indiquant une glycémie inférieure à 0.7g/L qui pourrait être due à une thérapie hypoglycémiante en association avec le Valens, à un jeûne prolongé ou bien une malnutrition.

Ce traitement de 3 mois a contribué à une réduction de glycémie de -0.562 g/L plus spécifiquement une diminution de -0.538g/L chez les hommes et de -0.867g/L chez les femmes. Nos résultats sont en cohérence avec l'essai clinique de Merovci et Al (134) concernant l'effet de la dapagliflozine sur la glycémie plasmatique indiquant une diminution de la glycémie à jeun de -0.33g/L, ainsi que celui de Ramirez Rodriguez et Al qui ont évalué l'effet de la dapagliflozine sur la glycémie à jeun après un traitement de 12 semaines révélant par la suite une diminution de la glycémie de -0.145 g/L (135).

Ces résultats mettent en évidence l'efficacité du traitement dans la régulation de la glycémie chez les participants atteints d'insuffisance cardiaque. Une meilleure gestion de la glycémie contribue à réduire les risques de complications liées au diabète y compris le risque cardiovasculaire et à améliorer la santé globale des patients.

Avant le commencement du traitement par le Valens, l'HbA1c, un paramètre important pour l'évaluation de la glycémie s'est révélé supérieur à 7% chez 42.5% des patients de notre échantillon indiquant un diabète mal équilibré chez les participants diabétiques. Ce pourcentage plus ou moins élevé s'est réduit pour atteindre les 32.5% à la fin des 3 mois du traitement d'intérêt.

Cette réduction est traduite par une diminution du taux de l'HbA1c de -0.36% dans l'ensemble de l'échantillon en comparaison avec la valeur moyenne initiale de l'HbA1c avant le traitement. Nos résultats sont approximativement en accord avec les résultats de l'essai clinique de Ruth Brown au Canada (136) qui cite une diminution de -0.9% de l'HbA1c après un traitement de 3-6 mois à la dapagliflozine chez des patients diabétiques ou encore l'étude clinique de Weber et Al (88) et celle de Mc Murray et Al (118) qui démontre une réduction de -0.63% et -0.21% respectivement, dans ce même paramètre.

Nos données concernant l'HbA1c suggèrent que le traitement ait contribué à une meilleure maîtrise de la glycémie chez les participants atteints d'IC y compris les patients non diabétiques, tel que reflètent les résultats de notre étude ainsi que d'autres études légitimes.

L'évaluation de la fonction rénale de notre échantillon s'est basée sur trois paramètres biologiques dont l'urée, la créatinine et le DFG.

En ce qui concerne l'urée ; primitivement, la majorité des participants soit 72.5% avaient une urée sanguine normale se situant entre 0.15 et 0.45g/L. Après le traitement ce pourcentage a

subi une légère augmentation pour atteindre les 77.5% reflétant une amélioration chez 5% des participants qui avaient initialement une urée sanguine supérieure à 0.45g/L.

Malgré ce rétablissement observé chez certains patients, les moyennes d'urémie représentant l'échantillon montrent une légère augmentation de 0.012g/L passant de 0.396±0.184 g/L avant le traitement à 0.408±0.243 g/L après le traitement, cela peut être perçu comme une légère détérioration due à la polymédication impliquant les diurétiques (Furosémide), les IEC (Ramipril, Enalapril, Périndopril), les ARAII (Valsartan), les anticoagulants (Rivaroxaban) sans oublier les ISGLT2 (Dapagliflozine) en raison de leur effet diurétique.

La valeur « 0.012g/L » indiquant une augmentation de l'urémie qui peut se traduire par une légère détérioration de la fonction rénale (confirmé par la créatinine et DFG) chez certains patients est en effet proche des chiffres retrouvés dans l'essai clinique de James List et Al (137) et celui de Donald Elliot Kohan et Al (138) représentant une augmentation de 0.02g/L et 0.03g/L respectivement dans ce même paramètre.

Avant l'instauration du Valens, 75% soit 3 tiers de nos patients représentaient une créatinémie sanguine normale (6-12mg/L) avec une valeur moyenne de 10.644mg/L.

Après 3 mois de prise quotidienne de 10mg de Dapagliflozine, le pourcentage de participants ayant une créatinémie normale a signalé une hausse de 5% au même titre que l'urémie, indiquant la restauration des taux normaux de créatinémie chez certains patients, ainsi qu'une valeur moyenne représentative de 11.012mg/L. En conséquent, nos résultats ont enregistré une légère élévation de la créatinine sanguine dans l'ensemble de l'échantillon estimée par une valeur de 0.368mg/L suite à la thérapie multi médicamenteuse concernant les affections chroniques de nos patients y compris la Dapagliflozine. Due à son effet diurétique favorisant l'élimination de l'eau et du sodium par les reins, la dapagliflozine peut entraîner une augmentation de la concentration de l'urée et de la créatinine dans le sang. Il est important de noter que l'augmentation de ces paramètres n'est observée que durant les premiers mois du traitement.

D'une autre part, les résultats de l'étude expérimentale (138) intitulée « The effect of dapagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes » concernant des patients diabétiques (sans IC associée) qui suivent un traitement médicamenteux moins lourd, signalent une hausse de créatinémie nettement plus négligeable de 0.0102mg/L après 24

semaines de traitement à la Dapagliflozine et une baisse de -0.1504mg/L après un traitement de 102 semaines mettant en évidence l'effet bénéfique à long terme de la Dapagliflozine sur la fonction rénale.

Selon le DFG un paramètre déterminant de la fonction rénale, les participants de cette étude se divisent en 3 stades de l'IRC. Avant l'initiation du traitement à la Dapagliflozine, 37.5% des patients étaient au STADE I indiquant un DFG normal supérieur à 89mL/min/1.73m^2 avec absence de l'IRC, le STADE II ($60\text{-}89\text{mL/min/1.73m}^2$) regroupait 40% des patients ayant une IRC légère, le reste des participants soit 22.5% étaient au STADE III ($30\text{-}59\text{mL/min/1.73m}^2$) indiquant une IRC modérée. Après avoir suivi un traitement de 3 mois le pourcentage de patients au STADE II a augmenté pour atteindre les 50% témoignant d'une légère détérioration de la fonction rénale chez certains patients qui étaient initialement au STADE I.

Cette détérioration se traduit par une réduction de la moyenne du DFG représentative de l'échantillon passant de $80.45\pm 25.5\text{mL/min/1.73m}^2$ avant traitement à 77.25 ± 23.55 après traitement, manifestant une réduction de $-3.2\text{mL/min/1.73m}^2$ qui est directement lié à la diminution de la volémie consécutive à la glycosurie et la polyurie initiale chez certains patients.

Cette diminution légère mais impactante semble plus ou moins cohérente avec les résultats de l'essai clinique DAPA-HF révélés sur la revue scientifique intitulée « Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction » (139) disant que le taux de diminution du DFG entre le 14^e et le 720^e jour était de $-1,40$ (14^e jour) à $-0,77$ (720^e jour) avec une moyenne de $-1.09\text{mL/min/1.73m}^2$.

Dans notre études les taux d'Hb étaient normaux chez 3 tiers des participants même avant l'instauration de la Dapagliflozine. Les 20% de participants ayant un taux d'Hb inférieur à 12g/dL indiquent une prévalence plus ou moins élevée d'anémie dans cette population atteinte d'insuffisance cardiaque. Après un suivi de 3 mois nous avons constaté une augmentation des taux d'Hb et par la suite une élévation du pourcentage des participants ayant un taux d'Hb normal ($12\text{-}18\text{g/dL}$) passant de 75% à 82.5%, suivie par une diminution du pourcentage de participants présentant un taux d'Hb inférieur à 12g/dL (12.5%). De ce fait les pourcentages d'hémoglobine des participants montrent une tendance intéressante en lien avec l'administration de la dapagliflozine.

Plus spécifiquement. Avant le traitement, les participants présentaient un taux moyen d'hémoglobine de 13.922 ± 2.6 g/dL, tandis qu'après le traitement, ce taux moyen a augmenté à 14.488 ± 2.24 g/dL, soit une augmentation de 0.566 g/dL. Cette augmentation peut être interprétée comme une amélioration de la concentration d'hémoglobine chez les participants, ce qui peut être considéré comme positif.

En comparant ces résultats à l'étude de Fumitaka Soga et Al (140), intitulée "Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure", nous pouvons noter des similitudes. Dans cette étude, la valeur moyenne initiale d'hémoglobine était de $13,7 \pm 1,7$ g/dL, tandis qu'après le traitement, l'étude révèle une valeur de $14,4 \pm 1,6$ g/dL, montrant une augmentation de $0,7$ g/dL. Ces résultats sont cohérents avec notre étude, démontrant que la dapagliflozine peut induire une augmentation des taux d'hémoglobine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

La natrémie est un indicateur clé de l'équilibre hydrique et électrolytique dans le corps. Des niveaux anormaux de natrémie peuvent avoir des implications importantes sur la fonction cardiaque et la santé générale des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Avant le traitement à la Dapagliflozine, nous avons observé que 15% des patients présentaient une natrémie inférieure à 134 mmol/L, tandis que 85% avaient une natrémie comprise entre 135 et 145 mmol/L. Après 3 mois de traitement à la dapagliflozine, nous avons constaté une légère diminution de la proportion de patients présentant une natrémie inférieure à 134 mmol/L, passant à 12.5%, tandis que 87.5% des patients avaient une natrémie dans la plage normale. Nous avons également observé une diminution moyenne de la natrémie de -1.462 mmol/L après le traitement. Cette diminution peut être considérée comme légère et peut être attribuée à divers facteurs, tels que l'effet du traitement lui-même, les variations individuelles de réponse au traitement et d'autres facteurs de santé des patients.

Ceci est appuyé par l'étude menée par James List et AL en 2009, où ils ont rapporté des valeurs légèrement proches aux nôtres. Dans leur étude, il y a eu une diminution de -0.15 ± 2.06 mmol/L de la natrémie moyenne. Ces différences peuvent être attribuées à des variations dans les populations étudiées, les protocoles de traitement et les méthodes de mesure de la natrémie (137).

Le maintien d'une kaliémie dans la plage normale est essentiel pour assurer un bon fonctionnement électrique du cœur. L'analyse de la répartition des cas selon la kaliémie avant et après le traitement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque a révélé des résultats intéressants. Avant le traitement, nous avons observé que 12,5% des patients présentaient une kaliémie inférieure à 3,4 mmol/L, tandis que la majorité des patients (77,5%) se situait dans la plage normale de kaliémie, entre 3,5 et 4,5 mmol/L. De plus, 10% des patients avaient une kaliémie supérieure à 4,6 mmol/L.

Après 3 mois de traitement à la Dapagliflozine, nous avons constaté une amélioration significative de la kaliémie chez les participants. Seulement 5% des patients présentaient une kaliémie inférieure à 3,4 mmol/L, tandis que 92,5% des patients étaient dans la plage normale (3,5-4,5 mmol/L). Une petite proportion de patients (2,5%) maintenait toujours une kaliémie supérieure à 4,6 mmol/L. De ces résultats, nous avons constaté que certains patients, dont le taux de kaliémie était initialement supérieur à la normale, ont connu une diminution de ce paramètre pour atteindre la plage normale. D'autre part, nous avons également observé une augmentation de la kaliémie chez certains patients dont le taux était initialement inférieur à la normale, leur permettant ainsi de rejoindre la plage normale. Nos résultats suggèrent que le traitement a permis une amélioration pertinente de la kaliémie, tandis que dans l'étude menée en 2017 par Ruth E. Brown et Al, il n'y a pas eu de changement significatif dans ce paramètre, les résultats ont révélé une kaliémie moyenne de $4,5 \pm 0,4$ mmol/L avant et après le traitement. Ces résultats ne semblent pas cohérents avec nos propres observations (136).

Les signes échocardiographiques des patients de l'échantillon démontrent distinctement l'effet de la Dapagliflozine sur la fonction cardiaque. De ce fait, nous avons évalué la FEVG, la pression de remplissage, la PAPs, la fonction VD et les valvulopathies pour estimer l'impact direct de la Dapagliflozine sur ces paramètres.

La FEVG était inférieure à 40% chez la majorité des participants (87.5%), cela suggère une altération significative de la fonction cardiaque chez ces individus, indiquant une insuffisance ventriculaire gauche marquée. La proportion de participants ayant une FEVG comprise entre 40% et 50% était de 12,5%, ce qui peut être considéré comme une légère réduction de la fonction cardiaque mais encore dans une plage relativement acceptable. L'absence de participants représentant une FEVG supérieure à 50% est contributive aux critères d'inclusion

de cette étude. Cette répartition est représentée par une valeur moyenne FEVG représentative de l'échantillon de $31.75\% \pm 8.153$.

Après 3 mois de suivi, nous avons marqué une évolution favorable de ce paramètre avec une réduction estimée de -25% du nombre de patients présentant une FEVG < 40%, ainsi qu'une augmentation des pourcentages de patients ayant une FEVG comprise entre 40-50% et une FEVG > 50% estimée de 15% et 10% respectivement.

Cette évolution clairement favorable est directement perçue au niveau de la valeur moyenne représentative de l'échantillon qui est désormais $36.788\% \pm 9.797$. Nos résultats donc, signalent une élévation de la FEVG estimée par une valeur de 5.038% qui est proche des résultats de l'étude expérimentale de Reis et Al intitulée « Dapagliflozin Impact on the Exercise Capacity of Non-Diabetic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Patients » (131) qui souligne une augmentation de 3.4% au niveau de la FEVG moyenne représentative de l'échantillon qui était initialement $33.5\% \pm 7.8$ et s'est augmenté pour atteindre $36.9\% \pm 8.5$ après 6 mois de suivi.

Pour ce qui est de la pression de remplissage, préalablement au traitement, 60% des participants présentaient une pression de remplissage normale, ce qui suggère un fonctionnement cardiaque relativement sain. Cependant, 40% des participants avaient une pression de remplissage élevée, ce qui peut être le signe d'un dysfonctionnement cardiaque ou d'autres conditions qui entraînent une augmentation de la pression dans les cavités cardiaques.

À l'issue des 3 mois de suivi, nous avons observé une amélioration notable chez un bon nombre de patients. La proportion de participants avec une pression de remplissage normale augmente considérablement, passant à 92,5%, ce qui suggère une amélioration globale de la fonction cardiaque et du processus de remplissage chez ces individus. Seulement 7,5% des participants (soit 3 patients) présentaient encore une pression de remplissage élevée qui peut être en raison des comorbidités tels qu'un diabète non équilibré et une HTA ou d'autres raisons nécessitant une approche plus approfondie.

Ces résultats suggèrent que la Dapagliflozine a contribué à la normalisation de la pression de remplissage chez une grande majorité des participants. Des résultats d'une tendance similaire ont été abordés par Fumitaka Soga et Al dans une étude prospective multicentrique portant sur 58 patients atteints de DT2 et présentant une IC stable dans cinq établissements au Japon

(140), indiquant une diminution significative du rapport E/e' de 9,3 à 8,5 cm/s 6 mois après l'administration de la dapagliflozine reflétant une amélioration de la fonction diastolique du cœur chez les patients traités par ce médicament.

Avant l'instauration du traitement, la PAPs moyenne de l'échantillon de l'étude étaient de 36.63mmHg \pm 17.701. Les résultats de l'évaluation initiale ont montré que 5% des patients avaient une PAPs normale inférieure à 25mmHg, 67,5% avaient une PAPs comprise entre 25 et 40mmHg considérée comme une hypertension pulmonaire légère à modérée due à une augmentation de la résistance dans les vaisseaux pulmonaires, ce qui peut entraîner une surcharge du cœur droit. Dernièrement, 27,5% avaient une PAPs supérieure à 40mmHg qui est considérée comme élevée et est souvent associée à des conditions telles que l'hypertension pulmonaire sévère.

Durant l'évaluation finale, la PAPs moyenne de l'échantillon est passé à 29.83mmHg \pm 13.085 indiquant une réduction de -6.8mmHg. La proportion de patients présentant une PAPs inférieure à 25mmHg est passée à 15%, suggérant une amélioration significative chez 10% des patients. La majorité des patients (72,5%) ont désormais une PAPs comprise entre 25 et 40mmHg, reflétant l'amélioration de certains individus qui avaient initialement une PAPs > 40mmHg. Seuls 12,5% des patients qui présentent toujours une PAPs supérieure à 40mmHg.

Ces résultats suggèrent que le traitement a contribué à réduire la probabilité d'HTP chez ces patients. La diminution du pourcentage de patients ayant une PAPs supérieure à 40mmHg après le traitement indique une meilleure régulation de la pression artérielle pulmonaire. Une étude récente menée par Wilfried Mullens et Al (141) consacré pour l'évaluation de l'effet à court terme de la Dapagliflozine sur la PAPs a démontrée des résultats similaires affirmant que « La PAP moyenne a été réduite de $42 \pm 9,16$ à $38 \pm 9,95$ mmHg avec le traitement à la Dapagliflozine » signalant une réduction de -4mmHg.

Dans cette étude, seuls 10% des patients avaient une fonction VD limite, ce qui suggère une légère altération de la fonction VD. Cependant, 15% des patients étaient diagnostiqués avec une dysfonction VD, ce qui signifie un fonctionnement ventriculaire altéré.

Après 3 mois de suivi, nous avons observé une amélioration générale de la fonction VD chez 5% des participants qui avaient initialement une fonction VD Limite/altérée. 10% des patients présentaient toujours une fonction VD limite, suggérant une persistance de l'altération.

Ces résultats suggèrent que le traitement a contribué à améliorer la fonction ventriculaire droite chez certains patients seulement, avec une augmentation du pourcentage de patients présentant une fonction VD considérée comme bonne.

Selon les résultats concernant les valvulopathies, nous avons noté que la proportion de participants présentant des valvulopathies, en particulier une insuffisance mitrale (IM), n'a pas été modifiée après le traitement indiquant des résultats identiques avant et après 3 mois de suivi. Et donc, 5% des participants présentaient une IM sévère, et 27,5% présentaient une IM minimale qui sont restées inchangées même après traitement.

Ces résultats indiquent que le traitement administré n'a pas eu d'effet direct sur la présence ou la gravité de l'insuffisance mitrale chez les participants. Il est important de noter que l'insuffisance mitrale est une condition complexe et qu'un traitement spécifique peut être nécessaire pour traiter efficacement cette valvulopathie.

Il est également possible que d'autres facteurs, tels que la durée du traitement, la sévérité initiale de l'insuffisance mitrale ou d'autres conditions sous-jacentes, puissent avoir influencé les résultats.

En conclusion, les résultats de cette étude indiquent que le traitement administré n'a pas entraîné de modifications significatives dans la prévalence ou la gravité de l'insuffisance mitrale chez les participants.

Dans notre étude, nous avons examiné la répartition des cas selon les traitements administrés aux participants atteints d'insuffisance cardiaque. Les résultats ont révélé une utilisation généralisée de plusieurs classes de médicaments recommandés pour la prise en charge de cette pathologie.

Tout d'abord, nous avons constaté que la totalité soit 100% des participants ont reçu la Dapagliflozine (Valens), c'est l'iSGLT2 qui fait l'objet de notre étude. Ensuite, 92,5% des participants ont reçu des bêtabloquants, une classe de médicaments largement utilisée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque pour réduire la charge de travail du cœur et diminuer la mortalité CV.

De plus, 85% des participants ont reçu un antagoniste de l'aldostérone, un médicament qui aide à réduire la rétention de sel et d'eau, ainsi qu'à prévenir la fibrose cardiaque. Environ 82,5% des participants ont reçu des statines, des médicaments utilisés pour réduire le taux de

cholestérol et prévenir les complications cardiovasculaires. Les antiagrégants plaquettaires, qui sont importants pour prévenir la formation de caillots sanguins, ont été prescrits à 80% des participants. Environ 75% des participants ont reçu des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), une classe de médicaments utilisée pour réduire la pression artérielle et améliorer la fonction cardiaque. L'aspirine, un médicament anti-inflammatoire et antiplaquettaire, a été administrée à 70% des participants. Environ 67,5% des participants ont reçu des diurétiques de l'anse, qui sont utilisés pour réduire l'accumulation de liquide dans le corps et soulager les symptômes de l'insuffisance cardiaque. Environ 37,5% des participants ont reçu des anticoagulants oraux, qui sont utilisés pour le traitement d'une ACFA ou un thrombus intra VG. D'autres traitements moins courants, représentant environ 5% des cas, incluent l'utilisation d'anti-angoreux, d'inhibiteurs de l'angiotensine II et la thérapie de resynchronisation cardiaque avec défibrillateur automatique implantable (Resynchronisation/DAI). Ces options thérapeutiques sont réservées à des cas spécifiques d'insuffisance cardiaque.

Ces résultats mettent en évidence l'utilisation répandue et en accord avec les recommandations des différents traitements chez les participants atteints d'insuffisance cardiaque dans notre étude. Cette approche thérapeutique multidisciplinaire vise à améliorer les symptômes, prévenir les complications et réduire la morbidité et la mortalité associées à cette pathologie.

L'estimation de la survie liée à l'insuffisance cardiaque après un certain nombre d'années de traitement peut varier en fonction de plusieurs facteurs, notamment l'état de santé initial des patients, les caractéristiques de la population étudiée et l'efficacité des traitements utilisés. Dans le cadre spécifique de notre étude, et en raison de sa durée limitée (3 mois), il n'a pas été possible d'étudier la mortalité et la survie des patients. À l'aide du logiciel Calculate By Qxmd (142), et en se référant au **tableau (X)** nous avons pu estimer de façon approximative, la survie de nos patients.

Les résultats obtenus à l'aide de cet outil suggèrent une amélioration de 1.8% chez les hommes, et 2.6% chez les femmes, après 1 ans de vie. Cela signifie que, par rapport à une population non traitée à la Dapagliflozine, il y a eu une augmentation de la survie chez les patients sous iSGLT2. De plus, après 5 ans de vie, une amélioration plus significative de la survie a été observée. Les hommes ont montré une amélioration de 7.9% et les femmes une

amélioration de 11.5%. Ces chiffres indiquent une tendance positive et suggèrent que la Dapagliflozine peut jouer un rôle bénéfique dans l'amélioration de la survie des patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Cependant, il est important de noter que ces estimations sont basées sur des données approximatives et doivent être interprétées avec prudence.

En effet, notre étude était confrontée à certaines **limitations** qui doivent être prises en compte :

Taille de l'échantillon limitée : Le nombre de participants inclus dans notre étude était restreint (40 patients), ce qui peut réduire la généralisabilité des résultats et limiter la puissance statistique de l'analyse.

Durée de suivi limitée : La période de suivi des patients était relativement courte, comparée aux différentes études similaires ce qui ne nous a pas permis l'évaluation des effets à long terme les de l'initiation des iSGLT2 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Biais de sélection : Étant donné que notre étude n'a pas utilisé de randomisation, il est possible que la sélection des patients ait introduit un biais potentiel dans les résultats. Des facteurs non contrôlés peuvent avoir influencé les résultats observés.

Effets indésirables sous-estimés : Bien que notre étude ait pu évaluer les effets positifs de l'initiation des iSGLT2, il est possible que des effets indésirables aient été sous-estimés ou ne se soient pas manifestés pendant la période d'observation limitée.

Spécificité de la population : Étant donné que notre étude a été menée dans un seul centre hospitalier et sur une population spécifique, les résultats peuvent ne pas être généralisables à d'autres contextes ou populations.

Coût élevé du médicament (Valens) : La question de l'accès aux médicaments est un défi majeur dans de nombreux systèmes de santé, en particulier lorsqu'il s'agit de traitements coûteux. Dans notre étude menée au CHU de Tlemcen, il est important, voire crucial de reconnaître que le non-remboursement de la Dapagliflozine, et son coût élevé avaient entraîné un problème d'accessibilité pour les patients.

Faible représentation des femmes : La représentation adéquate des femmes dans l'échantillon de l'étude est essentielle pour comprendre pleinement l'efficacité du traitement.

Dans notre étude, ceci constitue une limitation majeure en termes de généralisation des résultats, avec seulement 7,5% de femmes incluses. De ce fait, il est difficile d'extrapoler les conclusions de l'étude à l'ensemble de la population féminine atteinte d'insuffisance cardiaque.

Nouveauté du thème étudié : Le thème de notre étude étant relativement récent, nous avons été confrontées à des difficultés dans la recherche d'informations, l'interprétation des résultats, ainsi que l'évaluation de la cohérence et de la concordance des conclusions avec d'autres études similaires. Cette limitation souligne les défis liés à l'obtention de données de référence et d'études antérieures sur l'initiation des iSGLT2 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Mesure du taux de BNP : Il convient de noter que la mesure du peptide natriurétique de type B était peu disponible au laboratoire central du CHU-Tlemcen. En raison de cette limitation, et vu le coût élevé de ce bilan dans les laboratoires privés, nous n'avons pas pu inclure systématiquement la mesure de ce paramètre dans notre étude. Cette contrainte a eu un impact sur notre capacité à évaluer pleinement la fonction cardiaque et la sévérité de la maladie chez certains patients.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Dans le contexte de notre étude, et conformément à ce qui a été précédemment évoqué, nous avons examiné l'efficacité de l'initiation des iSGLT2 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, chez les patients de service de cardiologie du CHU de Tlemcen, et sommes sorties avec des résultats prometteurs.

Indépendamment de son mécanisme hypoglycémiant, nous avons noté l'efficacité de la Dapagliflozine (Valens), dans la gestion des symptômes et l'amélioration de la fonction cardiaque chez nos patients, expliquée par une amélioration pertinente des stades de la dyspnée, de la pression artérielle avec une réduction de la pression systolique et diastolique, ainsi qu'une évolution favorable de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et de la pression de remplissage. Cependant, le traitement à la Dapagliflozine n'a pas eu d'effet sur les valvulopathies.

Bien que certains patients aient présenté une légère détérioration de la fonction rénale, la régulation de la glycémie s'est nettement améliorée, avec une diminution de la glycémie et une réduction de l'HbA1c. De plus, une amélioration notable a été constatée au niveau de la natrémie, de la kaliémie et de l'hémoglobine.

Enfin, l'estimation de la survie à l'insuffisance cardiaque a révélé une amélioration notable. De ce fait nos résultats soutiennent l'utilisation de la Dapagliflozine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour améliorer la qualité de vie des patients.

Dans notre perspective d'amélioration continue des soins de santé, nous avons l'ambition de développer des approches plus performantes pour l'initiation de la Dapagliflozine dans la wilaya de Tlemcen, ainsi qu'à l'échelle nationale en Algérie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Amidou SA. Epidémiologie des maladies cardiovasculaires en population générale rurale au Bénin : Cohorte Tanvè Health Study (TAHES) [Internet] [phdthesis]. Université de Limoges ; Université d'Abomey-Calavi (Bénin); 2018 [cité 8 juill 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01912213>
2. Santos-Eggimann B. Maladies cardiovasculaires : une cible de prévention pour contrecarrer les effets de l'évolution démographique. *Rev Med Suisse*. 8 mars 2006;056:653-7.
3. Baudet M, Logeart D. Comment j'explore l'insuffisance cardiaque ? *Médecine Thérapeutique*. 1 mars 2015;21(2):130-6.
4. Garrison J B Dyck, Pema Raj, Shelley Zieroth, Jason R B Dyck,, Justin A Ezekowitz. The Effects of Resveratrol in Patients with Cardiovascular Disease and Heart Failure: A Narrative Review. [cité 8 juill 2023]; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30791450/>
5. Scheen A. Vignette thérapeutique de l'étudiant. Prescrire un inhibiteur des SGLT2 pour une insuffisance cardiaque sans risquer une hypoglycémie. *Rev Médicale Liège* [Internet]. 2022 [cité 24 mai 2023];77(11). Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/300338>
6. Scheen André,, Delanaye Pierre,. Inhibiteurs des SGLT2 et bloqueurs du système rénine-angiotensine. Similitudes, différences et complémentarité. [cité 8 juill 2023]; Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/300351>
7. Mottet F. La pharmacogénomique de l'insuffisance cardiaque : revue systématique de la littérature et présentation d'une cohorte de patients atteints d'insuffisance cardiaque. 17 oct 2018 [cité 3 déc 2022]; Disponible sur: <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/21404>
8. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. juin 2016;13(6):368-78.
9. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC Heart Fail*. juill 2020;8(7):523-36.
10. Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. *Heart Fail Clin*. juill 2017;13(3):417-26.
11. John Libbey. Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux. Société française de cardiologie, éditeur. John Libbey Eurotext; 2019. 542 p.
12. Chaib K, Hocini N, Boutadara M. L'insuffisance cardiaque (Etude épidémiologique) [Internet] [Thesis]. 2015 [cité 8 juill 2023]. Disponible sur: <http://dspace.univ-tlemcen.dz/handle/112/12463>
13. Simon Vanhentenrijk, Frederik Verbrugge. *Journal de Cardiologie*. [cité 16 déc 2022]. L'implémentation des inhibiteurs du SGLT2 en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. Disponible sur: <https://www.tvcjdc.be/fr/article/23402045/>

14. Cyr V, Mielniczuk L. Traitement de l'insuffisance cardiaque calqué sur les lignes directrices pour une survie optimale : une analyse systématique.
15. Coulibaly HJB. Etude épidémiologique, clinique et thérapeutique de l'insuffisance cardiaque chez l'adulte à l'hôpital Nianankoro Fomba de Ségou. 2018 [cité 6 févr 2023]; Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/1972>
16. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primer*. 5 mars 2020;6(1):16.
17. Pasipoularides A. Fluid dynamics of ventricular filling in heart failure : Overlooked problems of RV/LV chamber dilatation. *Hell J Cardiol HJC Hell Kardiologike Epitheorese*. 2015;56(1):85-95.
18. Cohen-Solal A, Beauvais F. Insuffisance cardiaque. Disponible sur: https://www.traitemedecine.fr/wp-content/uploads/2020/10/S05_P03_C02.pdf
19. Sarah Guimbal. Role of endothelial cell dysfunction in the pathophysiology of heart failure. [cité 6 févr 2023]; Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-03163539/>
20. Parmley WW. Pathophysiology and current therapy of congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 15 mars 1989;13(4):771-85.
21. Mohamed HB. Insuffisance cardiaque du sujet jeune : aspect épidémiologique, étiologique et thérapeutique [Internet] [Thesis]. USTTB; 2019 [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/3663>
22. Coudert P, Rubat Coudert C. Traitements de l'insuffisance cardiaque. *Actual Pharm*. 1 janv 2018;57(572):51-4.
23. Coste P. De la clinique du coronarien à l'énergétique cardiaque [Internet]. *Réalités Cardiologiques*. 2009 [cité 9 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.realites-cardiologiques.com/2009/04/30/de-la-clinique-du-coronarien-a-lenergetique-cardiaque/>
24. Souaré N. Insuffisance cardiaque du sujet d'Age inférieure ou égal a 45 ans, aspect épidémiologique et étiologique. [Internet] [Thesis]. USTTB; 2022 [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/5669>
25. Hanania G, Haïat R, Olive T, Maalouf B, Michel D, Martelet M, et al. L'insuffisance coronaire chronique dans les hôpitaux généraux : registre ETICC*. Comparaison entre la Trimetazidine et le Mononitrate d'isosorbide en complément du traitement bêtabloquant. *Ann Cardiol Angéiologie*. 1 nov 2002;51(5):268-74.
26. Zannad F, Bounhoure JP. Méthodes d'évaluation des thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque. *John Libbey Eurotext*; 1989. 160 p.
27. 1.6. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <http://amar-constantine.e-monsite.com/pages/programme-1ere-annee/anatomie-physiologie/l-insuffisance-cardiaque.html>
28. Benats MB, Pouleur AC, Pasquet A. Le ventricule droit dans l'insuffisance cardiaque.

29. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol*. 15 déc 2015;6(1):187-214.
30. www.heart.org [Internet]. [cité 18 janv 2023]. Heart Failure Signs and Symptoms. Disponible sur: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/warning-signs-of-heart-failure>
31. Nassiet S. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque, traitements et éducation thérapeutique du patient à l'officine. 10 juill 2015;118.
32. Cohen A, Wolf JÉ. Les fondamentaux de la pathologie cardio-vasculaire [Internet]. [cité 2 mai 2023]. Disponible sur: <https://dokumen.pub/les-fondamentaux-de-la-pathologie-cardio-vasculaire-9782294721137-9782294724343.html>
33. Andersson C, Johnson AD, Benjamin EJ, Levy D, Vasan RS. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. *Nat Rev Cardiol*. nov 2019;16(11):687-98.
34. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. mars 2021;23(3):352-80.
35. Ancion A, D'orio V, Lancellotti P. Recommendations européennes concernant la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique. *Rev Med Liege*.
36. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. août 2016;18(8):891-975.
37. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 21 sept 2021;42(36):3599-726.
38. Peschanski N, Ray P, Depil-Duval A, Renard A, Avondo A, Chouihed T. L'insuffisance cardiaque aiguë aux urgences : présentations cliniques, diagnostic et prise en charge thérapeutique. *Médecine Intensive Réanimation*. 1 sept 2018;27(5):428-42.
39. Hamoir V. Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque : Les examens complémentaires non invasifs. [cité 1 mai 2023]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/233747943_LE_DIAGNOSTIC_DE_L%27INSUFFISANCE_CARDIAQUE_LES_EXAMENS_COMPLEMENTAIRES_NON_INVASIFS?_sg=mu8y3gObmevBLwxge8u7PVXuSuzayrIssUtjc91S2XhrElyvog6YdmJCjzAzLBGB22rVmjtA1ebY82E
40. Nguyen Trung ML, Ancion A, Lancellotti P. Vignette diagnostique de l'étudiant. Approche diagnostique clinique d'une insuffisance cardiaque. *Rev Médicale Liège* [Internet]. janv 2022 [cité 22 févr 2023];77(1). Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/291383>

41. Em B, Jm TM, K D, W D, F G, S G, et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. oct 2020 [cité 22 févr 2023];17(10). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32415147/>
42. J B, T K, P van der M, Mc P, D HK, A M, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* [Internet]. juill 2019 [cité 22 févr 2023];21(7). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31243866/>
43. Christian E. Muellera, Klaus Ballyb, Jean-Michel Gaspoz, Michael Jungd, François Mache, Giorgio Moschovitisf, et al. Peptides natriurétiques de type B: biomarqueurs de l'insuffisance cardiaque - Forum Médical Suisse. [cité 2 mai 2023]; Disponible sur: <https://medicalforum.ch/fr/detail/doi/fms.2021.08656>
44. Jourdain P, Funck F, Bellorini M. Brain Natriuretic Peptide et insuffisance cardiaque, de la recherche à la pratique clinique. *Ann Cardiol Angéiologie*. 1 juill 2004;53(4):193-9.
45. Bugugnani MJ, Leroy G. Peptide natriurétique de type B (BNP) et troponine. Intérêt du dosage au cours de l'insuffisance cardiaque et des syndromes coronaires aigus. *Immuno-Anal Biol Spéc*. 1 avr 2002;17(2):90-103.
46. Galland-Decker C. Dosage des peptides natriurétiques lors de décompensation aiguë. 2020 201516. 8 avr 2020;20(1516):259-61.
47. Bihry N, Chaudesaygues E, Jurzak P, Clamadieu F, Ranc S, Perret T, et al. insuffisance ventriculaire droite : comment la prendre en charge ? [Internet]. Département de pathologie cardiovasculaire, centre hospitalier Saint-Joseph-Saint-Luc, 20, quai Claude- Bernard, 69007 Lyon, France; 2015. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/content/download/123306/2819044/version/1/file/Insuffisance+ventriculaire+droite+comment+la+prendre+en+charge.pdf>
48. W K, Th M. Asymptomatic Left Ventricular Diastolic Dysfunction: Predicting Progression to Symptomatic Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. janv 2020 [cité 17 déc 2022];13(1 Pt 2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31005530/>
49. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep*. oct 2017;14(5):385-92.
50. Hoffman TM. Chronic Heart Failure. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. août 2016;17(8 Suppl 1):S119-123.
51. Brennan EJ. Chronic heart failure nursing: integrated multidisciplinary care. *Br J Nurs Mark Allen Publ*. 28 juin 2018;27(12):681-8.
52. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 4 août 2020;324(5):488-504.
53. Freedland KE, Carney RM, Steinmeyer BC, Skala JA, Rich MW. Left Ventricular Dysfunction and Depression in Hospitalized Patients with Heart Failure. *Psychosom Med*. 1 avr 2021;83(3):274-82.

54. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 14 nov 2017;70(20):2476-86.
55. Pagel PS, Tawil JN, Boettcher BT, Izquierdo DA, Lazicki TJ, Crystal GJ, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Comprehensive Review and Update of Diagnosis, Pathophysiology, Treatment, and Perioperative Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* juin 2021;35(6):1839-59.
56. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* oct 2017;14(10):591-602.
57. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* mars 2020;22(3):391-412.
58. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* sept 2020;17(9):559-73.
59. Dievart F. Recommandations de l'ESC 2021 pour l'IC - Le cas de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection moyennement réduite [Internet]. *Réalités Cardiologiques.* 2021 [cité 5 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.realites-cardiologiques.com/2021/10/19/recommandations-de-lesc-2021-pour-lic-le-cas-de-linsuffisance-cardiaque-a-fraction-dejection-moyennement-reduite/>
60. Galinier M, Fournier P, Delmas C, Lairez O, Roncalli J. Traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque: nouveautés et perspectives. Disponible sur: http://fmc31200.free.fr/bibliotheque/forum.Rangueil.2015/fichiers/5.%20PATHO_CARDIO_VA SCU/01_Ttt%20medic.pdf
61. Han L, Qu Q, Aydin D, Panova O, Robertson MJ, Xu Y, et al. Structure and mechanism of the SGLT family of glucose transporters. *Nature.* janv 2022;601(7892):274-9.
62. Chen LQ, Cheung LS, Feng L, Tanner W, Frommer WB. Transport of sugars. *Annu Rev Biochem.* 2015;84:865-94.
63. Deng D, Yan N. GLUT, SGLT, and SWEET: Structural and mechanistic investigations of the glucose transporters. *Protein Sci Publ Protein Soc.* mars 2016;25(3):546-58.
64. Biotechnology S. Transporters A-Z - Knowledge Center - Solvo Biotechnology [Internet]. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.solvobiotech.com/knowledge-center/transporters-a-z>
65. Brady JA, Hallow KM. Model-Based Evaluation of Proximal Sodium Reabsorption Through SGLT2 in Health and Diabetes and the Effect of Inhibition With Canagliflozin. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(3):377-85.
66. Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia.* 1 oct 2018;61(10):2087-97.

67. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 24 janv 2019;380(4):347-57.
68. Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* mai 2019;21(5):1237-50.
69. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol.* déc 2020;17(12):761-72.
70. Buysschaert M, Preumont V. Les inhibiteurs des SGLT-2 dans la prise en charge du diabète de type 2 [Internet]. 2018 [cité 25 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.louvainmedical.be/fr/revue/octobre-2018>
71. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol.* 10 févr 2021;83:503-28.
72. Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. *Kidney360.* 17 sept 2021;2(12):2027-37.
73. Guerci B, Ley L, Bohme P. Les inhibiteurs du SGLT2 : De la clinique à la physiopathologie. [cité 25 févr 2023]; Disponible sur: <https://docplayer.fr/209726711-Les-inhibiteurs-de-sgl2-de-la-clinique-a-la-physiopathologie.html>
74. Darmon P. Profil de tolérance des inhibiteurs de SGLT2 : le point en 2020. *Médecine Mal Métaboliques.* 1 juin 2020;14(4):331-41.
75. Gourdy P. Mise au point sur le profil de tolérance de la classe des inhibiteurs de SGLT2. *Médecine Mal Métaboliques.* 1 mars 2019;13:S31-9.
76. Halimi S. Gangrène de Fournier. Rôle du diabète. Quelle responsabilité pour les inhibiteurs de SGLT2 ? *Médecine Mal Métaboliques.* 1 févr 2020;14(1):21-8.
77. Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia.* 1 oct 2018;61(10):2118-25.
78. Garofalo C, Borrelli S, Liberti ME, Andreucci M, Conte G, Minutolo R, et al. SGLT2 Inhibitors: Nephroprotective Efficacy and Side Effects. *Med Kaunas Lith.* 11 juin 2019;55(6):268.
79. Carolyn S. P. Lam, Chanchal Chandramouli, Vineeta Ahojja,, Subodh Verma,. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. [cité 16 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.119.013389>
80. Tsampasian V, Baral R, Chattopadhyay R, Debski M, Joshi SS, Reinhold J, et al. The Role of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Res Pract.* 20 août 2021;2021:e9927533.
81. Scheen AJ, Lancellotti P. [SGLT2 inhibitors, new option to prevent or treat heart failure]. *Rev Med Liege.* avr 2021;76(4):248-55.

82. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. [cité 16 avr 2023]; Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-018-4670-7>
83. Matthew Griffin & Veena S.Rao et al. Empagliflozin in Heart Failure. [cité 16 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691>
84. Vergès B. Mécanismes possibles des effets bénéfiques cardiovasculaires des inhibiteurs SGLT2. Arch Cardiovasc Dis Suppl. 1 déc 2019;11:S18-22.
85. R. Chilton, I.Tikkanen, C.P.Cannon, S.Crowe, H.J.Woerle, U.C.Broed, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes - Chilton - 2015 - Diabetes, Obesity and Metabolism - Wiley Online Library. [cité 16 avr 2023]; Disponible sur: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.12572>
86. Gary D. Lopaschuk,, Subodh Verma. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. [cité 16 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacbts.2020.02.004>
87. Kristina Striepe, Agnes Jumar, Christian Ott, Marina V. Karg, Markus P. Schneider, Dennis Kannenkeril, et al. Effects of the Selective Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin on Vascular Function and Central Hemodynamics in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. [cité 16 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029529>
88. Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol. 1 mars 2016;4(3):211-20.
89. Schini Kerth VB, Bruckert C. Rôle des co-transporteurs sodium glucose 1 et 2 dans la dysfonction vasculaire et cardiaque chez le rat hypertendu induit par l'Angiotensine II [Internet]. Université de Strasbourg; 2021. Disponible sur: https://publication-theses.unistra.fr/public/theses_doctorat/2021/Bruckert_Christophe_2021_ED414.pdf
90. Subodh Verma, John J. V. McMurray,, David Z. I. Cherney,. The Metabolodiuretic Promise of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibition: The Search for the Sweet Spot in Heart Failure. [cité 16 avr 2023]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/article-abstract/2633455>
91. Lu H, Hullin R, Yerly P, Meyer P, Kosinski C, Daux A. Considérations pratiques pour l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 dans les maladies cardiovasculaires [Practical considerations in the use of SGLT2 inhibitors in cardiovascular diseases]. Rev Med Suisse. 26 mai 2021;17(740):1034-8.
92. Vergès B. Hypothèses mécanistiques pouvant expliquer les effets cardiovasculaires observés avec les inhibiteurs de SGLT2 et les agonistes des récepteurs du GLP-1. Médecine Mal Métaboliques. 1 mars 2017;11:2S37-42.

93. Lambers Heerspink, D. de Zeeuw, L. Wie, B. Leslie, J. List. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. [cité 16 avr 2023]; Disponible sur: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.12127>
94. Palmiero G, Cesaro A, Vetrano E, Pafundi PC, Galiero R, Caturano A, et al. Impact of SGLT2 Inhibitors on Heart Failure: From Pathophysiology to Clinical Effects. *Int J Mol Sci.* janv 2021;22(11):5863.
95. Anna Solini, Livia Giannini, Marta Seghieri, Edoardo Vitolo, Stefano Taddei, Lorenzo Ghiadoni, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. [cité 20 avr 2023]; Disponible sur: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-017-0621-8>
96. Li H, Shin SE, Seo MS, An JR, Choi IW, Jung WK, et al. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life Sci.* mars 2018;197:46-55.
97. Pabel S, Hamdani N, Luedde M, Sossalla S. SGLT2 Inhibitors and Their Mode of Action in Heart Failure—Has the Mystery Been Unravelling? *Curr Heart Fail Rep.* oct 2021;18(5):315-28.
98. Vergès B, Hadjadj S. Bénéfices cardiovasculaires et rénaux des inhibiteurs de SGLT2 : mécanismes de la protection. *Médecine Mal Métaboliques.* 1 mars 2019;13:S25-30.
99. Michaela Luconi, Laura Raimondi, Alessandra Di Franco,, Edoardo Mannucci. Which is the main molecular target responsible for the cardiovascular benefits in the EMPA-REG OUTCOME trial? A journey through the kidney, the heart and other interesting places. [cité 20 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939475316301569>
100. Thomas H. Fischer, Lars S. Maier,, Samuel Sossalla. The ryanodine receptor leak: how a tattered receptor plunges the failing heart into crisis. [cité 20 avr 2023]; Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10741-012-9339-6>
101. Stefan Wagner, Lars S. Maier,, Donald M. Bers,. Role of Sodium and Calcium Dysregulation in Tachyarrhythmias in Sudden Cardiac Death. Gordon Tomaselli., éditeur. [cité 20 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.116.304678>
102. Laween Uthman, Antonius Baartscheer, Boris Bleijlevens, Cees A. Schumacher, Jan W. T. Fiolet, Anneke Koeman, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. [cité 20 avr 2023]; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29197997/>
103. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, Fiolet JWT, Stienen GJM, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia.* 1 mars 2017;60(3):568-73.
104. Paul W.M. Fedak, Subodh Verma, Richard D. Weisel,, Ren-Ke Li. Cardiac remodeling and failure: From molecules to man (Part II). [cité 21 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1054880705000104?via%3Dihub>
105. Kang S, Verma S, Teng G, Belke D, Svystonyuk D, Guzzardi D, et al. Direct effects of Empagliflozin on extracellular matrix remodeling in human cardiac fibroblasts: Novel translational clues to EMPA-REG OUTCOME. *Can J Cardiol.* 1 oct 2017;33(10):S169.

106. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med.* 1 mars 2017;104:298-310.
107. Takao Sato, Yoshifusa Aizawa, Sho Yuasa, Shohei Kishi, Koichi Fuse, Satoshi Fujita, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume | *Cardiovascular Diabetology*. [cité 21 mai 2023]; Disponible sur: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-017-0658-8>
108. Patel VB, Shah S, Verma S, Oudit GY. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. *Heart Fail Rev.* nov 2017;22(6):889-902.
109. Milton Packer MD. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis. [cité 21 mai 2023]; Disponible sur: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.13229>
110. B. J. Jones, T. Tan,, S. R. Bloom. Minireview: Glucagon in Stress and Energy Homeostasis | *Endocrinology* | Oxford Academic [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/endo/article/153/3/1049/2423730>
111. Yasuhiro Maejima. SGLT2 Inhibitors Play a Salutary Role in Heart Failure via Modulation of the Mitochondrial Function. [cité 24 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2019.00186/full>
112. Prof. Dr méd. Reto Krapf, Hirslanden Klinik St. Anna, Luzern, Innere Medizin, Luzern. Les antidiabétiques en tant que nouveaux médicaments cardiovasculaires? - Forum Médical Suisse. [cité 23 mai 2023]; Disponible sur: <https://medicalforum.ch/fr/detail/doi/fms.2017.02858>
113. Sunder Mudaliar, Sindura Alloju,, Robert R. Henry. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis | *Diabetes Care* | American Diabetes Association. [cité 23 mai 2023]; Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/care/article/39/7/1115/37327/Can-a-Shift-in-Fuel-Energetics-Explain-the>
114. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. *Diabetes Care.* 1 juill 2016;39(7):1108-14.
115. A Penfornis, A Pochat, P Huynh, S Franc. Les Inhibiteurs du SGLT2. [cité 23 mai 2023]; Disponible sur: <https://e-cordiam.fr/>
116. Dyck JRB, Sossalla S, Hamdani N, Coronel R, Weber NC, Light PE, et al. Cardiac mechanisms of the beneficial effects of SGLT2 inhibitors in heart failure: Evidence for potential off-target effects. *J Mol Cell Cardiol.* 1 juin 2022;167:17-31.
117. Bert Zwaenepoel. *Journal de Cardiologie*. [cité 24 mai 2023]. L’inhibition du SGLT2 : une nouvelle ère dans le traitement de l’insuffisance cardiaque. Disponible sur: <https://www.tvcjdc.be/fr/article/23302021/>

118. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 21 nov 2019;381(21):1995-2008.
119. Milton Packer, M.D., Stefan D. Anker, M.D.,Ph.D., Javed Butler, M.D., Gerasimos Filippatos, M.D., Stuart J. Pocock, Ph.D., Peter Carson, M.D., et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. [cité 24 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022190>
120. Halimi JM. Les inhibiteurs du SGLT2 : une nouvelle ère pour nos patients. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 févr 2022;17(3):143-8.
121. Scheen A, Ancion A, Lancellotti P. Place des inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) dans l'insuffisance cardiaque. *Rev Médicale Suisse [Internet]*. 2022 [cité 24 mai 2023];18(792). Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/295045>
122. Scott D. Solomon, Rudolf A. de Boer, David DeMets, Adrian F. Hernandez, Silvio E. Inzucchi, Mikhail N. Kosiborod, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial - Solomon - 2021 - *European Journal of Heart Failure - Wiley Online Library*. [cité 9 juill 2023]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.2249>
123. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet Lond Engl*. 19 sept 2020;396(10254):819-29.
124. Blair HA. Dapagliflozin: A Review in Symptomatic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. nov 2021;21(6):701-10.
125. Senthil Selvaraj , Zhuxuan Fu , Philip Jones , Lydia C. Kwee , Sheryl L. Windsor, Olga Ilkayeva , et al. Metabolomic Profiling of the Effects of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: DEFINE-HF. [cité 9 juill 2023]; Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060402>
126. Mikhail N. Kosiborod, Pardeep S. Jhund, Kieran F. Docherty, Mirta Diez, Mark C. Petrie, Subodh Verma, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. [cité 9 juill 2023]; Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138>
127. Affangla DA, Ba F, Ba DM, Ndiaye M, Mboup WN, Wabo AS, et al. Epidémiologie et étiologie de l'insuffisance cardiaque chez l'adulte au centre DIABCARMET de l'hôpital Saint Jean de Dieu de Thiès (Sénégal). *Rev Afr Médecine Interne*. 15 juin 2019;6(1-2):29-37.
128. Yassine Ragbaoui, Chafia Chehbouni, Ayoub El Hammiri,, Rachida Habbal. Epidémiologie de l'association fibrillation atriale et insuffisance cardiaque - PMC. [cité 9 juill 2023]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5429405/>
129. Traore MC. La survie à 4 ans de l'insuffisance cardiaques dans le service de cardiologie du centre hospitalier universitaire Pr Bocar Sidy Sall de KATI. 2023 [cité 9 juill 2023]; Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/6479>

130. John W. Ostrominski, Muthiah Vaduganathan, Brian L. Claggett, Rudolf A. de Boer, Akshay S.Desai, Dan Dobreanu, et al. Dapagliflozin and New York Heart Association functional class in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial. 27 August 2022 [Internet]. [cité 2 juill 2023]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.2652>
131. Reis J, Teixeira AR, Gonçalves AV, Moreira RI, Silva TP, Timóteo AT, et al. Dapagliflozin Impact on the Exercise Capacity of Non-Diabetic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Patients. *J Clin Med.* janv 2022;11(10):2935.
132. Sjöström CD, Johansson P, Ptaszynska A, List J, Johnsson E. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 1 sept 2015;12(5):352-8.
133. Idzerda NMA, Stefansson BV, Pena MJ, Sjostrom DC, Wheeler DC, Heerspink HJL. Prediction of the effect of dapagliflozin on kidney and heart failure outcomes based on short-term changes in multiple risk markers. *Nephrol Dial Transplant.* 1 sept 2020;35(9):1570-6.
134. Aurora Merovci, Andrea Mari, Carolina Solis, Juan Xiong, Giuseppe Daniele, Alberto Chavez-Velazquez, et al. Dapagliflozin Lowers Plasma Glucose Concentration and Improves β -Cell Function | *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* | Oxford Academic. mai 2015 [cité 27 juin 2023]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/jcem/article/100/5/1927/2829691>
135. Ramírez-Rodríguez AM, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E. Effect of Dapagliflozin on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Patients with Prediabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* août 2020;128(8):506-11.
136. Ruth E. Brown, Nikhil Gupta,, Ronnie Aronson,. Effect of Dapagliflozin on Glycemic Control, Weight, and Blood Pressure in Patients with Type 2 Diabetes Attending a Specialist Endocrinology Practice in Canada: A Retrospective Cohort Analysis. [cité 26 juin 2023]; Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/dia.2017.0134>
137. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-Glucose Cotransport Inhibition With Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 29 déc 2008;32(4):650-7.
138. Kohan DE, Fioretto P, Johnsson K, Parikh S, Ptaszynska A, Ying L. The effect of dapagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes. *J Nephrol.* 1 juin 2016;29(3):391-400.
139. Pardeep S. Jhund, John J.V. McMurray. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. [cité 30 juin 2023]; Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391>
140. Soga F, Tanaka H, Tatsumi K, Mochizuki Y, Sano H, Toki H, et al. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol.* 8 oct 2018;17(1):132.
141. Mullens W, Martens P, Forouzan O, Dauw J, Vercammen J, Luwel E, et al. Effects of dapagliflozin on congestion assessed by remote pulmonary artery pressure monitoring. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2071-3.

142. Wayne C Levy, Dariush Mozaffarian, David T Linker, Santosh C Sutradhar, Stefan D Anker, Anne B Cropp, Inder Anand, Aldo Maggioni, Paul Burton, Mark D Sullivan, Bertram Pitt, Philip A Poole-Wilson, Douglas L Mann, Milton Packer. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. Read QxMD [Internet]. [cité 9 juill 2023]; Disponible sur: <https://read.qxmd.com/read/16534009/the-seattle-heart-failure-model-prediction-of-survival-in-heart-failure>

Annexes

Annexe I : Feuille de recueil

FEUILLE DE RECEUIL DES DONNEES CONCERNANT LES PATIENTS SOUS INHIBITEURS DES SGLT2

I) Identité du patient

NOM :

PRENOM :

AGE :

SEXE : Homme Femme

ADRESSE :

PROFESSION :

SECURITE SOCIALE :

NUMERO DE TELEPHONE :

II) Les facteurs de risques cardiovasculaires

Facteur de risque	OUI	NON
AGE		
SEXE		
TABAC FUME		
TABAC CHIQUE		
HTA		
DIABETE TYPE 1		
DIABETE TYPE 2		
DYSLIPIDEMIE		
OBESITE		
STRESS		
AUTRE		

III) Stade clinique de la dyspnée avant et après introduction du traitement

NYHA	AVANT	APRES
I		
II		

III		
IV		

IV) Chiffres de tension artérielle

TAS /TAD mmHg	Avant	Après

V) Bilan biologique avant et après introduction du traitement

BILAN	AVANT	APRES
Glycémie à jeun		
HBA1c		
UREE		
CREATININE		
CLAIRANCE		
IONOGRAMME SAGUIN		
TGO		
TGP		
FNS		

VI) Les signes électriques à l'ECC

RYTHME SINUSAL	
ACFA	
BBG	
BBD	
ONDES Q DE NECROSE	

<u>HVG</u>	
<u>HAG</u>	
<u>TROUBLES D'EXCITABILITE</u>	
<u>TROUBLES CONDUCTIFS</u>	
<u>SIGNES D'ISCHEMIE</u>	
<u>ECG NORMAL</u>	
<u>AUTRES</u>	

VII) Les signes échocardiographies

<u>SIGNES ECHO</u>	<u>AVANT</u>	<u>APRES</u>
<u>FEVG</u>		
<u>PRESSIONS DE REMPLISSAGE</u>		
<u>PAPS</u>		
<u>FONCTION VD</u>		
<u>CINETIQUE</u>		
<u>VALVULOPATHIE</u>		
<u>PERICARDE</u>		

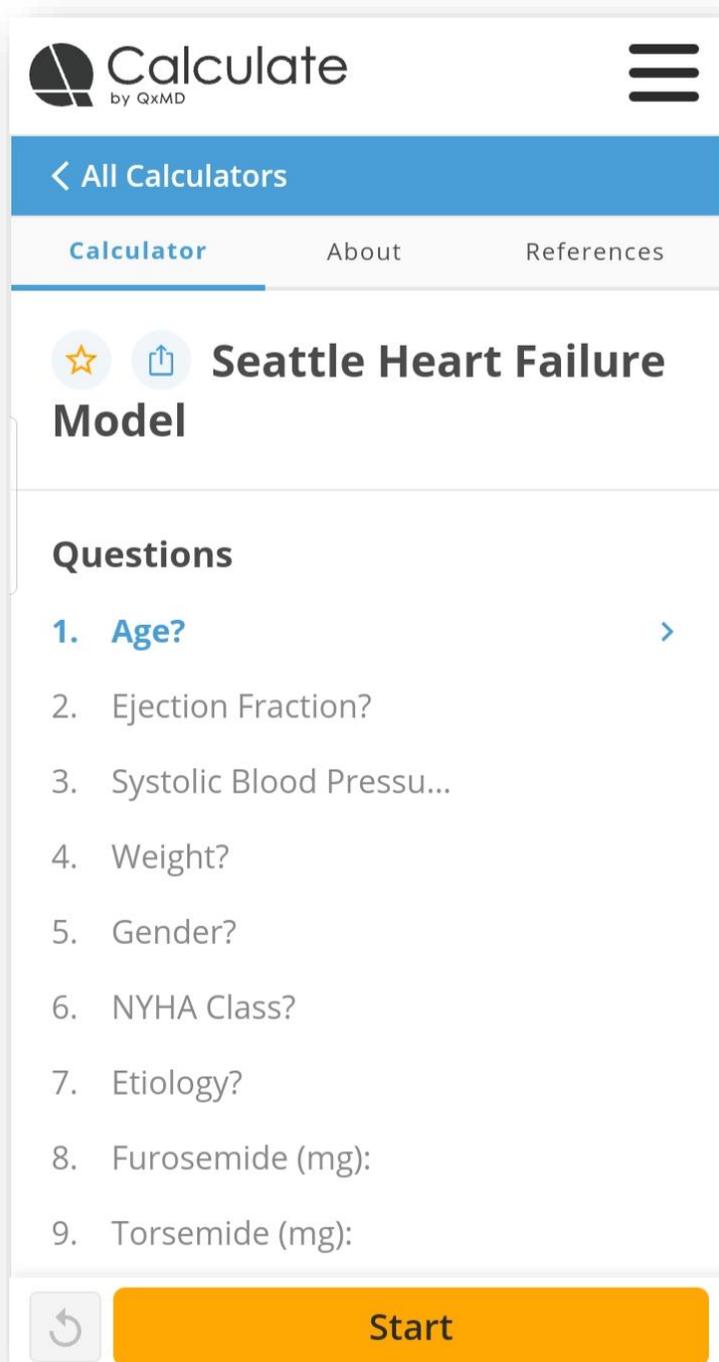
VIII) Traitement associé

<u>ASPIRINE</u>	
<u>CLOPIDOGREL</u>	
<u>ACENOUMAROL</u>	
<u>AOD/ RIVAROXABAN</u>	
<u>RAMIPRIL</u>	
<u>PERINDOPRIL</u>	
<u>ENALAPRIL</u>	
<u>ATORVASTATINE</u>	
<u>ROSUVASTATINE</u>	
<u>BISOPROLOL</u>	

<u>SPIRONOLACTONE</u>	
<u>FUROSEMIDE</u>	

Annexe II : Le site Calculate by QxMD par lequel nous avons estimé la survie de nos patients.

https://qxmd.com/calculate/calculator_203/seattle-heart-failure-model



Annexe III : Le site MDRDS – CKD-EPI – Cockcroft par lequel nous avons calculé le DFG.

<https://www.sfndt.org/professionnels/calculateurs/mdrds-ckd-epi-cockcroft>

MDRDS - CKD-EPI - Cockcroft

02/03/2022 Meulders Quentin Maladies

Les formules utilisant la cystatine C sont à privilégier si la masse musculaire est potentiellement éloignée de la moyenne des personnes de même âge et sexe. La formule mixte est plus précise que les formules utilisant la créatininémie seule ou la cystatine C sérique seule.

DFG Estimation du débit de filtration glomérulaire

Age : 50 ans

Créatinine : 100 (si décimales, utilisez des points au lieu de virgules)

-- Unité : $\mu\text{mol/l}$ mg/l

-- IDMS : non mesure standardisée

Sexe : homme femme

Ethnie : non africain africain-américain

MDRDS : ml/min/1,73 m² stade MRC

CKD-EPI : ml/min/1,73 m² stade MRC

Standardisation IDMS indispensable pour l'équation du CKD-EPI

Calculer Réinitialiser

Résumé :

L'initiation des iSGLT2 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque a marqué un tournant majeur dans le domaine de la cardiologie. Notre étude prospective longitudinale analytique, réalisée au niveau du service de cardiologie du CHU de Tlemcen, s'est concentrée sur l'évaluation de l'efficacité et de l'impact clinique, de l'initiation de la Dapagliflozine dans le traitement de cette cardiopathie.

Les résultats de notre étude étant très encourageants, ils ont démontré que pour cette population de 40 patients, dont l'âge moyen est de 62.13 ± 13.417 ans, avec une prédominance masculine (92.5%), l'amélioration de la fonction cardiaque était pertinente. Après 3 mois de traitement à la Dapagliflozine (10mg/j), nous avons remarqué une augmentation notable de 5.038% (de $31.75 \pm 8.153\%$ à $36.788 \pm 9.797\%$) de la FEVG, une amélioration des stades de la dyspnée « NYHA », de la pression de remplissage, et de la fonction VD, ainsi qu'une évolution favorable de la PAPS allant de 36.62 ± 17.701 mmHg à 29.88 ± 13.085 mmHg. Les critères d'évaluation secondaires consistent en une réduction de 4.25 mmHg de la PA systolique et diastolique, une amélioration de la régulation de la glycémie chez les patients traités par la Dapagliflozine, traduite par une diminution de la glycémie de -0.562 g/L, et une réduction de l'HbA1c de 0.36%.

En conclusion, nos résultats pourraient donc apporter un nouvel éclairage sur l'initiation des iSGLT2 dans le traitement de l'IC.

Mots clés :

Insuffisance cardiaque, iSGLT2, Dapagliflozine, Glycémie à jeun, HbA1c, Pression artérielle, FEVG, Pression de remplissage, Stades de la dyspnée « NYHA ».

Abstract:

The initiation of iSGLT2 in the treatment of heart failure marked a major turning point in the field of cardiology. Our prospective longitudinal analytical study, carried out in the cardiology department of Tlemcen University Hospital, focused on evaluating the efficacy and clinical impact of initiating Dapagliflozin in the treatment of this cardiopathy.

The results of our study were very encouraging, for this population of 40 patients, with a mean age of 62.13 ± 13.417 years and a male predominance (92.5%), they show relevant improvement of the cardiac function. After 3 months of treatment with Dapagliflozin (10mg/d), we noted a significant 5.038% increase (from $31.75 \pm 8.153\%$ to $36.788 \pm 9.797\%$) in LVEF, improvement in NYHA dyspnea stages, filling pressure and LV function, and a favorable change in PAPS from 36.62 ± 17.701 mmHg to 29.88 ± 13.085 mmHg. Secondary endpoints included a 4.25 mmHg reduction in systolic and diastolic BP, improved glycemic control in Dapagliflozin-treated patients, reflected by a -0.562 g/L reduction in blood glucose, and a 0.36% reduction in HbA1c.

In conclusion, our results could therefore shed new light on the initiation of iSGLT2 in the treatment of HF.

Key words:

Heart failure, ISGLT2, Dapagliflozin, Fasting Blood glucose, HbA1c, Blood pressure, LVEF, Filling pressure, NYHA Dyspnea stages.

ملخص:

لقد كان إدراج iSGLT2 في علاج مرض قصور القلب بمثابة نقطة تحول رئيسية في مجال أمراض القلب. ركزت دراستنا الطولية التحليلية المستقبلية، التي أجريت في قسم أمراض القلب والشرابيين للمستشفى الجامعي بتلمسان، على تقييم مدى فعالية داباجليفلوزين في علاج هذا المرض. لقد كانت نتائج دراستنا مشجعة للغاية، حيث أظهرت أنه بالنسبة لهذه الفئة المتكونة من 40 مريض، والتي يبلغ متوسط عمرها 62.13 ± 13.417 سنة، مع الأغلبية الساحقة لفئة الرجال (92.5%)، كان تحسن وظائف القلب لدى المرضى ملفتاً للانتباه. بعد 3 أشهر من بداية العلاج بالداباجليفلوزين (10 ملغ/يوم)، لاحظنا زيادة بنسبة 5.038% في FEVG (من $31.75 \pm 8.153\%$ إلى $36.788 \pm 9.797\%$)، فضلاً عن التحسن الملحوظ في مراحل ضيق التنفس «NYHA»، وظيفة البطين الأيسر، ضغط التعبئة، وتغيير إيجابي في PAPS من 36.62 ± 17.701 مم زئبقي إلى 29.88 ± 13.085 مم زئبقي.

فيما يخص معايير التقييم الثانوية، شهدت النتائج انخفاض ملحوظاً لمستوى ضغط الدم الانقباضي والانقباضي، قدر ب 4.25 مم زئبقي. إضافة إلى ذلك، لاحظنا تنظيمًا أكثر دقة بمستويات سكر الدم، لدى المرضى المعالجين بالداباجليفلوزين، وقد ترجم هذا التنظيم بانخفاض نسبة الجلوكوز في الدم، قدر ب 0.562 g/L مع تقليل HbA1c بنسبة 0.36%.

في الختام، يجدر بالذكر أننا تمكنا من خلال نتائج دراستنا، من تسليط الضوء على مدى أهمية إدراج الداباجليفلوزين في علاج مرض قصور القلب.

الكلمات المفتاحية:

قصور القلب، iSGLT2، داباجليفلوزين، FEVG، سكر الدم، الجلوكوز، ضغط الدم، HbA1c، ضغط التعبئة، NYHA، PAPS.