

L'année cardiologique

Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ?



**M. GALINIER^{1,2,3}, R. ITIER^{1,3},
P. FOURNIER¹, E. CARIOU¹, C. DELMAS¹,
C. BIENDEL-PICQUET¹, O. LAIREZ^{1,3,4},
J. RONCALLI^{1,3}**

¹ Fédération des Services de Cardiologie, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

² UMR UT3 CNRS 5288 Evolutionary Medicine, Obesity and heart failure: molecular and clinical investigations. INI-CRCT F-CRIN, GREAT Networks.

³ Université Paul Sabatier-Toulouse III; Faculté de Médecine, TOULOUSE.

⁴ Service de Médecine nucléaire, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

L'incidence de l'insuffisance cardiaque (IC) ne cesse de croître, au moins 15 millions d'Européens et environ 1 500 000 de Français étant atteints par cette pathologie qui reste la principale cause d'hospitalisations pour les personnes âgées de plus de 65 ans et la première cause d'hospitalisations non prévues, une augmentation de 50 % des hospitalisations pour IC étant prévisible au cours des 25 prochaines années, mettant en danger la viabilité des systèmes de soins. La répartition des patients n'est pas uniforme au sein des territoires, la prévalence de l'IC augmentant avec la diminution du degré d'urbanisation. Ainsi, en Allemagne, le risque de présenter une IC est majoré de 40 % dans les zones rurales à basse densité de population en comparaison aux zones urbaines, posant le problème de l'accès aux soins de ces patients.

Parcours de soins

La prise en charge de l'IC reste fragmentée, favorisant un traitement non optimal source de fréquentes réhospitalisations. Ainsi, une amélioration du parcours de soins est nécessaire à trois niveaux :

>>> La première étape consiste à accélérer le diagnostic des phases congestives. En effet, l'étude IC-PS2 pour "Premiers Symptômes et Parcours de Soins", réalisée chez 1 000 patients insuffisants cardiaques ayant été hospitalisés dans l'année pour décompensation, si elle confirme que l'essoufflement et les œdèmes constituent les symptômes les plus fréquents (décrits respectivement par 64 et 26 % des sujets) démontre qu'ils

sont négligés, souvent confondus avec des signes de vieillissement ou d'une pathologie respiratoire, plus de 80 % des patients reconnaissant avoir eu des symptômes plusieurs jours avant l'hospitalisation – voire pour 31 % d'entre eux plusieurs mois avant – mais uniquement 37 % des patients ayant consulté leur médecin généraliste le mois précédant l'hospitalisation. Or, une reconnaissance plus précoce de cette phase congestive méconnue, annonciatrice de décompensation, permettrait un traitement plus précoce et donc plus efficace, et éviterait ainsi des hospitalisations.

>>> La deuxième étape consiste à améliorer les relations ville-hôpital de manière bidirectionnelle. En effet, l'étude IC-PS2 révèle que seulement 20 et 18 % des patients hospitalisés pour décompensation cardiaque viennent consulter aux urgences hospitalières adressés respectivement par leur médecin généraliste ou leur cardiologue, 36 % des patients étant amenés par le SMUR ou les pompiers. Ainsi, 43 % des patients sont pris en charge dans les services d'urgences de porte, participant à leur encombrement alors qu'un grand nombre d'entre eux pourraient être accueillis directement au sein de structures cardiologiques appropriées, optimisant ainsi leur prise en charge diagnostique et thérapeutique. À l'autre extrémité de la chaîne de soins, une amélioration des conditions de sortie de l'hôpital et du suivi précoce s'impose. En effet, alors que l'implication d'un spécialiste est primordiale dans le suivi, en France seuls 30 % des patients se rendent chez un cardiologue dans le mois qui suit leur sortie de l'hôpital et la majorité ne bénéficie

pas d'un suivi régulier dans le cadre de programmes dédiés, multidisciplinaires et coordonnés, incluant une éducation thérapeutique, et ce malgré une recommandation de classe I et de niveau A. Or, les 3 mois suivant une première hospitalisation pour IC constituent une phase de vulnérabilité et aux États-Unis, malgré une augmentation des pénalités, respectivement 20 et 50 % des patients sont réhospitalisés au cours du premier et des 6 premiers mois suivant une hospitalisation pour décompensation. Il faut donc développer les consultations spécialisées post-hospitalisation.

>>> La troisième étape consiste à améliorer le suivi au long cours en favorisant l'autonomisation du patient et en planifiant ses soins. Le rôle dédié aux paramédicaux, au premier rang desquels les infirmiers, pourrait devenir prépondérant, comme cela est déjà le cas au Canada où des infirmières "praticiennes", ayant suivi une formation supplémentaire de 2 ans (équivalent de nos futures infirmières de pratique avancée) suivent les patients en consul-

tation, les interrogent, les examinent et peuvent prescrire les traitements dans leur domaine de compétence, en suivant des protocoles préétablis, travaillant en collaboration avec des infirmières “cliniciennes” ayant en charge l’éducation thérapeutique des patients, leur suivi téléphonique et leur interaction avec les laboratoires ainsi que la télésurveillance (ce qui correspond en France aux infirmiers ayant suivi une formation spécialisée en insuffisance cardiaque et à l’éducation thérapeutique). Une de leur mission sera d’adapter la posologie des diurétiques de l’anse à l’évolution des symptômes et du poids transmis par télésurveillance. Une autre, fondamentale, sera d’optimiser la posologie des traitements de fond de l’IC à fraction d’éjection réduite (ICFER) qui obéit à de solides recommandations, fixant les doses cibles à atteindre et les modalités d’incrémentations des posologies. En effet, les registres les plus récents confirment que seulement une minorité de ces patients reçoit à l’état de base la dose cible des médicaments anti-neuro-hormonaux, soit 11 % pour les IEC/ARA2, 2 % pour les ARNI, 20 % pour les bêta-bloquants et 25 % pour les ARM, sans majoration significative au cours d’un suivi de 12 mois [1].

Ainsi, ces deux dernières décades, aucun progrès n’a été fait dans la proportion de patients traités aux posologies recommandées [2]. Si pour certains patients l’utilisation de faibles doses est liée à l’âge ou à la sévérité de la maladie, traduite par un stade NYHA plus avancé, une fraction d’éjection plus basse, une insuffisance rénale, pour d’autres il s’agit d’une simple inertie thérapeutique qu’il faut savoir combattre. Au cours de cette phase de suivi qui s’inscrit dans la durée, une participation active du patient ou des aidants est impérative, rendue possible grâce à l’éducation thérapeutique, s’inscrivant dans une approche holistique s’intéressant aux comorbidités et aux problèmes psychologiques, incluant si nécessaire une réadaptation spécialisée. La télésurveillance du poids et des

symptômes associée à un suivi téléphonique structuré comportant un accompagnement thérapeutique met le patient au centre de sa prise en charge, majorant son observance tant au régime qu’au traitement. Dans l’avenir, elle pourrait s’enrichir de nombreuses technologies améliorant soit le suivi du syndrome congestif, soit l’adhérence au télésuivi, comme le suivi des paramètres cardiovasculaires par des capteurs inclus dans le siège des toilettes. Cette amélioration du parcours de soins devrait permettre une réduction de 30 % du nombre de réhospitalisations.

■ Physiopathologie

La définition des trois types d’IC, établie en 2016 lors des dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie, en fonction de la fraction d’éjection (FE) du ventricule gauche (VG), réduite ($\leq 40\%$), intermédiaire (41-49 %) et préservée ($\geq 50\%$), bien que factuelle, est remise en question [3], non seulement en raison du caractère arbitraire de ces seuils, de la variabilité de la mesure de ce paramètre, mais également de l’évaluation bidirectionnelle possible de la valeur de la FE avec l’évolution de la maladie [4], certains patients avec FE initialement préservée pouvant voir cette valeur diminuer avec l’âge, notamment en présence d’une maladie coronarienne, alors que des patients avec FE initialement réduite peuvent voir s’améliorer, voire se normaliser ce paramètre sous l’effet du traitement, sans pour autant que leur pathologie myocardique soit guérie. Ce remodelage inverse, défini par l’ensemble des changements moléculaires, cellulaires et tissulaires qui aboutissent à une réduction des volumes ventriculaires et à une amélioration de la FEVG, serait retrouvé dans 40 % des cas de cardiomyopathies non ischémiques, traitées médicalement. Bien que l’analyse histologique des tissus des patients explantés d’assistance circulatoire de longue durée après récupération ait confirmé que ce remodelage

inverse ne signifie pas réversion complète et disparition des processus physiopathologiques mis en place lors du remodelage initial, celui-ci est associé à une amélioration du pronostic à long terme, qu’il soit obtenu par une intervention médicamenteuse, électrique ou mécanique, comme l’a confirmé une étude de cohorte de patients traités par MitraClip [5].

Néanmoins, l’obtention de ce remodelage inverse ne signifie pas guérison de la maladie comme le rappellent les résultats de l’étude TRED-HF [6]. Cette dernière montre que lorsqu’on interrompt le traitement pharmacologique chez des patients asymptomatiques ayant eu un remodelage inverse important grâce au traitement médicamenteux, la FE initialement basse s’étant normalisée ($\geq 50\%$), et présentant un taux de NT-proBNP bas (< 250 pg/mL), on observe en quelques mois une majoration des volumes ventriculaires gauches et une dégradation de la FE de plus de 10 % chez 44 % des sujets, associées à une augmentation des taux de NT-proBNP par rapport aux patients poursuivant leur traitement.

Ainsi, certaines sociétés savantes, comme celles d’Australie et de Nouvelle-Zélande, ne reconnaissent pas la forme à FE intermédiaire comme une entité distincte. L’étude de la déformation myocardique ayant démontré que les dysfonctions ventriculaires gauches systoliques ou diastoliques sont rarement isolées, mais le plus souvent associées, avec un même retentissement d’aval sur la fonction auriculaire gauche [3], et le *strain* longitudinal global ayant une valeur pronostique supérieure à la FE quel que soit le mécanisme en cause, on s’oriente plus vers une classification étiologique et physiopathologique. Celle-ci inclurait outre les paramètres précédents, le statut myocardique, apprécié par l’IRM (la présence d’une fibrose étant associée à une augmentation du risque de décès ou d’hospitalisation que la FE soit réduite ou préservée) et certains biomarqueurs de souffrance

L'année cardiologique

(l'élévation de la troponine ultrasensible qui est retrouvée également dans les formes à FE préservée, ayant la même valeur pronostique du risque de développer une ICFer ou préservée au sein d'une population à risque [7]) ou de remodelage myocardique (sST2), la dysfonction endothéliale, les comorbidités, l'activation des systèmes neuro-hormonaux (la micro-neurographie retrouvant une hyperactivité du système nerveux sympathique que la FE soit réduite, intermédiaire ou préservée), les anomalies électriques (le risque de mort subite étant à l'origine de 20 à 30 % des décès au cours des formes à FE préservée), aboutissant à de nombreuses présentations phénotypiques et à une approche plus personnalisée qui devrait conduire à des études d'intervention sur des populations de patients plus petites mais homogènes comme c'est par exemple le cas en oncologie.

Les conséquences cardiaques de l'obésité illustrent bien ces difficultés de classification de l'IC en se basant sur la seule FE, pouvant être à l'origine de 4 phénotypes, à FE réduite, intermédiaire, préservée et d'IC à haut débit, du fait de l'activation de l'axe leptine-aldostérone-néprilysine [8]. Ainsi, la mise en commun de 4 grandes cohortes nord-américaines, incluant 22 681 participants d'âge moyen 60 ans (dont 53 % de femmes), suivis en moyenne 12 ans, démontre que, pour chaque majoration d'une déviation standard de l'index de masse corporelle, le risque relatif de développer une IC est majoré de 34 % pour sa forme à FE préservée et de 18 % pour sa forme à FE réduite. Ce différentiel d'association entre l'IMC et la survenue d'une forme préservée *versus* une forme réduite est plus marqué chez les femmes que chez les hommes [9]. De plus, cette étude souligne les interactions entre les processus physiopathologiques, l'obésité s'accompagnant d'hypertension artérielle, de diabète et de dyslipidémie, sources possibles de maladie coronarienne. L'étude ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*) confirme

cependant le rôle direct de l'obésité dans la genèse de l'IC, en particulier à FE préservée [10]. En effet, après ajustement sur l'âge, le sexe, la pression artérielle, le diabète, la présence d'une maladie coronarienne, le pourcentage de masse adipeuse est corrélé à la rigidité ventriculaire gauche et à la rigidité artérielle, ce qui est à l'origine d'une plus grande sensibilité de la pression artérielle aux variations volumétriques, facteur prédisposant à la survenue d'une IC à FE préservée (ICFEp).

Explorations

L'IRM cardiaque est devenue la technique de référence non seulement pour l'étude des fonctions ventriculaires gauche et droite et l'exploration des cardiopathies ischémiques mais également pour la caractérisation des cardiomyopathies. En effet, de nouvelles séquences sont disponibles pour la caractérisation tissulaire, les paramètres de cartographie permettant la visualisation des changements quantitatifs du myocarde basée sur des modifications des paramètres du myocarde T1, T2, T2* et ECV (fraction de volume extracellulaire). Ces changements incluent des anomalies spécifiques de pathologies cardiaques liées à des perturbations intracellulaires du cardiomyocyte (comme la surcharge en fer dans l'hémochromatose ou en glycosphingolipide dans la maladie de Fabry), des troubles extracellulaires dans l'interstitium myocardique (comme l'accumulation de collagène dans la fibrose ou de protéines amyloïdes dans l'amylose), ou liées à l'œdème du myocarde qu'il soit intra- ou extracellulaire, permettant une visualisation et une quantification du processus pathologique indépendamment du caractère focal ou diffus de l'atteinte myocardique.

Le dosage du sST2 (qui est le récepteur soluble de ST2) agissant comme un leurre en diminuant l'action bénéfique de l'IL33 quand elle se fixe sur ce récepteur, étant ainsi un marqueur de remodelage et de la fibrose myocar-

dique, pourrait venir compléter celui des peptides natriurétiques qui renseignent sur l'hémodynamique intracardiaque. Par rapport à ces derniers, sa variabilité est faible et sa dépendance à la fonction rénale peu marquée. Ainsi, en sus de sa valeur pronostique, il pourrait permettre de stratifier les patients les plus à risque de réhospitalisation précoce à l'issue d'une décompensation (définis par une diminution relative entre les taux d'entrée et de sortie inférieure à 20 %) et aider à guider la prise en charge thérapeutique, notamment la titration médicamenteuse, en étant un témoin dynamique du remodelage inverse, avec un seuil de 37 pg/mL. L'étude de la cinétique du sST2 – qui ne suit pas celle du NT-proBNP, ces deux biomarqueurs reflétant des processus physiopathologiques différents – pourrait donc permettre la mise en évidence de patients à risque pour lesquels ces taux ne diminuent pas.

Comorbidités et insuffisance cardiaque

>>> **L'insuffisance rénale** est une complication très fréquente de l'IC, aiguë ou chronique, correspondant aux syndromes cardio-rénaux de type 1 et 2, sa prévalence étant respectivement de 63 et 88 %. Elle peut se compliquer d'une hyperkaliémie qui génère un double danger : l'un, direct, lié à ses propriétés arythmogènes faisant courir un risque de mort subite, et l'autre, indirect, conduisant par une non-utilisation des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) à une perte de chance thérapeutique. Son caractère souvent dissocié du degré d'altération de la fonction rénale a conduit au développement de nouvelles résines utilisables en traitement chronique, permettant, grâce à la correction au long cours de la kaliémie, le maintien des traitements bloquant le SRAA.

Le patiomer, une résine échangeuse d'ions à base de calcium, a été testé chez

l'insuffisant cardiaque au cours de l'essai PEARL-HF [11] où il s'est révélé efficace et bien toléré, n'induisant pas d'hypokaliémie puisque la cause de l'élévation du potassium, le traitement par inhibiteur du SRAA était maintenu grâce à sa prescription. Commercialisé depuis 2 ans aux États-Unis, il n'a pas entraîné d'effets indésirables graves. Aucune donnée de morbi-mortalité n'est disponible, mais au cours de l'IC, la normalisation de la kaliémie a été associée à une amélioration du pronostic [12]. Le ZS-9 est une résine échangeuse d'ions à base de zirconium qui contient du sodium et semble donc moins adaptée au traitement des patients insuffisants cardiaques.

Les relations entre kaliémie et pronostic au cours de l'IC sont cependant complexes du fait de l'existence d'une courbe en U reliant le taux de potassium plasmatique et la mortalité. Ainsi, dans une série de 2 164 patients hospitalisés pour IC aiguë suivis 2,8 ans, la mortalité est plus élevée pour une kaliémie < 3,5 ou > 5,5 mmol/L [12]. Par rapport aux patients ayant une kaliémie normale, le risque de décès est multiplié par 1,55 pour une kaliémie > 5,5 mmol/L et par 2,35 pour une kaliémie < 3,5 mmol/L, alors qu'une normalisation de la kaliémie est associée de manière indépendante à une diminution du risque de décès.

>>> Le diabète est une des principales comorbidités de l'IC, quelle que soit la valeur de la FE, sa prévalence, qui varie de 21 à 45 % des patients au cours des essais thérapeutiques, devrait continuer à augmenter du fait de l'épidémie d'obésité et d'insulinorésistance. Une atteinte myocardique directe liée au diabète, dont la physiopathologie complexe associe des phénomènes de glucotoxicité, de lipotoxicité et de dysfonction mitochondriale, va aggraver la cardiopathie sous-jacente en participant à l'altération des fonctions systoliques et diastoliques, assombrissant le pronostic. Le registre GWTHG-HF – qui a inclus aux États-Unis 86 659 insuffi-

sants cardiaques de plus de 65 ans classés en fonction de la valeur de leur FE et les a suivis 36 mois après la sortie de l'hospitalisation initiale – a comparé la mortalité à 3 ans des sujets diabétiques et non diabétiques : 62,7 vs 59 % pour les patients à FE altérée, 62 vs 61 % pour ceux à FE intermédiaire et 56,6 vs 61 % pour ceux à FE préservée [13].

Ainsi, dans ce registre récent où la prévalence du diabète est très élevée, celui-ci ne majore la mortalité que chez les insuffisants cardiaques dont la FE est altérée. Chez les patients diabétiques, l'existence d'une IC va modifier la cible d'hémoglobine glyquée à atteindre, située entre 7 et 8 %, du fait du risque de mort subite par trouble du rythme généré par les hypoglycémies sévères, qui stimulent le système sympathique, diminuant la variabilité sinusale et allongeant l'intervalle QT. L'existence d'une IC va également influencer le choix des médicaments hypoglycémisants, les effets des différentes classes d'hypoglycémisants sur le risque d'apparition ou d'aggravation d'une IC étant très hétérogènes. Certains ont des effets négatifs comme les glitazones, qui majorent le risque de décompensation en favorisant une rétention hydrosodée, ou certains inhibiteurs de la DPP4, comme la saxagliptine. D'autres ont des effets positifs, comme les inhibiteurs sélectifs du cotransporteur 2 du sodium-glucose (SGLT2), qui diminuent significativement de 30 % environ le nombre d'hospitalisations pour IC au cours des essais EMPA-REG OUTCOME, CANVAS [14] et DECLARE-TIMI58 [15], bénéfice retrouvé aussi bien chez les patients avec ou sans antécédent d'insuffisance cardiaque.

Il existe par conséquent un effet de classe des inhibiteurs SGLT2 sur la prévention du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, confirmé par une méta-analyse des 3 études dans laquelle est retrouvée une diminution de 23 % du risque de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC [16], associée à une réduction des événements

rénaux. Ce bénéfice apparaît dépendant du niveau de fonction rénale initiale, la réduction du risque d'hospitalisation pour IC étant d'autant plus marquée que le débit de filtration glomérulaire est bas. Les effets cardiovasculaires des inhibiteurs SGLT2 étant largement indépendants de l'abaissement de la glycémie, d'autres mécanismes, en sus de l'effet prédominant natriurétique lié à une action au niveau du tubule proximal bloquant la balance glomérulo-tubulaire, pourraient expliquer leur bénéfice sur la prévention des hospitalisations pour IC :
– effet sélectif de déplétion des fluides interstitiels par rapport aux pertes de volume plasmatique, les distinguant des diurétiques de l'anse ;
– action directe au niveau des cardiomyocytes sur l'échangeur Na^+/H^+ et sur l'expression des marqueurs profibrotiques ;
– augmentation de la production d'ATP par le biais de l'oxydation du glucose et non de la voie des acides gras, qui aboutirait à une amélioration de la fonction cardiaque.

Quant à la metformine, son utilisation est recommandée car associée à une amélioration du pronostic dans les études observationnelles, alors que les sulfamides doivent être évités du fait du risque d'hypoglycémie. Ainsi, dans un avenir proche, dès la commercialisation en France des inhibiteurs SGLT2, le traitement des patients diabétiques de type 2 insuffisants cardiaques devrait être modifié avec, en association à la metformine, une utilisation préférentielle des inhibiteurs SGLT2 et une moindre prescription de sulfamides.

Une amélioration des pratiques est souhaitable au vu des résultats d'une cohorte de 28 877 patients diabétiques présentant une ICFer, réalisée aux États-Unis, où si la metformine est utilisée chez plus de 50 % des sujets, les sulfonylurés demeurent prescrits chez 42 % des diabétiques, alors que les antagonistes GLP1 et les inhibiteurs SGLT2 ne sont utilisés que chez 3,8 et

L'année cardiologique

2 % des patients, l'insuline étant utilisée chez 44 % des sujets [17]. De plus, des essais sont en cours pour apprécier l'efficacité des inhibiteurs SGLT2 chez les patients présentant une IC, qu'ils soient diabétiques ou non.

Deux études testent l'apport des inhibiteurs SGLT2 dans l'ICFEr ($FE \leq 40\%$), EMPEROR-Reduced [18] s'intéressant à l'empagliflozine à 10 mg/j et DAPA-HF [19] à la dapagliflozine à 10 mg/j. Cette dernière a inclus 4 474 patients d'un âge moyen de 66 ans, en stade 2 ou plus de la NYHA, parfaitement traités, 94 % recevant un IEC, un ARA2 ou un IRAN, 96 % un bêtabloquant, 71 % un ARM et 26 % étant porteurs d'un défibrillateur, 45 % étant diabétiques, 49 % traités par hypoglycémiant oraux seuls, 11 % par insuline seule et 14 % par leur association alors que 26 % n'étaient pas traités pour leur diabète [20]. Par rapport aux patients non diabétiques à l'inclusion, les sujets diabétiques avaient une insuffisance cardiaque plus sévère, davantage de comorbidités, notamment une obésité (28 vs 44 %), une insuffisance rénale (36,2 vs 46 %) et une anémie, confirmant l'existence d'un comorbidome caractérisant ces patients. En revanche, le traitement de l'IC était identique. Parmi les 2 607 patients non diabétiques, 67 % présentaient un pré-diabète, seuls 857 sujets (37 %) ayant une HbA1c normale $< 5,7\%$, soit 18 % de la population randomisée, confirmant les données de l'étude PARADIGM-HF.

L'importance de ces comorbidités au cours de l'ICFEr est soulignée par les caractéristiques des patients du dernier essai qui lui a été consacré, PARAGON-HF, dans lequel 47 % des patients présentent une insuffisance rénale, 43 % un diabète, 49 % une obésité et 32 % sont en fibrillation ou en *flutter* auriculaire à l'électrocardiogramme réalisé à l'inclusion [21], soulignant qu'il s'agit d'un syndrome pléiotrope et non d'une pathologie uniforme expliquant la difficulté à améliorer son pronostic par un traitement unique.

Traitement de l'insuffisance cardiaque

L'association de sacubitril, un inhibiteur de la néprilysine (enzyme dégradant les peptides natriurétiques, l'adrénomédulline, la bradykinine, la substance P, le peptide relié au gène calcitonine [PRGC] et l'angiotensine) et du valsartan (un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2), a dominé l'actualité thérapeutique.

Au décours d'une hospitalisation pour IC aiguë chez les patients présentant une FE altérée ($\leq 40\%$), l'introduction de cette association pourrait réduire le risque de réhospitalisation précoce tout en étant bien tolérée. En effet, alors que l'expérience initiale de ce produit lors de son utilisation en ATU avait suggéré des difficultés d'initiation au cours des hospitalisations pour décompensation dans l'IC avancée, l'étude TRANSITION [22], réalisée chez 1 002 patients hospitalisés pour une IC aiguë dont 29 % *de novo*, a démontré que l'initiation précoce de cette association, après stabilisation de l'état hémodynamique – définie par l'absence de besoin en diurétique intraveineux depuis au moins 24 h et une pression artérielle systolique ≥ 110 mmHg depuis au moins 6 h, chez des sujets n'ayant pas présenté initialement une pression artérielle systolique < 100 mmHg – était bien tolérée, qu'elle soit réalisée dans les jours précédant ou suivant la sortie de l'hospitalisation. Alors que la posologie initiale était de 24/26 ou 49/51 mg, la proportion de patients atteignant la dose cible de 97/103 mg après 10 semaines de traitement était identique, que le produit ait été initié avant (en moyenne -1 J) ou après (en moyenne +1 J) la sortie (45,4 vs 50,7 % ; HR : 0,90 ; IC 95 % : 0,79-1,02), le pourcentage d'arrêt permanent pour effets secondaires étant faible, respectivement de 7,3 et 4,9 % (HR : 1,49 ; IC 95 % : 0,90-2,46).

Aors que dans l'étude principale PARADIGM-HF l'association sacubitril-valsartan était initiée en phase de sta-

bilisation, 1 mois après une éventuelle décompensation, elle est possible plus précocement au décours d'une hospitalisation pour IC aiguë à condition que le niveau tensionnel soit respecté, en attendant au moins 24 h après l'arrêt des diurétiques intraveineux. Cette initiation précoce pourrait permettre une amélioration plus rapide de l'état hémodynamique des patients comme le démontre l'étude PIONEER-HF [23] qui a comparé chez 881 patients hospitalisés pour décompensation cardiaque présentant une FE $\leq 40\%$, dont 34 % *de novo*, les effets sur l'évolution des taux de NT-proBNP de l'association sacubitril-valsartan et de l'énalapril. L'initiation du produit à la posologie de 24/26 ou 49/51 mg était réalisée en phase hospitalière chez des patients hémodynamiquement stables, définis par une pression artérielle systolique ≥ 100 mmHg depuis au moins 6 h, sans augmentation de la posologie d'un éventuel diurétique intraveineux ou utilisation de vasodilatateurs intraveineux durant les 6 h précédant et sans utilisation d'inotropes intraveineux durant les 24 h précédant, la dose cible étant de 97/103 mg $\times$ 2/j pour l'association et de 10 mg $\times$ 2/j pour l'énalapril. La diminution des taux de NT-proBNP obtenue sous l'effet de l'association sacubitril-valsartan a été à la fois plus importante – de l'ordre de -46,7 % vs -25,3 % en 1 à 2 mois (HR : 0,71 % ; IC 95 % : 0,63-0,81 ; $p < 0,001$) – et plus rapide avec une différence significative dès la 1^{re} semaine de traitement (HR : 0,76 ; IC 95 % : 0,69-0,85), avec une tolérance identique, les pourcentages de patients ayant présenté une altération de la fonction rénale (13,6 vs 14,7 %), une hyperkaliémie (11,6 vs 9,3 %), une hypotension artérielle symptomatique (15 vs 12,7 %) et un œdème (0,2 vs 1,4 %) n'étant pas différents entre les deux traitements, conduisant à leur arrêt chez respectivement 11,5 et 10,1 % des patients.

L'analyse des critères secondaires suggère de plus une diminution des réhospitalisations précoces pour IC dont les taux à 8 semaines sont respectivement de 8 et

13,8 % (HR: 0,56; IC 95 % : 0,37-0,84 %). Dans une analyse exploratoire comportant une adjudication *post hoc* mais par un comité en aveugle des causes de décès et d'hospitalisations, les décès cardiovasculaires et les réhospitalisations pour IC sont réduits de 42 % sous l'effet de l'association sacubitril-valsartan (HR: 0,58; IC 95 % : 0,39-0,87) avec une séparation précoce des courbes (fig. 1), un bénéfice apparaissant dès la phase hospitalière pour se poursuivre durant les 8 semaines de suivi [24]. Ainsi, le meilleur traitement de l'IC aiguë semble l'amélioration au long cours du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique et ces résultats suggèrent que la mise en route de l'association sacubitril-valsartan en fin de phase hospitalière, chez un patient hémodynamiquement stable, est possible et efficace, à condition de le faire à une phase pas trop tardive de la maladie durant laquelle un effet anti-remodelage peut encore se produire, comme le suggère une diminution plus marquée du sST2 dans PIONEER-HF sous l'effet de l'association sacubitril-valsartan par rapport à l'énalapril [25]. Un des mécanismes d'action de l'association

sacubitril-valsartan pourrait être une diminution de l'insuffisance mitrale fonctionnelle. En effet, chez 118 insuffisants cardiaques présentant une FE altérée, cette association a réduit la surface de l'orifice régurgitant (SOR) de manière plus marquée que le valsartan seul ($-0,058 \text{ cm}^2$ vs $-0,018 \text{ cm}^2$; $p = 0,032$), le volume de régurgitation diminuant aussi de façon plus importante [26].

Il reste maintenant à adapter à nos pratiques ces nouvelles données en se souvenant qu'aux États-Unis seulement 2,3 % des patients hospitalisés pour IC aiguë se sont vus prescrire l'association sacubitril-valsartan alors que 70 % auraient pu être éligibles à ce traitement et que les patients inclus dans les études TRANSITION et PIONEER étaient à bas risque comme en atteste un taux de décès entre 8 et 10 semaines après leur sortie d'hospitalisation de 2,3 % contre près des 10 % attendus. Il est donc possible qu'en vie réelle ce traitement soit moins bien toléré, notamment chez les sujets âgés et/ou présentant des comorbidités comme une insuffisance rénale. Il faudra donc réserver ce traitement aux patients

hospitalisés pour IC aiguë, hémodynamiquement stabilisés, dont la pression artérielle systolique est $\geq 100 \text{ mmHg}$, le débiter 24 h après l'arrêt des diurétiques intraveineux (comme au cours de l'étude TRANSITION où le nombre d'effets secondaires était inférieur à ceux rencontrés dans PIONEER où l'initiation pouvait être réalisée sous diurétique intraveineux), en règle 24 h avant la sortie, en l'initiant à la posologie de 24/26 mg (dose choisie chez 88 % des patients dans l'étude TRANSITION traités en phase hospitalière) et programmer une augmentation progressive des posologies tous les 15 jours ou tous les mois chez les patients les plus fragiles jusqu'à la dose cible de 97/103 mg en luttant contre l'inertie thérapeutique, les registres montrant que seulement 43 % des patients actuellement traités par cette association recevaient une dose $> 24/26 \text{ mg}$ [27]. Une proportion élevée des patients inclus dans les études TRANSITION et PIONEER-HF étant naïfs de traitement antérieur par IEC/ARA2, respectivement 24 et 53 %, un groupe d'experts de la Société Européenne de Cardiologie recommande l'utilisation d'emblée de l'association sacubitril-valsartan chez les patients hospitalisés pour IC *de novo* afin de diminuer le risque de réhospitalisation précoce et de simplifier le schéma thérapeutique ultérieur, en évitant ainsi le besoin de titrer les IEC puis de les remplacer par le sacubitril-valsartan [28].

Dans l'ICFep, l'association sacubitril-valsartan a été testée au cours de l'essai PARAGON-HF [29] *versus* non pas le placebo mais le valsartan à la posologie de $160 \text{ mg} \times 2/\text{j}$. Malgré la randomisation de 4 822 insuffisants cardiaques symptomatiques présentant une FE $\geq 45 \%$ d'un âge moyen de 73 ans, présentant pour l'immense majorité une cardiopathie hypertensive (96 % d'antécédent d'HTA), la variation du critère primaire, associant décès cardiovasculaire et l'ensemble des hospitalisations pour IC, n'a pas atteint le seuil de significativité, avec une diminution de 13 % (RR: 0,87;

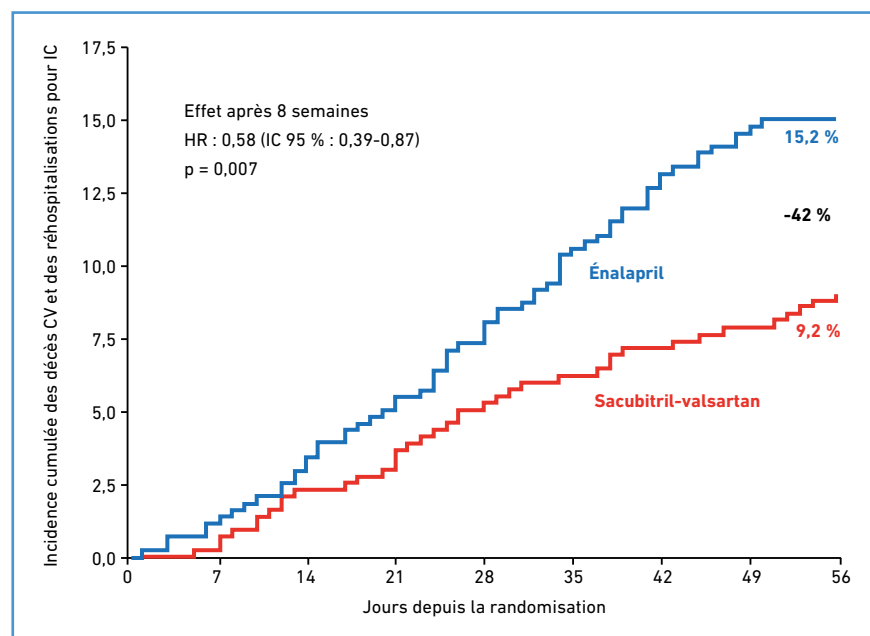


Fig. 1 : Étude PIONEER-HF : analyse *post hoc* des effets de l'association sacubitril-valsartan vs énalapril sur les décès cardiovasculaires et les réhospitalisations pour insuffisance cardiaque [24].

L'année cardiologique

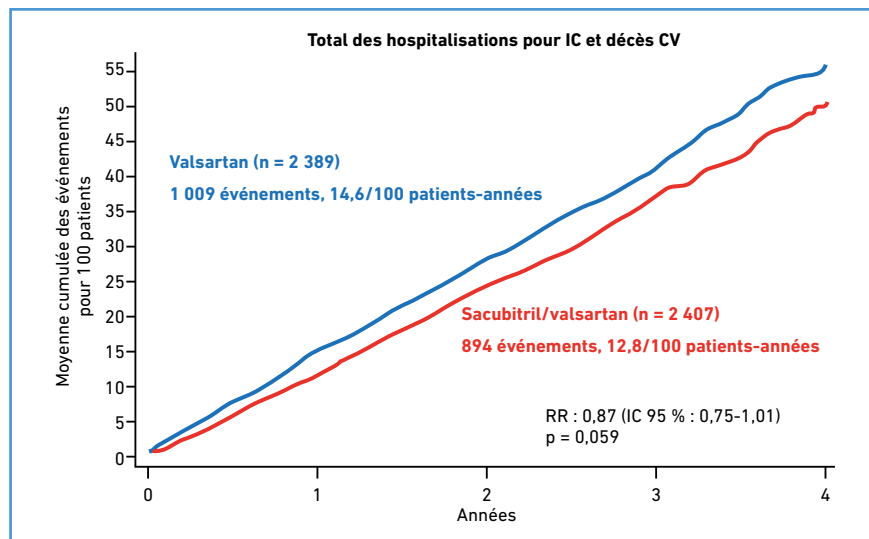


Fig. 2 : Essai PARAGON-HF : effets de l'association sacubitril-valsartan vs valsartan sur le total des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et les décès cardiovasculaires au cours de l'ICFep (critère primaire) [29]

IC 95 % : 0,75-1,01 ; $p = 0,059$) (**fig. 2**). Cette tendance à la baisse est due à la diminution uniquement des hospitalisations pour IC qui est de 15 % (RR : 0,85 ; IC 95 % : 0,72-1,00 ; $p = 0,045$) et non du nombre de décès cardiovasculaires (RR : 0,95 ; IC 95 % : 0,79-1,16) (**fig. 3**). Quant à l'analyse stratifiée par pays, elle atteint le seuil de significativité pour le critère primaire avec une diminution de 14 % (RR : 0,86 ; IC 95 % : 0,75-0,99 ;

$p = 0,045$) confirmant la tendance à l'amélioration.

Néanmoins l'association sacubitril-valsartan améliore significativement par rapport aux seuls ARA2 les symptômes – avec une diminution de 45 % de la classification de la NYHA (RR : 1,45 ; IC 95 % : 1,13-1,86 ; $p = 0,004$) – les scores de qualité de vie et prévient la dégradation de la fonction rénale. De

plus, elle se révèle bien tolérée, seules les hypotensions artérielles étant plus fréquentes (15,8 vs 10,8 %). Dans les analyses en sous-groupe, l'association sacubitril-valsartan semble plus efficace chez les sujets plus âgés, les femmes, les patients à la peau noire et chez ceux dont la FE est inférieure à 57 % (médiane de distribution) avec une interaction entre la réponse au traitement et la valeur de la FE (**fig. 4**). L'absence d'effet chez l'homme, alors que le critère primaire est réduit de 27 % chez la femme (RR : 0,73 ; IC 95 % : 0,59-0,90), suggère l'inclusion de patients atteints d'amylose à la transthyrétine, laquelle est beaucoup plus fréquente chez l'homme et dont la recherche n'était pas systématique.

Ces résultats hétérogènes confirment la complexité de cette pathologie tant sur le plan phénotypique que physiopathologique et il sera très difficile de démontrer une diminution de la mortalité par un traitement unique au cours d'un syndrome où les décès sont essentiellement liés aux comorbidités. De plus, l'essai PARAGON-HF a péché par honnêteté : en effet, le choix comme comparateur du valsartan à la forte posologie de 160 mg $\times$ 2/j, s'il était intéressant pour montrer la seule efficacité

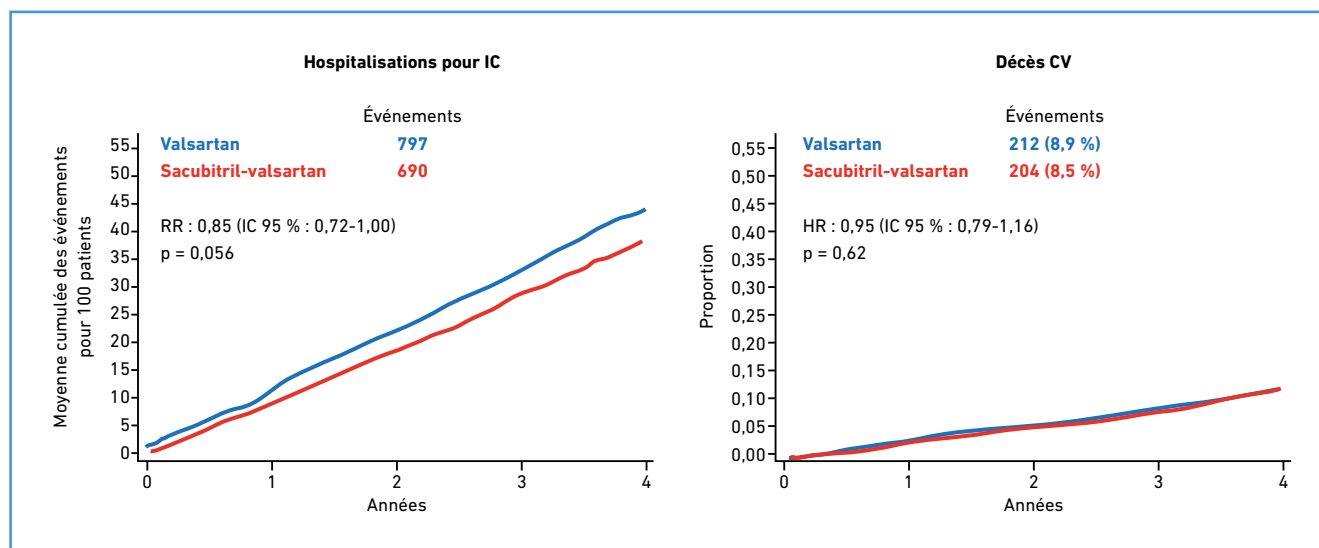


Fig. 3 : Essai PARAGON-HF : effets de l'association sacubitril-valsartan vs valsartan sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et les décès cardiovasculaires au cours de l'ICFep (2 co-critères primaires) [29].

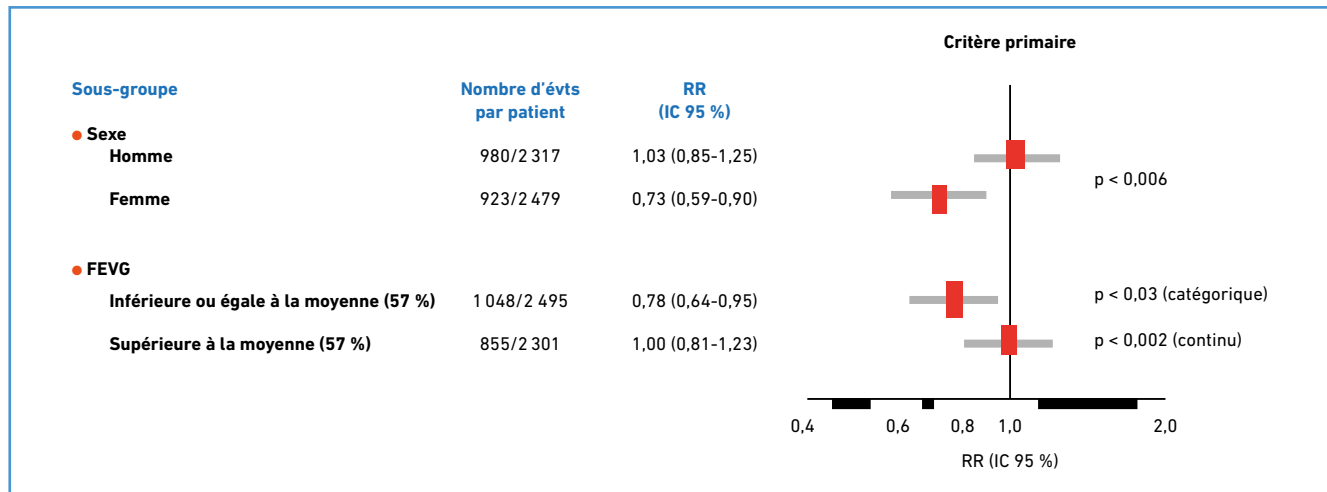


Fig. 4 : Essai PARAGON-HF : analyse en sous-groupe du critère primaire en analyse multivariée selon le sexe et la fraction d'éjection [29].

du sacubitril, ne s'imposait pas, aucun traitement n'ayant jusqu'à présent réussi à démontrer son efficacité, or le choix du placebo aurait certainement permis d'atteindre le seuil de significativité. En effet, dans l'essai CHARM-Preserved, si le candésartan à la forte posologie de 32 mg/j n'avait pas réduit significativement le critère primaire, ne diminuant que de 11 % les décès cardiovasculaires et les hospitalisations pour IC, avait été rapporté à une réduction significative du nombre d'hospitalisations pour IC. Enfin, les résultats de cet essai suggèrent fortement une efficacité de l'association sacubitril-valsartan au cours de l'ICFe intermédiaire.

Au cours de l'essai DAPA-HF portant sur l'ICFe, présenté à l'ESC 2019 [30], après un suivi de 18,2 mois, la dapagliflozine a réduit de 26 % le critère primaire composite associant les épisodes d'aggravation de l'IC, définis par les hospitalisations non programmées ou équivalents comme des visites aux urgences pour IC nécessitant le recours aux diurétiques intraveineux, et les décès cardiovasculaires (RR : 0,74 ; IC 95 % : 0,65-0,85 ; p = 0,00001) (fig. 5), effet portant autant sur les épisodes d'aggravation de l'IC (RR : 0,70 ; IC 95 % : 0,59-0,83) que les décès cardiovasculaires (RR : 0,82 ; IC 95 % : 0,69-0,98) (fig. 6). La dapagliflozine

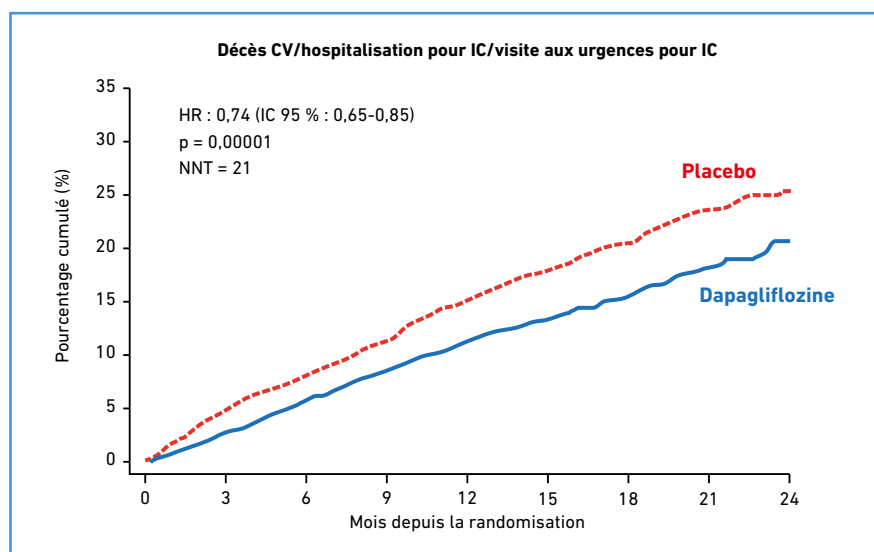


Fig. 5 : Essai DAPA-HF : effet de la dapagliflozine vs placebo sur le total des décès cardiovasculaires et des hospitalisations ou visites aux urgences pour insuffisance cardiaque (critère primaire) [30]. NNT : nombre de patients à traiter.

flozine était également associée à une réduction de 17 % de la mortalité toutes causes (RR : 0,83 ; IC 95 % : 0,71-0,97), ce bénéfice intéressant aussi bien les patients diabétiques que non diabétiques (fig. 7). De plus, la dapagliflozine améliore les symptômes et la qualité de vie et sa tolérance s'est révélée excellente, notamment sur le plan rénal, sans majoration du risque d'amputation, de fractures ou d'acidocétose, le nombre d'arrêts pour effets secondaires étant par-

ticulièrement bas (4,7 %). Ces données ouvrent une nouvelle voie dans le traitement de l'ICFe et les futures recommandations devront trouver la juste place des inhibiteurs SGLT2 en sachant que dans cet essai l'efficacité de la dapagliflozine était identique chez les patients avec ou sans l'association sacubitril-valsartan.

Parmi les traitements électriques, la mise en place d'un défibrillateur automatique implantable en prévention primaire a été

L'année cardiologique

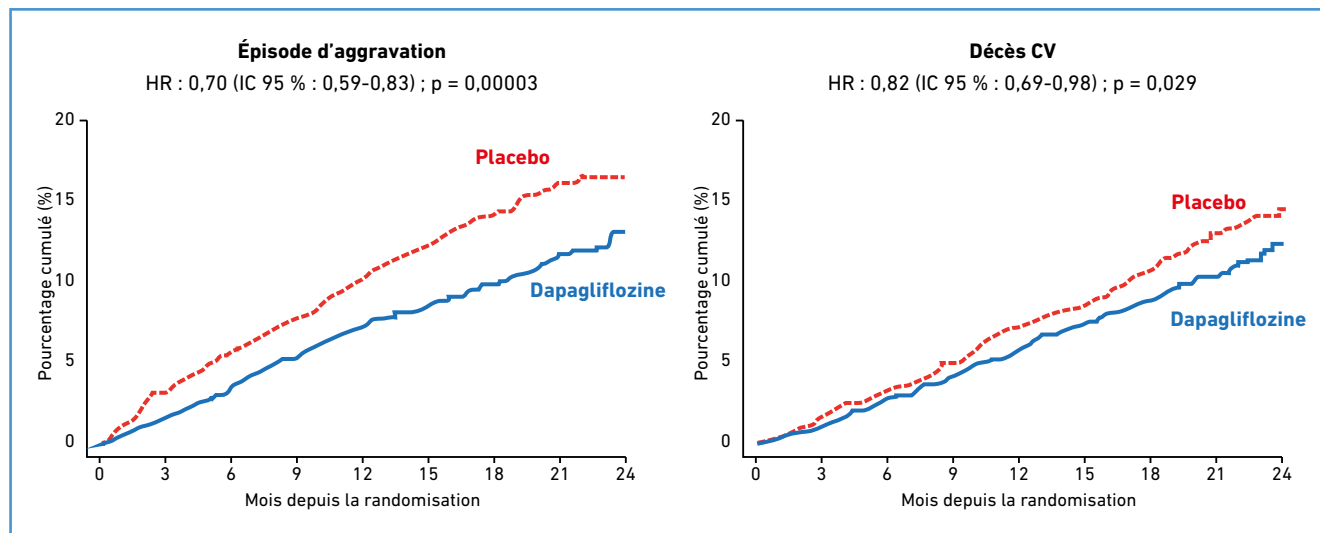


Fig. 6 : Essai DAPA-HF : effets de la dapagliflozine vs placebo sur les hospitalisations ou visites aux urgences pour insuffisance cardiaque et les décès cardiovasculaires (2 co-critères primaires) [30].

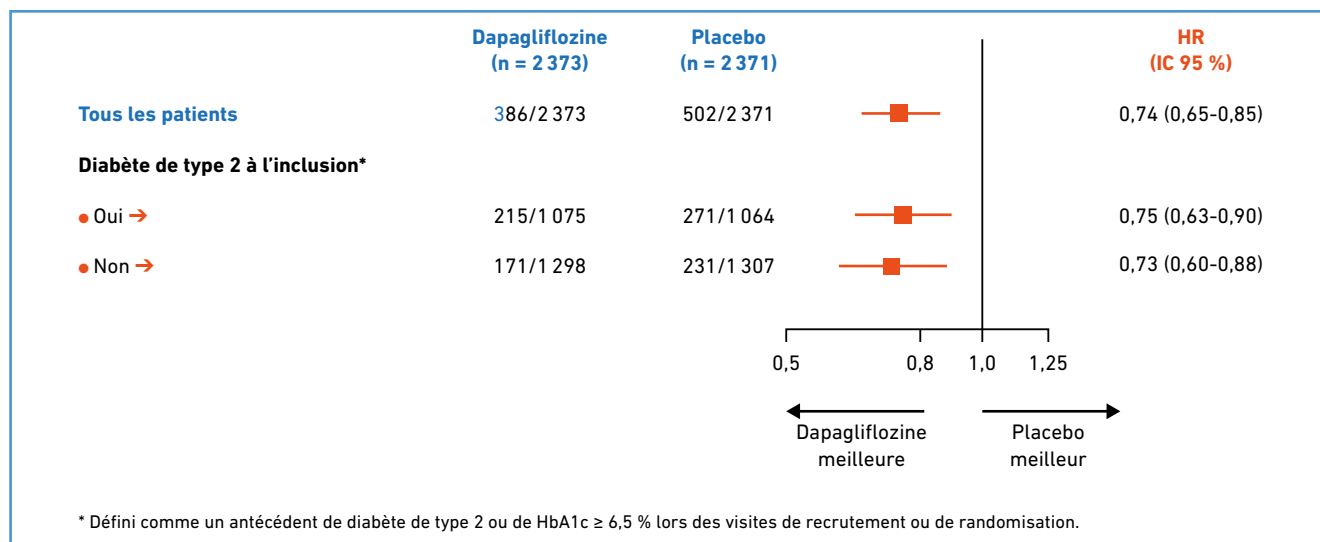


Fig. 7 : Essai DAPA-HF : analyse en sous-groupe du critère primaire selon l'existence ou non d'un diabète [30].

remis en cause au cours des cardiomyopathies dilatées depuis les résultats de l'essai DANISH amenant à la recherche de marqueurs du risque de mort subite. Dans une cohorte australienne de 452 patients présentant une cardiomyopathie dilatée et une indication théorique à une implantation en prévention primaire, ayant eu une IRM myocardique, la présence d'un rehaussement tardif, suggérant l'existence d'une fibrose ventriculaire gauche, permet d'individualiser

un groupe de patients tirant bénéfice du défibrillateur [31]. En effet, alors que le risque de décès n'est pas influencé par l'implantation chez les patients sans fibrose, la mortalité est diminuée de 55 % chez les patients implantés présentant une cicatrice fibreuse (HR : 0,45 ; IC 95 % : 0,26-0,77 ; p = 0,003).

Le traitement de l'insuffisance mitrale (IM) secondaire par voie percutanée a fait l'objet de deux études aux résultats appa-

remment contradictoires ayant toutes les deux comparé les effets du MitraClip au traitement médical maximal. Elles confirment le mauvais pronostic des insuffisants cardiaques présentant une fuite mitrale fonctionnelle, 1/4 des patients étant décédés à 1 an. L'étude française MITRA-FR [32], ayant inclus 304 insuffisants cardiaques présentant une FE moyenne de 33 % et une IM secondaire de grade III (1/3) ou IV (2/3), malgré une diminution importante de la

fuite persistant à 1 an chez les survivants, s'est révélée neutre sur son critère primaire, les décès et hospitalisations pour IC à 12 mois. L'essai américain COAPT [33], ayant inclus 614 patients relativement similaires avec une FE moyenne de 31 % mais ayant exclu les patients présentant une dilatation du VG majeure, définie par un diamètre télésystolique ventriculaire gauche > 70 mm, a retrouvé une diminution significative des hospitalisations pour IC à 24 mois (HR: 0,53; IC 95 % : 0,40-0,70), associée à une diminution de la mortalité.

Les différences essentielles entre ces deux études concernent la sévérité de la fuite mitrale et l'importance de la dilatation du VG, avec respectivement dans MITRA-FR et COAPT un SOR de 31 ± 10 et 40 ± 15 mm² et un diamètre télédias-tolique de 68 ± 8 et 62 ± 7 mm. Ainsi, un SOR donné n'aurait pas le même impact selon le degré de dilatation du VG avec 3 types d'IM secondaire, non sévères (petite SOR), proportionnelles (petite SOR, VG très dilaté) comme dans MITRA-FR et disproportionnées (grande SOR, VG peu dilaté) comme dans COAPT [34]. La sélection des patients auxquelles peut être proposée cette technique, confiée à une équipe multidisciplinaire médico-chirurgicale, est donc essentielle, l'idéal étant qu'ils présentent une fuite mitrale secondaire sévère (SOR > 30 mm²), persistante sous traitement optimal, et un VG encore peu dilaté (< 100/110 mL/m²).

Enfin, si une assistance monoventriculaire gauche est nécessaire, elle devra faire appel au HeartMate 3 plutôt qu'au HeartMate 2, au vu des résultats de l'étude MOMENTUM 3 qui retrouve une meilleure survie après un suivi de 2 ans et moins d'effets secondaires [35].

Quant au traitement de l'ICFEp qui est un syndrome protéiforme à la physiopathologie complexe dépendant de l'étiologie dominante, associé à diverses comorbidités dont dépend souvent le pronostic vital, il reste, en sus des diurétiques,

nécessaire au contrôle des symptômes et des signes congestifs, avant tout étiologique, imposant une enquête poussée à la recherche notamment d'une cardiopathie amyloïde dont la prise en charge thérapeutique doit être spécifique, évitant bêtabloquants, vasodilatateurs et digitaliques. L'étude ATTR-ACT [36] a démontré le bénéfice du tafamidis dans le traitement de l'amylose cardiaque à la transthyrétine héréditaire ou sauvage. À la dose de 20 à 80 mg/j, il réduit de 30 % la mortalité toutes causes et de 32 % les hospitalisations de causes cardiovasculaires à 30 mois, son efficacité étant d'autant plus marquée que le traitement est mis en route précocement. Ainsi, les progrès continuent en matière de prise en charge de l'IC laissant espérer une nette diminution des réhospitalisations quelle que soit la valeur de la FE, les inhibiteurs SGLT2 constituant une avancée thérapeutique majeure.

BIBLIOGRAPHIE

1. GREENE SJ, FONAROW GC, DEVORE AD *et al.* Titration of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73: 2365-2383.
2. BOZKURT B. Reasons for lack of improvement in treatment with evidence-based therapies in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73:2384-2387.
3. TRIPOSKIADIS F, BUTLER J, ABBOUD FM *et al.* The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *Eur Heart J*, 2019;40:2155-2163.
4. MARWICK TH. Ejection fraction pros and cons: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*, 2018;72:2360-2379.
5. ADAMO M, GODINO C, GIOVANNI C *et al.* Left ventricular reverse remodeling predicts long-term outcomes in patients with functional mitral regurgitation undergoing MitraClip therapy: results from a multicentre registry. *Eur J Heart Fail*, 2019;21:196-204.
6. HALLIDAY BP, WASSALL R, LOTA AS *et al.* Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet*, 2019;393:61-73.
7. DE BOER RA, NAYOR M, DE FILIPPI CR *et al.* Association of cardiovascular biomarkers with incident heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*, 2018;3:215-224.
8. PACKER M. Leptin-aldosterone-neprilysin axis: identification of its distinctive role in the pathogenesis of the three phenotypes of heart failure in people with obesity. *Circulation*, 2018;137:1614-1631.
9. SAVJI N, MEIJERS WC, BARTZ TM *et al.* The association of obesity and cardiometabolic traits with incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail*, 2018;6:701-709.
10. FERNANDES-SILVA MM, SHAH AM, CLAGGETT B. Adiposity, body composition and ventricular-arterial stiffness in the elderly: the atherosclerosis risk in communities study. *Eur J Heart Fail*, 2018;20:1191-1201.
11. PALAKA E, LEONARD S, BUCHANAN-HUGHES A *et al.* Evidence in support of hyperkalaemia management strategies: a systematic literature review. *Int J Clin Pract*, 2018;72:e13052.
12. NUÑEZ J, BAYÉS-GENIS A, ZANNAD F *et al.* Long-term potassium monitoring and dynamics in heart failure and risk of mortality. *Circulation*, 2018;137:1320-1330.
13. ZIAEIAN B, HERNANDEZ AF, DEVORE AD *et al.* Long-term outcomes for heart failure patients with and without diabetes: from the get with the Guidelines-Heart Failure Registry. *Am Heart J*, 2019;211:1-10.
14. RÄDHOLM K, FITGEE G, PERKOVIC V *et al.* Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2018;138:458-468.
15. WIVIOTT SD, RAZ I, BONACA MP *et al.* DECLARE-TIMI58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2019;380:347-357.
16. ZELNIKER TA, WQIWIOTT SD, RAZ I *et al.* SGLT2 inhibitors for mprimary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*, 2019;393:31-39.
17. ARNOLD SV, YAP J, LAM CSP *et al.* Management of patients with diabetes and heart failure with reduced ejection fraction: an international comparison. *Diabetes Obes Metab*, 2019;21:261-266.
18. PACKER M, BUTLER J, FILIPATOS GS *et al.* Evaluation of the effect of sodium-glu-

L'année cardiologique

- cose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduces ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced Trial. *Eur J Heart Fail*, 2019. Doi:10.1002/ehj.1536
19. McMURRAY JJV, DEMETS DL, INZUCCHI SE *et al.* A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*, 2019. Doi:10.1002/ehj.1432
 20. McMURRAY JJV, DEMETS DL, INZUCCHI SE *et al.* The Dapagliflozin and prevention of adverse-outcomes in heart failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*, 2019. Doi:10.1002/ehj.1548
 21. SOLOMON SD, RIZKALA AR, LEFKOWITZ MP *et al.* Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the PARAGON-HF trial. *Circ Heart Fail*, 2018;11:e004962.
 22. WACHTER R, SENNI M, BELOHLAVEK J *et al.* Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*, 2019. Doi:10.1002/ehj.1498
 23. VELAZQUEZ EJ, MORROW DA, DEVORE AD *et al.* Angiotensin-Nephrilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*, 2019;380:539-548.
 24. MORROW DA, VELAZQUEZ EJ, DEVORE AD *et al.* Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. *Circulation*, 2019;139:2285-2288.
 25. MORROW DA, VELAZQUEZ EJ, DEVORE AD *et al.* Cardiovascular biomarkers in patients with acute decompensated heart failure randomized to sacubitril-valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. *Eur Heart J*, 2019. Doi:10.1093/eurheartj/ehz240
 26. KANG DH, PARL SJ, SHIN SH *et al.* Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation. *Circulation*, 2019;139:1354-1363.
 27. WACHTER R, FONSECA AF, BALAS B *et al.* Real-world treatment patterns of sacubitril/valsartan: a longitudinal cohort study in Germany. *Eur Heart J Fail*, 2019;21:588-597.
 28. SEFEROVIC PM, PONIKOWSKI P, ANKER SD *et al.* Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2019. Doi 10.1002/ehj.1531
 29. SOLOMON SD, McMURRAY JJV, ANAND JG *et al.* for the PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nephrilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2019. Doi:10.1056/NEJMoa1908655
 30. McMURRAY JJV, SOLOMON SD, INZUCCHI SE *et al.* for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2019. DOI:10.156/NEJMoa1911303
 31. GUTMAN SJ, COSTELLO BT, PAPAPOSTOLOS *et al.* Reduction in mortality from implantable cardioverter-defibrillators in non-ischaemic cardiomyopathy patients is dependent on the presence of left ventricular scar. *Eur Heart J*, 2019;40:541-550.
 32. OBADIA JF, MESSIKA-ZEITOUN D, LEURENT G *et al.* MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 2018;379:2297-2306.
 33. STONE GW, LINDENFELD JA, ABRAHAM WT *et al.* for the COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2018;379:2307-2318.
 34. GRAYBURN PA, SANNINO A, PACKER M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019;12:353-362.
 35. MEHRA MR, GOLDSTEIN DJ, URIEL N *et al.* MOMENTUM 3 Investigators. Two-year outcomes with magnetically levitated cardiac pump in heart failure. *N Engl J Med*, 2018;378:1386-1395.
 36. MAURER MS, SCHWARTZ JH, GUNDAPANENI B *et al.* ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2018;379:1007-1016.

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