

Insuffisance cardiaque : quoi de neuf ?



→ **M. GALINIER**
Service de Cardiologie A,
CHU Rangueil, TOULOUSE.

L'année 2014 a vu se poursuivre les progrès dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, considérables pour sa forme à fraction d'éjection altérée mais plus lents dans sa forme à fraction d'éjection préservée.

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée : les progrès se poursuivent

1. LCZ696 : évolution ou révolution thérapeutique ?

Depuis plus d'un quart de siècle et les résultats positifs de l'énalapril au cours des essais CONSENSUS et SOLVD, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) constituent le socle du traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (ICFEA). En effet, les

antagonistes de l'angiotensine (ARA2) et les antagonistes de la rénine, les autres voies thérapeutiques bloquant le système rénine-angiotensine, n'ont pas démontré de bénéfice supérieur. Tous les progrès pharmacologiques provenaient de l'addition de traitement supplémentaire et non d'essais de substitution. Les résultats positifs de l'essai PARADIGM-HF, arrêté prématurément pour efficacité supérieure du LCZ696 par rapport aux IEC au cours d'une analyse intermédiaire sur le critère primaire de l'étude, associant mortalité cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque, devraient conduire à une profonde évolution du traitement de l'ICFEA [1].

Le LCZ696 est un nouvel agent thérapeutique possédant une double action : – d'une part, il comprend le sacubitril, un inhibiteur sélectif de la néprilysine, l'endopeptidase neutre, enzyme qui dégrade les peptides natriurétiques (ANP, BNP, CNP), permettant ainsi une augmentation des taux endogènes de ces hormones vasodilatatrices, natriurétiques, antifibrotiques, réduisant l'hypertrophie ventriculaire et qui de plus n'agit pas, à la différence de l'omapatrilat, sur l'aminopeptidase P ; – d'autre part, il renferme un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2, le valsartan, ce qui permet de diminuer le risque d'effets secondaires par rapport à l'omapatrilat qui agissait comme un IEC.

Ainsi, à la différence de l'omapatrilat, autre molécule hybride qui, dans l'essai OVERTURE, diminuait de manière non significative (–6 %) le nombre de décès par rapport à l'énalapril, mais dont le

développement avait été interrompu en raison du risque d'angioedème lié à l'inhibition de trois enzymes responsables de la dégradation de la bradykinine (l'enzyme de conversion, la néprilysine et l'aminopeptidase P), le LCZ qui n'agit que sur une de ces enzymes, la néprilysine, n'augmente pas le risque d'angioedème.

Pour être inclus dans l'étude PARADIGM-HF, le plus grand essai sur le plan numérique conduit dans l'ICFEA, les patients devaient être en stade II à IV de la NYHA malgré un traitement par IEC (ou ARA2) et bêtabloquants, présenter une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 35\%$ et un taux de BNP ≥ 100 pg/mL en cas d'hospitalisation pour décompensation dans les 12 mois précédents ou un BNP ≥ 150 pg/mL dans les autres cas, avec une PAS ≥ 95 mmHg, un DFG ≥ 30 mL/min et une kaliémie $< 5,4$ mmol/L. Le protocole comportait d'abord une période de traitement en simple aveugle par successivement $10 \text{ mg} \times 2/\text{j}$ d'énalapril pendant 15 jours, puis $100 \text{ mg} \times 2/\text{j}$ de LCZ696 pendant 1 à 2 semaines et $200 \text{ mg} \times 2/\text{j}$ de LCZ696 pendant 2 à 4 semaines pour s'assurer de la tolérance de ces deux produits, justifiée par la crainte, du fait des souvenir laissés par l'omapatrilat, des angioedèmes. À l'issue de cette période, où 1 138 patients (10,8 %) ont arrêté l'étude pour des effets secondaires dominés par la toux, l'hyperkaliémie, l'altération de la fonction rénale et l'hypotension – ces derniers étant plus fréquents sous énalapril que sous LCZ696, qui était cependant avantagé par l'ordre de passage – 8 442 patients ont été randomisés

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

pour être traités en double aveugle, soit par énalapril 10 mg \times 2/j, soit par LCZ696 200 mg \times 2/j. Les caractéristiques des patients sont proches de celles des patients présentant une ICFEA dans le monde réel, en dehors de l'âge plus jeune (64 ans en moyenne), d'une prédominance masculine (les femmes représentant seulement 21 % des patients) et de l'origine ethnique (avec uniquement 5 % de Noirs). 71 % des patients étaient en classe NYHA II et 24 % en classe III, avec une PAS en moyenne de 122 mmHg, une fréquence cardiaque de 72 bpm, une fraction d'éjection de 29,5 %, un BNP de 253 et un NT-proBNP de 1 610 pg/mL. 71 % des patients avaient une HTA, 34,5 % un diabète et 43 % un antécédent d'infarctus, leur traitement étant optimal : 80 % étant sous diurétiques, 93 % sous bêtabloquants et 55 % sous

antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM). À l'issue d'un suivi moyen de 27 mois, les doses moyennes de traitement étaient de 375 mg/j pour le LCZ696 et de 18,9 mg/j pour l'énalapril.

Les résultats sont sans appel (**fig.1 à 4**), le LCZ696 diminuant par rapport à l'énalapril de 20 % le critère primaire (RR: 0,80; IC 95 % : 0,73-0,87; $p = 0,0000002$) du fait d'une réduction de ces deux composants : 20 % pour les décès cardiovasculaires (RR: 0,80; IC 95 % : 0,71-0,89, $p < 0,001$) et 21 % pour la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (RR: 0,79; IC 95 % : 0,71-0,89; $p < 0,001$). Parmi les critères secondaires, le LCZ696 diminue de 16 % la mortalité totale (RR: 0,84; IC 95 % : 0,76-0,93; $p < 0,001$) et améliore le score de qualité de vie du

KCCQ, alors qu'il ne diminue ni l'incidence des nouveaux cas de fibrillation atriale ni le déclin de la fonction rénale. Quant à l'analyse en sous-groupes, elle démontre l'homogénéité de l'effet bénéfique du LCZ696 qui est cependant plus marquée en stade II qu'en stade III de la NYHA et qui est similaire, que les patients soient traités ou non par ARM. Malgré une diminution plus importante de 3,2 mmHg de la PAS sous LCZ696 par rapport à l'énalapril, le bénéfice ne peut être relié à cette modeste baisse de la post-charge comme le démontre une analyse multivariée tenant compte des différences tensionnelles entre les groupes. De plus, le LCZ696 est globalement bien toléré, seuls les hypotensions symptomatiques étant plus fréquentes (14 vs 9,2 % ; $p < 0,001$) bien que conduisant exceptionnellement à un arrêt du produit alors que la toux, une

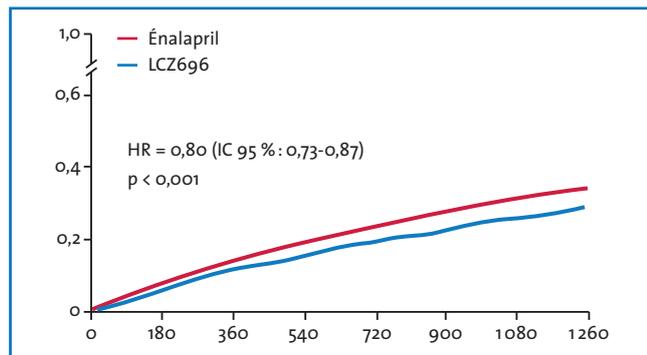


FIG. 1 : Essai PARADIGM-HF. Courbes de Kaplan-Meier pour le critère primaire, associant décès cardiovasculaires et premières hospitalisations pour insuffisance cardiaque, sous LCZ696 et énalapril.

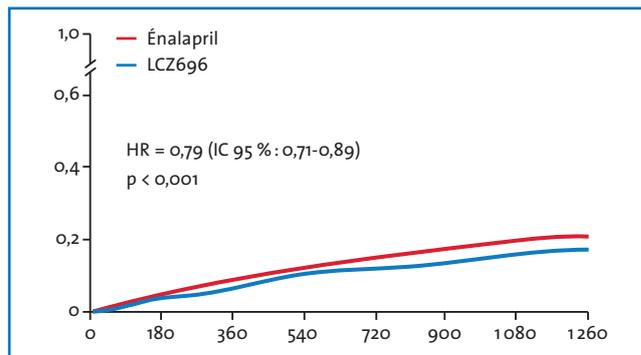


FIG. 2 : Essai PARADIGM-HF. Courbes de Kaplan-Meier pour les premières hospitalisations pour insuffisance cardiaque sous LCZ696 et énalapril.

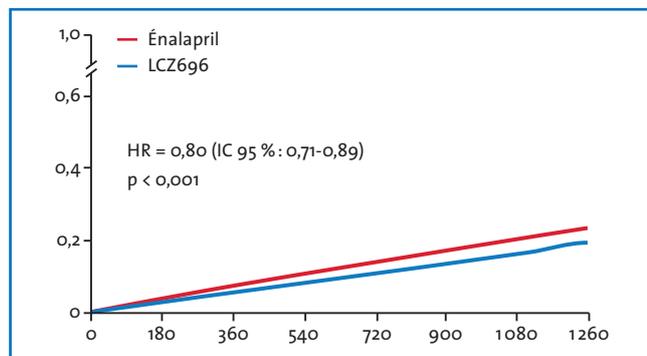


FIG. 3 : Essai PARADIGM-HF. Courbes de Kaplan-Meier pour les décès cardiovasculaires sous LCZ696 et énalapril.

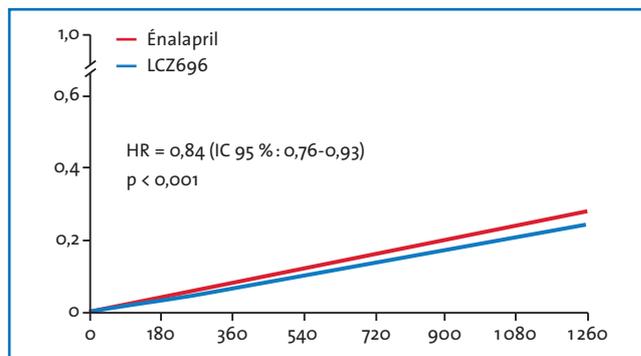


FIG. 4 : Essai PARADIGM-HF. Courbes de Kaplan-Meier pour les décès toutes causes (critère secondaire), sous LCZ696 et énalapril.

élévation du taux de créatinine $\geq 2,5$ g/L ou une hyperkaliémie ≥ 6 mmol/L se sont révélées significativement moins fréquentes sous LCZ696 que sous énalapril. Quant aux œdèmes, ils sont restés exceptionnels (0,2 vs 0,1 % ; $p = 0,19$), aucun ne compromettant la liberté des voies aériennes. Ainsi, moins de patients du groupe LCZ696 ont dû arrêter l'étude pour effet secondaire (10,7 vs 12,3 % ; $p = 0,03$) ou altération de la fonction rénale (0,7 vs 1,4 % ; $p = 0,002$) que dans le groupe énalapril, le LCZ696 se révélant mieux toléré que l'énalapril.

Ainsi, alors que voici plus de 10 ans l'omapatrilat avait échoué *versus* le même IEC à démontrer un bénéfice significatif et provoquait des effets secondaires graves sous forme d'œdèmes, notamment dans la population noire américaine, le LCZ696 s'est révélé plus efficace et mieux toléré que l'énalapril. En comparaison à l'IEC de référence à pleine dose qui diminue déjà de 18 % la mortalité, le LCZ696 a diminué de 20 % la mortalité cardiovasculaire dans une population particulièrement bien traitée puisque 93 % des patients étaient sous bêtabloquants et 55 % sous ARM.

Une réflexion doit maintenant débiter comportant les experts professionnels de santé, les patients et les économistes pour déterminer la place du LCZ696. Doit-il être un traitement de 3^e ligne, réservé aux patients demeurant symptomatiques sous l'association IEC (ou ARA2 en cas d'intolérance), bêtabloquants, ARM et diurétiques, présentant une fraction d'éjection ≤ 35 % et un BNP > 100 pg/mL, calquant les indications de manière factuelle sur le protocole de l'étude PARADIGM-HF, en remplacement alors des IEC ou des ARA2 ? Doit-il, au contraire, être prescrit en première intention, en alternative aux IEC, chez tout patient présentant une ICFEA ? Entre simple évolution du traitement et révolution thérapeutique,

les experts devront trancher. Le LCZ696 possédant un rapport bénéfice/risque nettement favorable, un rapport coût/efficacité qui, du fait de la prévention des hospitalisations itératives pour IC, premier poste de dépense au cours de cette maladie, devrait l'être également, il est probable qu'il s'impose dans l'avenir comme la nouvelle pierre angulaire du traitement de l'ICFEA. Cependant, il devra alors être donné à la pleine dose de $200 \text{ mg} \times 2/\text{j}$ qui seule assure un blocage optimal de la néprilysine, ce qui du fait de son effet hypotenseur, ne pourra pas être le cas chez tous les patients.

Dans la pratique quotidienne, s'il est utilisé en remplacement des IEC ou des ARA2, il sera débuté à $100 \text{ mg} \times 2/\text{j}$ le lendemain de la dernière prise du précédent bloqueur du SRA puis augmenté au bout d'une semaine à $200 \text{ mg} \times 2/\text{j}$ en l'absence d'hypotension. En revanche, s'il est donné en première intention, un schéma d'administration plus progressif devra être proposé avec un dosage à 50 mg. Quant à la surveillance des peptides natriurétiques sous ce traitement, elle devra reposer sur la mesure des taux de NT-proBNP et non de ceux du BNP qui sont élevés par la prise du produit, ne reflétant plus alors l'état hémodynamique du patient.

2. Les traitements modulateurs du système nerveux autonome ne résistent pas aux essais avec un bras contrôle sham !

Après les résultats négatifs de la dénervation rénale par radiofréquence qui a pour but de diminuer l'activation du système nerveux sympathique au cours du traitement de l'HTA réfractaire dans l'essai SIMPLICITY-2, les résultats neutres de la stimulation vagale (dont l'objectif est de majorer le tonus vagal) au cours de l'ICFEA dans l'essai NECTAR-HF soulignent les limites actuelles des traitements modulateurs du système nerveux autonome et l'importance dans l'avenir d'exiger

un groupe contrôle sham, seul moyen d'inhiber l'effet placebo.

Deux essais contradictoires, s'intéressant tous deux à la stimulation vagale, ont été rapportés à l'ESC 2014 explorant cette nouvelle voie thérapeutique qu'est devenue de la modulation non pharmacologique du système nerveux autonome dont le rôle physiologique et pronostique est majeur au cours de l'ICFEA.

>>> L'essai ANTHEM-HF est une étude pilote réalisée en Inde chez 60 patients en stades II/III de la NYHA, présentant une fraction d'éjection (FE) ≤ 40 %, un diamètre télédiastolique ≥ 50 mm et un QRS < 150 ms, ne présentant pas de trouble conducteur auriculoventriculaire, afin d'apprécier les effets d'une stimulation chronique intermittente du nerf vague droit ou gauche, le côté étant décidé par randomisation. Pour l'ensemble des patients, cette étude réalisée en ouvert, sans groupe contrôle sham, a retrouvé au bout de 6 mois une amélioration modeste mais significative de la FE, sans variation du volume télésystolique ventriculaire gauche ($-4,1$ mL) qui étaient les deux critères primaires d'efficacité. Parmi les critères secondaires, sont observés une diminution significative du volume télédiastolique ventriculaire gauche et une amélioration significative de la classification de la NYHA, d'un score de qualité de vie et de la variabilité sinusale sans variation des taux de NT-proBNP. Aucune différence n'a été retrouvée en fonction du côté, droit ou gauche, utilisé pour la stimulation vagale qui est à l'origine de nombreux effets secondaires, le plus souvent bénins : modification de la voix, toux, douleurs oropharyngées. Selon le rapporteur même de l'étude, l'essai étant non contrôlé et réalisé en ouvert, un effet placebo a pu participer aux modifications observées.

>>> L'essai NECTAR-HF est, à l'inverse, un essai contrôlé, randomisé, 2/1, comportant un groupe contrôle sham

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

(patients implantés mais dispositif non activé), réalisé chez 95 patients en stade II/III de la NYHA, non diabétiques, présentant une FEVG $\leq 35\%$, un diamètre télédiastolique ≥ 55 mm, en rythme sinusal, traités de manière optimale, afin d'apprécier également les effets d'une stimulation vagale droite. Après 6 mois de suivi des 59 patients stimulés et des 22 contrôles, aucune différence significative du volume télésystolique VG (le critère primaire), du volume télédiastolique VG, de la FE, du NT-proBNP et du pic de VO_2 n'a été retrouvée. En sus des infections survenant chez 7,4 % des patients, les effets secondaires de la stimulation sont dominés par une stimulation laryngopharyngée ressentie par la majorité des patients qui est probablement à l'origine d'un effet placebo expliquant, selon le rapporteur de l'étude, une amélioration des symptômes, de la classe de la NYHA et de la qualité de vie malgré l'absence de bénéfice sur les critères échocardiographiques qui, eux, étaient mesurés en aveugle.

Ainsi, malgré des données précliniques initiales favorables suggérant un effet anti-remodelage et les résultats des essais réalisés en ouvert, les traitements modulateurs du système nerveux autonomes ne résistent pas aux essais comportant un bras contrôle sham. Bien qu'il reste possible que ces études négatives soient liées à des problèmes techniques comme les modalités de la stimulation vagale, l'avenir de cette nouvelle voie thérapeutique apparaît compromis.

3. Les bénéfices de la correction de la carence martiale au cours de l'insuffisance cardiaque confirmée

L'étude CONFIRM-HF [2] a été réalisée chez 304 patients présentant une ICFEA et une carence martiale, définie par une ferritinémie < 100 mg/mL ou comprise entre 100 et 300 mg/mL mais avec un coefficient de saturation

de la transferrine $< 20\%$. Les patients recevaient, de manière randomisée et en double aveugle, soit du placebo soit du fer carboxymaltose à raison initialement de deux perfusions à 1 semaine d'intervalle de 500 à 1000 mg, phase de correction, suivie si nécessaire d'une phase d'entretien comportant des perfusions de 500 mg en cas de persistance d'une carence martiale. L'analyse des résultats retrouve à la 24^e semaine du suivi une amélioration de 31 ± 11 m ($p = 0,002$) de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes qui était le critère primaire de jugement dans le groupe traité *versus* le groupe placebo, bénéfice s'amplifiant avec le temps, puisque plus marqué à la fin de l'étude à la 52^e semaine, et associé à une amélioration de la classification de la NYHA, des scores de fatigue et de qualité de vie. Parmi les critères secondaires, on note une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, apparaissant rapidement et s'accroissant avec le temps, dont la fréquence varie de 19,4 % dans le groupe placebo à 7,6 % dans le groupe traité (RR: 0,39; IC 95 % : 0,19-0,82; $p = 0,009$), ainsi que des hospitalisations toutes causes dont l'incidence varie de 26,3 % dans le groupe placebo à 16,6 % dans le groupe traité (RR: 0,63; IC 95 % : 0,37-1,0 %; $p = 0,097$), sans variation significative de la mortalité qui est de 9,9 % dans le groupe placebo et 8,9 % dans le groupe traité.

L'analyse en sous-groupes démontre l'homogénéité des résultats mais avec une efficacité supérieure chez les diabétiques et les insuffisants rénaux. Quant aux effets secondaires, ils sont identiques dans les deux groupes.

Ainsi, la correction par voie intraveineuse de la carence martiale améliore le statut fonctionnel, les symptômes, la qualité de vie et la performance à l'effort des patients atteints d'ICFEA et pourrait diminuer le risque d'hospitalisation pour décompensation cardiaque.

Cette étude confirmant les résultats de FAIR-HF ouvre la voie à un essai de morbi-mortalité.

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : de lents progrès

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP), qui est à l'origine de près de 50 % des hospitalisations pour décompensation cardiaque et dont l'incidence ne cesse de croître avec le vieillissement de nos populations, pose encore de nombreux problèmes nosologiques, physiopathologiques, diagnostiques et surtout thérapeutiques. En effet, l'année 2014 aura été marquée par la publication de l'étude TOPCAT (*Treatment Of Preserved Cardiac function heart failure with Aldosterone Antagonist Trial*) qui est le 4^e essai négatif des médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone dans l'ICFEP [3]. Néanmoins, les progrès concernant la physiopathologie de ce syndrome complexe se poursuivent grâce notamment au registre KAREN (étude KArolinska RENnes) [4].

1. Progrès nosologiques

Les critères d'inclusion du registre KAREN, basés en partie sur l'utilisation des taux des peptides natriurétiques qui ne devaient pas être bas (BNP > 100 ng/L ou NT-proBNP > 300 ng/L), et l'analyse en sous-groupes de l'essai TOPCAT où un bénéfice de la spironolactone n'était retrouvé que dans le sous-groupe de patients inclus en tenant compte des valeurs des peptides natriurétiques (BNP ≥ 100 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 360 pg/mL), démontrent que ce critère doit être ajouté aux quatre conditions édictées par les dernières recommandations de l'ESC en 2012.

Ainsi, dans l'avenir, en sus de l'existence de symptômes et de signes

cliniques typiques d'insuffisance cardiaque, d'une fraction d'éjection $\geq 50\%$ et d'un ventricule gauche non dilaté, de l'existence d'une hypertrophie ventriculaire gauche et/ou d'une dilatation de l'oreillette gauche ($> 34 \text{ mL/m}^2$) et/ou de la présence de signes échographiques de dysfonction diastolique (onde $e' < 9 \text{ cm/s}$ et/ou $E/e' > 15$), il faudra exiger pour porter le diagnostic d'ICFEP des taux de peptides natriurétiques de type B $\geq 100 \text{ pg/mL}$ pour le BNP ou 300 pg/mL pour le NT-proBNP. Cela permettra d'éliminer des futures études les patients hospitalisés pour dyspnée aiguë qui ont une fraction d'éjection conservée mais dont la dyspnée est d'origine bronchopulmonaire ainsi que les patients présentant une hypertrophie ventriculaire gauche mais qui ne sont pas insuffisants cardiaques.

2. Progrès physiopathologiques

Le registre KAREN, conduit en partie à Rennes dont l'équipe est à l'origine du développement de la stimulation multisite au cours de l'ICFEA, a inclus 539 patients atteints d'ICEFP et a révélé qu'un asynchronisme électrique – soit auriculoventriculaire, soit interventriculaire – ne jouait pas un rôle déterminant dans la physiopathologie de cette pathologie. En effet, un espace PR $> 200 \text{ ms}$ n'est retrouvé que chez 11 % des patients et un bloc de branche gauche uniquement chez 3,5 % [4]. En revanche, une altération de la composante longitudinale de la fonction systolique ventriculaire gauche est fréquemment associée à l'ICFEP, un *strain* longitudinal global du ventricule gauche $< -16\%$ étaient retrouvés chez 67 % des patients.

Quant aux critères échocardiographiques exigés par l'ESC, ils sont retrouvés chez 39 % pour l'hypertrophie ventriculaire gauche, 85 % pour une onde $e' < 11 \text{ cm/s}$ et 28 % pour un rapport $E/e' > 15$, alors que ces données échocardiographiques étaient

enregistrées 4 à 8 semaines après une hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë. De plus, une altération de la composante longitudinale de la fonction systolique ventriculaire droite, marquée par un TAPS ou un *strain* longitudinal global du ventricule droit altérés, n'est pas rare chez les patients présentant une ICFEP. L'étude de la valeur pronostique des modifications structurelles et fonctionnelles échocardiographiques au cours de l'étude TOPCAT [5] démontre la valeur de 3 paramètres : l'épaisseur pariétale et la masse ventriculaire gauche ainsi que le rapport E/e' , l'association d'une masse augmentée et d'une diminution du rapport E/e' ayant un important impact pronostique, ce qui pourrait permettre pour les futures études une sélection plus précise des patients à haut risque.

L'importance de la cardiopathie amyloïde dans la genèse de l'ICFEP a été démontrée par une étude autopsique de 103 patients porteurs en *pre-mortem* de ce syndrome et ne présentant pas de signes cliniques d'amylose comparés à 131 sujets contrôlés [6]. La présence d'importants dépôts d'amylose à la transthyrétine dans le tissu interstitiel myocardique a ainsi été retrouvée chez 5 % des patients atteints d'ICFEP (80 % d'hommes), alors que des dépôts interstitiels plus modérés ou siègeant dans les parois vasculaires coronariennes ont été mis en évidence chez 12 % des sujets présentant une ICFEP, fréquence beaucoup plus élevée que celle rapportée dans le groupe témoin (RR : 3,8 ; IC 95 % : 1,5-11,3 ; $p = 0,03$). Cette présence de dépôts amyloïdes, associés à l'âge lors du décès et au sexe masculin, justement appelé autrefois amylose sénile, correspond aux dépôts de molécules de transthyrétine non mutée, dite sauvage. Les moyens actuels de diagnostic de ces dépôts, résonance magnéto-nucléaire et scintigraphie aux diphosphonates qui fixe préférentiellement ce type d'amylose, devraient permettre d'en apprécier la

réelle fréquence au cours de l'ICFEP, des traitements spécifiques étant en cours d'investigation (Tafamidis).

3. Progrès thérapeutiques

Une analyse approfondie de l'étude TOPCAT laisse entrevoir un bénéfice possible de la spironolactone dans l'ICFEP, bien qu'aucune conclusion ne soit possible en l'absence de bénéfice démontré sur le critère primaire (décès cardiovasculaires, arrêt cardiaque ressuscité, hospitalisation pour insuffisance cardiaque). En effet, une analyse *post hoc* démontre l'impact majeur sur les résultats de la région d'inclusion, aucun bénéfice n'étant retrouvé pour les 1 678 patients inclus en Russie ou en Géorgie, chez qui le nombre d'événements du critère primaire était extraordinairement bas (9,3 % sous spironolactone vs 8,4 % dans le groupe placebo après 3,3 ans de suivi), alors qu'une diminution du critère primaire était retrouvée chez les 1 767 patients inclus sur le continent américain où les taux d'événements étaient plus proches de ceux retrouvés dans les registres consacrés à l'ICFEP (27,3 % sous spironolactone et 31,8 % sous placebo). Peu de patients en Russie et en Géorgie ayant été inclus en tenant compte des valeurs des peptides natriurétiques, il est possible qu'au cours de l'hospitalisation l'épisode dyspnéique aigu n'était pas secondaire à une ICFEP.

De plus, le critère secondaire (hospitalisation pour insuffisance cardiaque) est significativement diminué pour l'ensemble des patients inclus dans l'étude et retrouvé chez 12 % des patients sous spironolactone et 14,2 % des sujets sous placebo, soit une réduction de 17 % (RR : 0,83 ; IC 95 % : 0,69-0,99 ; $p = 0,04$). Ainsi, associés aux diurétiques de l'anse nécessaires au contrôle de la congestion, les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes sont probablement utiles dans l'ICFEP et participe-

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

ront au contrôle tensionnel des 78 % hypertendus, à côté des inhibiteurs du système rénine-angiotensine, à condition que la fonction rénale l'autorise ($\text{DFG} \geq 30 \text{ mL/min}$) et sous surveillance stricte de la kaliémie, comme au cours du traitement de l'ICFEA, une augmentation significative des hyperkaliémies ayant été reportée dans TOPCAT.

Ainsi, grâce à l'utilisation d'un cadre nosologique précis incluant dans le diagnostic les peptides natriurétiques, d'une meilleure compréhension des processus physiopathologiques en cours, aboutissant à un démantèlement étiologique de ce syndrome complexe en séparant notamment les cardiopathies hypertensives et les cardiomyopathies restrictives amyloïdes, on devrait dans les années à venir aboutir à un traitement plus efficace de l'ICFEP où

les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes auront probablement leur place. Les essais en cours, PARAGON avec le LCZ696 – une molécule hybride inhibant à la fois la néprilysine et antagonisant les récepteurs AT1 de l'angiotensine 2 –, et SOCRATES avec le vericiguat – un stimulateur de la guanylate cyclase qui augmente la biodisponibilité du NO – nous éclaireront sur la pertinence de ces nouvelles voies thérapeutiques.

Bibliographie

1. McMURRAY JJV, PACKER M, AKSHAY S *et al.* Angiotensin-Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*, 2014;10:1056/NEJMoa1409077.
2. PONIKOWSKI P, VAN VELDHUISEN DJ, COMIN-COLET J *et al.* Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*, 2014;10:1093/eurheartj/ehu385.
3. PITT B, PFEFFER MA, ASSMANN SF *et al.* Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2014;370:1383-1392.
4. DONAL E, LUND LH, OGER E *et al.* Baseline characteristics of patients with heart failure and preserved ejection fraction included in the Karolinska Rennes (KaRen) study. *Arch Cardiovasc Disease*, 2014;107:112-121.
5. SHAH AM, SHAH SJ, ANAND IS *et al.* Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from echocardiographic study of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial. *Circ Heart Fail*, 2014;7:104-115.
6. MOHAMMED SF, MIRZOYEV SA, EDWARDS WD *et al.* Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 2:113-122.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.