

■ Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

Présent et avenir de l'approche thérapeutique

RÉSUMÉ : L'insuffisance cardiaque à FEVG préservée reste une maladie orpheline, aucun traitement n'ayant jusqu'à présent démontré un effet sur le pronostic. La prise en charge thérapeutique se résume dans les recommandations au traitement de la congestion et à la prise en charge des comorbidités. Toutefois, la compréhension de la physiopathologie de cette maladie progresse et de nombreuses pistes thérapeutiques sont explorées : les principales ciblent la voie du NO, l'inflammation, la fibrose et la fonction réservoir de l'oreillette gauche.



J.-C. EICHER
Service de Cardiologie, CHU de DIJON.

L'insuffisance cardiaque à FEVG préservée (IC-FEP), malgré sa forte prévalence, reste une maladie orpheline. Toutes les tentatives de calquer l'approche thérapeutique sur le même modèle que l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite (IC-FER) ont échoué à améliorer le pronostic de la pathologie, que ce soit avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (périndopril et étude PEP-CHF), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) (irbésartan et étude I-PRESERVE, candésartan et étude CHARM-PRESERVED), les β -bloquants (nébivolol et étude SENIORS) ou les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde (ARM) (spironolactone et études ALDO-DHF et TOPCAT). Tout récemment, les résultats de l'étude PARAGON avec le sacubitril-valsartan sont venus renforcer les arguments pour dire que l'approche neuro-hormonale n'est pas la bonne.

Une autre approche consistant à cibler la fréquence cardiaque par l'ivabradine a également échoué dans l'étude EDIFY, renforçant encore la conviction qu'IC-FEP et IC-FER sont deux maladies différentes. Après un rappel de ce que nous disent les dernières recom-

mandations, nous verrons l'attitude pratique actuelle, puis ce que nous réserve l'avenir.

■ Recommandations ESC 2016

Ces recommandations [1] commencent par le constat qu'« *aucun traitement n'a montré de façon convaincante une réduction de la morbidité ou de la mortalité chez les patients avec IC-FEP ou avec insuffisance cardiaque à FEVG intermédiaire. Toutefois, dans la mesure où ces patients sont souvent âgés et très symptomatiques, et ont souvent une mauvaise qualité de vie, un important objectif thérapeutique peut être d'alléger les symptômes et améliorer le bien-être* ». Pour dire les choses plus simplement, le traitement de ces patients est purement symptomatique...

En pratique, les recommandations européennes se résument à 2 items :

- rechercher les comorbidités cardiovasculaires et non cardiovasculaires et les traiter – à condition que des interventions efficaces et sans danger existent [*sic*] – pour améliorer les symptômes, la qualité de vie et/ou le pronostic (classe IC) ;

– les diurétiques sont recommandés pour les patients congestifs pour alléger les symptômes et les signes d'insuffisance cardiaque (classe IB).

Recommandations ACC/AHA/HFSA 2017

Ces recommandations [2] sont légèrement différentes des recommandations européennes. Si l'utilisation des diurétiques et le traitement des comorbidités forment aussi le socle du traitement de ces patients, 2 classes médicamenteuses sont évoquées :

- la spironolactone : les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone peuvent être considérés pour diminuer les hospitalisations (recommandation de classe IIb, niveau de preuve B). En effet, dans l'étude TOPCAT, s'il n'y avait pas de différence sur le critère primaire de jugement et la mortalité cardiovasculaire, une diminution significative du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était observée ;
- les ARA II (recommandation de classe IIb, niveau de preuve B) dans le but de réduire les hospitalisations, en se référant aux résultats de l'étude CHARM-Preserved.

Le présent : attitude pratique

En pratique, l'approche thérapeutique devrait comporter 5 volets : prise en charge de la congestion, traitement des comorbidités, dépistage et traitement du facteur déclenchant, éducation thérapeutique et réadaptation.

1. Traitement de la congestion

C'est la partie la plus simple et évidente de la prise en charge, avec l'utilisation des diurétiques et la restriction hydrosodée. Simple ? Pas tant que cela, eu égard à la population concernée, âgée et fragile, exposée à des risques accrus d'hyponatrémie, hypokaliémie, dégradation de la fonction rénale. La

voie est étroite entre congestion et déshydratation/hypotension, et il faut être capable de monitorer de façon rapprochée le statut hydrique afin de réadapter les doses de diurétiques de façon personnalisée.

2. Traitement des comorbidités

● Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) représente un des principaux facteurs étiologiques de l'IC-FEP. L'utilisation des β -bloquants, des IEC et des ARA II est considérée comme raisonnable dans les recommandations américaines pour contrôler la pression artérielle chez les patients IC-FEP. Les β -bloquants chez des patients coronariens avec dysfonction diastolique et FEVG normale diminuent le risque d'hospitalisation pour IC [3]. Le périndopril dans l'étude PEP-CHF a démontré un effet préventif sur les réhospitalisations [4], et a amélioré les symptômes et les capacités fonctionnelles. Le losartan s'est accompagné d'une régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche et d'une amélioration de la fonction diastolique chez les patients hypertendus de l'étude LIFE [5], et rappelons que le candesartan a réduit de 15 % le risque de réhospitalisation dans l'étude CHARM-Preserved. L'objectif thérapeutique est d'atteindre une pression artérielle systolique inférieure à 130 mmHg selon les recommandations américaines [2]. Enfin, ne pas oublier de rechercher et traiter une sténose artérielle rénale en cas d'œdème aigu pulmonaire (OAP) flash.

● Insuffisance coronarienne

L'ischémie myocardique est également un facteur étiologique majeur de dysfonction diastolique. Dans une étude menée chez 376 patients IC-FEP [6], la prévalence de lésions coronaires angiographiquement significatives était de 68 % et une revascularisation complète était associée à un meilleur pronostic. Même si nous ne disposons que de très

peu d'études permettant d'en évaluer l'impact, le dépistage et la prise en charge optimale de l'ischémie semblent logiques.

● Fibrillation atriale

La fibrillation atriale (FA) est une comorbidité fréquente. Elle est associée à une morbidité et une mortalité élevées. Le traitement anticoagulant s'impose puisque que l'immense majorité des patients ont un score CHA₂DS₂VASC > 2. La fermeture percutanée de l'auricule gauche peut être considérée chez les patients ayant une contre-indication au traitement anticoagulant (recommandation ESC de grade IIb). L'identification d'une cause curable (hyperthyroïdie, désordre électrolytique, HTA non contrôlée, valvulopathie mitrale, ischémie, infection broncho-pulmonaire ou exacerbation d'une bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO], consommation d'alcool) est nécessaire.

La stratégie "contrôle de la fréquence" consiste à ralentir la fréquence cardiaque par les β -bloquants (de préférence à la digoxine dans cette forme d'insuffisance cardiaque) et/ou un inhibiteur calcique bradycardisant (qui, contrairement à l'IC-FER, peut ici être utilisé). La stratégie "contrôle du rythme" consiste à rétablir le rythme sinusal par l'amiodarone, la cardioversion ou l'ablation, chez les patients restant symptomatiques malgré un traitement optimal.

Jusqu'à présent, les recommandations ne privilégient pas une stratégie par rapport à l'autre [7] et sont assez vagues pour l'IC-FEP. Récemment, l'étude CASTLE-HF avait démontré la supériorité de l'ablation sur le traitement médical pour diminuer la mortalité et les hospitalisations, mais il s'agissait de patients à FEVG altérée. Une étude multicentrique rétrospective japonaise semble montrer que la stratégie "contrôle du rythme" dans l'IC-FEP diminue un critère composite mortalité cardiovasculaire-hospitalisation pour insuffisance cardiaque [8]. Des

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

études randomisées seront nécessaires pour confirmer ces résultats.

● Syndrome d'apnées du sommeil

Plus de 1/3 des patients insuffisants cardiaques présentent un syndrome d'apnées du sommeil (SAS), plus souvent du type central dans l'IC-FER. La présence d'un SAS est associée à un pronostic plus péjoratif. La prise en charge des apnées obstructives reste classique. Le traitement des apnées centrales par CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) améliore le test de marche de 6 minutes et la FEVG, mais n'améliore pas le pronostic; le traitement par ventilation auto-asservie est délétère chez les patients à FEVG basse. Les données spécifiques à l'IC-FEP sont rares, une étude récente montre une prévalence du SAS obstructif de 16,8 %, avec un risque relatif d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque significativement augmenté de 2,2 [9].

● Carence martiale et anémie

La carence martiale est une comorbidité fréquente dans la population générale d'insuffisants cardiaques et est associée à un mauvais pronostic. L'administration de fer carboxymaltose IV chez les patients IC-FER diminue les hospitalisations et améliore les symptômes, la qualité de vie et les capacités fonctionnelles (recommandation ESC de classe IIa). Dans l'IC-FEP, moins de données sont disponibles, mais une récente méta-analyse indique une prévalence de près de 60 % et un impact au moins aussi important que dans l'IC-FER [10]. Les effets de la correction du déficit dans cette forme d'insuffisance cardiaque restent à déterminer.

3. Traitement et prévention du facteur déclenchant

L'IC-FEP évolue fréquemment par épisodes congestifs paroxystiques séparés par des périodes peu ou asymptomatiques. Ces épisodes sont précipités par

un ou plusieurs facteurs déclenchants qu'il faut savoir dépister et traiter :

• Cardiovasculaires :

- poussée hypertensive;
- syndrome coronaire aigu;
- arythmie paroxystique ou accélération d'une fibrillation atriale (FA);
- bradycardie, incompétence chronotrope;
- embolie pulmonaire.

• Non cardiovasculaires :

- inobservance;
- exacerbation d'une bronchopathie chronique;
- infection bronchopulmonaire ou autre;
- dysthyroïdie;
- aggravation de la fonction rénale;
- rétention aiguë d'urine;
- anémie;
- iatrogénie (utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]).

Dans l'étude CHARM, le facteur précipitant la décompensation était cardiovasculaire dans 54 % des cas, non cardiovasculaire dans 32 % des cas et inconnu dans 14 % des cas, avec une proportion similaire dans l'IC-FEP et l'IC-FER. Le risque de réhospitalisation est plus élevé lorsque le facteur précipitant est cardiovasculaire [11]. Beaucoup de ces facteurs sont évitables, l'aspect préventif est essentiel et passe par l'éducation thérapeutique, l'optimisation des traitements antiarythmiques, antihypertenseurs et anti-ischémiques, les vaccinations antigrippale et anti-pneumococcique...

4. Éducation thérapeutique

Les bienfaits de l'éducation thérapeutique (ETP) sur la morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque sont largement démontrés et l'inclusion dans un programme multidisciplinaire d'éducation est une recommandation ESC de niveau IA. Cependant, ces effets ont été peu étudiés spécifiquement dans l'IC-FEP. Des données du registre français ODIN concernant 849 patients IC-FEP montrent

que l'ETP est associée à une diminution significative de la mortalité toutes causes (HR : 0,70) [12]. L'ETP devrait faire partie intégrante de la prise en charge de l'IC-FEP, la limite étant bien entendu l'état cognitif de ces patients âgés.

5. Rééducation

Ici encore, les bénéfices de la rééducation dans l'IC-FER ne sont plus à démontrer (recommandation ESC classe IA). Dans l'IC-FEP, une méta-analyse datant de 2015 [13] confirme l'intérêt de cette méthode avec une amélioration significative des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie, sans effet sur la fonction diastolique contrairement à ce que certaines études laissaient entendre. Il faut toutefois souligner le faible effectif de cette méta-analyse (276 patients seulement).

L'avenir de l'approche thérapeutique

Au fur et à mesure de l'évolution des connaissances sur la physiopathologie de l'IC-FEP, de nouvelles directions se dessinent. Schématiquement, on peut évoquer 6 pistes principales :

- la voie du NO-GMPc-PK;
- l'inflammation;
- la fibrose;
- l'inhibition SGLT2;
- les traitements électriques;
- la création d'un *shunt* atrial.

1. La voie du NO-GMPc-PK

On dispose aujourd'hui de nombreuses preuves attestant l'implication de cette voie dans la physiopathologie de l'IC-FEP. Les comorbidités, nombreuses dans cette pathologie, induisent un état pro-inflammatoire, responsable d'une dysfonction endothéliale microvasculaire, qui engendre la production d'espèces radicalaires, un découplage de la NO synthase et une diminution de la disponibilité du monoxyde d'azote (NO) pour les cardiomyocytes adjacents. Cette

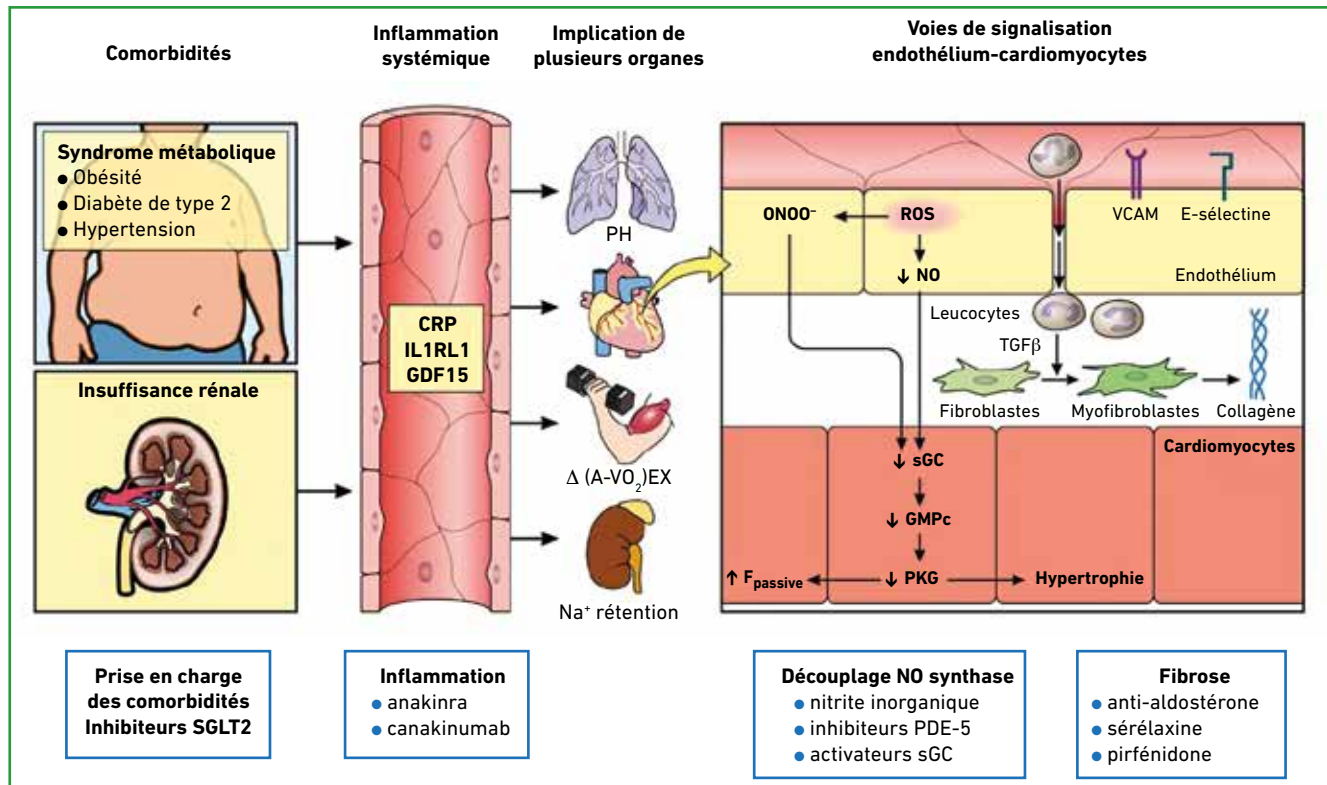


Fig. 1 : Schéma du paradigme actuel de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée (comorbidités, inflammation, déficit en NO et fibrose) et voies de recherche pour les traitements pharmacologiques (d'après [27]).

baisse du NO entraîne la diminution de l'activité de la guanylate cyclase soluble, une diminution du GMPc et de la protéine kinase G (PKG) dans les cardiomyocytes, favorisant hypertrophie et rigidité du cardiomyocyte (fig. 1).

● Donneurs de NO

Les donneurs de NO directs tels que les dérivés nitrés (nitrates) organiques, par leurs effets vasodilatateurs veineux, peuvent diminuer les pressions atriales et améliorer la tolérance à l'effort, mais des données semblent cependant montrer l'absence de bénéfice, voire un risque aggravé d'événements cardiovasculaires chez les patients IC-FEP [14]. Les raisons sont mal comprises, on invoque le phénomène de tolérance aux nitrés, le stress oxydatif, une aggravation paradoxale de la dysfonction endothéliale, l'hypotension artérielle, qui pourraient contrebalancer les effets favorables.

En revanche, les nitrites/nitrates inorganiques, tels qu'on les trouve dans le jus de betterave, sont des donneurs de NO particulièrement intéressants car activés par l'hypoxie et l'acidose survenant au cours de l'effort, et sans phénomènes de tolérance. La consommation de jus de betterave pendant 1 semaine améliore significativement la durée de l'effort chez les patients IC-FEP [15]. En administration intraveineuse, le nitrite de sodium diminue de façon spectaculaire les pressions pulmonaires et capillaires, et augmente le débit cardiaque à l'effort [16]. Toutefois, l'étude randomisée INDIE-HFpEF n'a pas démontré d'effet significatif du nitrite inorganique inhalé sur le pic de VO_2 , peut être en raison d'une demi-vie courte [17].

● Inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (PDE-5)

La PDE-5 est l'enzyme qui dégrade le GMPc. Le sildénafil, malgré des résul-

tats préliminaires encourageants, n'a pas démontré d'effet significatif dans l'étude RELAX. Toutefois, une autre molécule, le vardénafil, a démontré un effet préventif dans un modèle animal d'IC-FEP [18].

● Stimulateurs de la guanylate cyclase soluble

Dans l'étude DILATE-1, le riociguat chez des patients IC-FEP avec hypertension pulmonaire n'a pas eu d'effet significatif sur les pressions pulmonaires, mais a amélioré le volume d'éjection et la taille du ventricule droit. Une autre étude (DYNAMIC) est en cours. Dans l'étude SOCRATES-PRESERVED, le vericiguat n'a pas diminué le taux de NT-proBNP ni le volume de l'oreillette gauche, mais a amélioré la qualité de vie. Une autre étude (VITALITY-HFpEF) est en cours pour évaluer les effets de cette molécule sur les capacités fonctionnelles.

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

2. La piste de la fibrose

La fibrose *via* l'activation des myofibroblastes et l'accumulation de collagène est l'autre composante de la dysfonction diastolique (*fig. 1*).

● Anti-aldostérones

L'aldostérone a de puissantes propriétés fibrosantes. La spironolactone n'a pas réduit le critère de jugement primaire dans l'essai TOPCAT, mais l'analyse *post hoc* a montré des disparités régionales et un effet positif significatif chez les patients inclus sur le continent américain. Une autre étude de phase IV (SPIRRIT) est actuellement en cours. Le torsesmide est un diurétique de l'anse qui possède une meilleure biodisponibilité que le furosémide, et qui bloque également le récepteur à l'aldostérone et semble avoir d'intéressantes propriétés antifibrosantes [19].

● Sérélaxine

Les propriétés antifibrosantes de la relaxine-2 sont liées à sa capacité à bloquer la stimulation des myofibroblastes par le TGFβ. La sérélaxine, forme recombinante de cette hormone, pourrait avoir un intérêt dans ce domaine [20].

● Pifénidone

Cette molécule inhibe la prolifération de myofibroblastes et l'accumulation de collagène de la matrice. Ses effets dans l'IC-FEP sont en cours d'étude dans l'essai PIROUETTE.

3. La piste de l'inflammation

L'interleukine 1 (IL1) est une cytokine pro-inflammatoire up-régulée dans l'IC-FEP contribuant à la dysfonction diastolique et vasculaire (*fig. 1*).

L'anakinra, un antagoniste des récepteurs de l'IL1, a diminué l'inflammation systémique et amélioré le pic de VO₂ des patients IC-FEP dans l'étude

D-HART [21], mais ces résultats n'ont pas été confirmés par l'étude D-HART 2 qui manquait cependant de puissance statistique. Le canakinumab, un anticorps monoclonal anti-IL1, administré à plus de 10 000 patients avec antécédent d'infarctus et CRPhs > 2 mg/L, a réduit de manière dose-dépendante le nombre de réhospitalisations pour insuffisance cardiaque et le critère composite hospitalisation-mortalité dans l'étude CANTOS [22].

4. L'inhibition du cotransporteur 2 sodium-glucose (SGLT2)

Les inhibiteurs de la réabsorption tubulaire du glucose sont une nouvelle classe d'hypoglycémisants oraux. Le blocage du SGLT2 au niveau du tubule proximal favorise l'excrétion urinaire du glucose mais aussi la natriurèse. Il a été découvert que l'empagliflozine et la canagliflozine réduisaient la mortalité ainsi que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les diabétiques de type 2 à haut risque [23]. Les mécanismes cardioprotecteurs de ces médicaments ne sont pas précisément définis mais pourraient aller bien au-delà d'un simple effet diurétique, en agissant sur l'inflammation, le stress oxydatif, l'apoptose, la fibrose, la fonction mitochondriale et l'homéostasie ionique. Plusieurs essais sont en cours chez des patients IC-FEP avec ou sans diabète (EMPERIAL-Preserved et empagliflozine, DELIVER et dapagliflozine, MUSCAT-HF et luseogliflozine...).

5. Les techniques électriques

● Stimulation atriale gauche et resynchronisation atriale

Le remodelage atrial s'accompagne fréquemment d'un allongement de la conduction intra-atriale, augmentant le risque de fibrillation et retardant la systole atriale gauche qui se retrouve amputée par la fermeture de la valve mitrale. La stimulation atriale gauche *via* le sinus coronaire s'est avérée efficace à court terme sur les symptômes, les capacités fon-

ctionnelles et le taux de NT-proBNP [24], l'efficacité à long terme étant limitée par le passage en fibrillation permanente fréquent dans cette population (données non publiées). La stimulation bi-atriale pourrait s'avérer plus efficace à long terme en favorisant le maintien en rythme sinusal [25].

● Modulation de la contractilité cardiaque

La modulation de la contractilité cardiaque (CCM) consiste à délivrer une stimulation électrique non excitatoire au ventricule durant sa période réfractaire absolue pour améliorer ses performances contractiles. Cette technique a démontré un intérêt dans l'IC-FEP pour améliorer la qualité de vie et la tolérance à l'effort, avec des effets potentiels sur la régulation de la fibrose. Des données encourageantes sont également disponibles dans l'insuffisance cardiaque à FEVG intermédiaire (35-45 %). Un essai est en cours pour l'évaluer dans l'IC-FEP (CCM-HFpEF).

● Stimulation vagale

Des effets bénéfiques de la modulation du système nerveux autonome par la stimulation du nerf vague ont été observés dans plusieurs modèles animaux d'IC-FEP. L'étude ANTHEM-HFpEF a pour objectif d'évaluer la faisabilité et la tolérance de la technique chez des patients à FEVG intermédiaire et préservée.

6. Dispositifs de shunt interatrial

Un des principaux mécanismes responsables des symptômes et de l'élévation des pressions pulmonaires dans l'IC-FEP est la perte de la fonction réservoir de l'oreillette gauche (OG). La création d'une ouverture dans la cloison interatriale permet de "décharger" l'OG vers l'oreillette droite (OD) (*fig. 2*), à condition que la pression OD ne soit pas trop élevée. Plusieurs dispositifs sont à l'étude. L'étude de phase I REDUCE LAP-HF a démontré la bonne faisabilité,

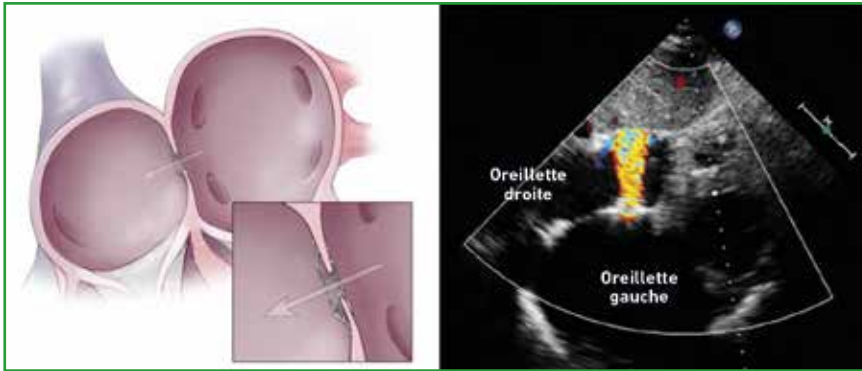


Fig. 2 : Dispositif de shunt interatrial [26].

la sécurité d'emploi du dispositif IASD II (Corvia Medical), ainsi qu'une amélioration de la classe NYHA, de la qualité de vie et du test de marche de 6 minutes [26], et une diminution de la mortalité par rapport à une survie prédite. Une pre-

mière étude randomisée, réalisée chez 94 patients IC-FEP, a montré une diminution significative de la pression capillaire à l'effort. L'étude randomisée de morbi-mortalité REDUCE LAP-HF II est en cours de recrutement.

Conclusion

L'IC-FEP n'est peut-être plus pour longtemps une maladie orpheline. La compréhension des mécanismes physiopathologiques progresse. Le présent consiste encore essentiellement à gérer la congestion et les comorbidités, mais aussi à mieux cerner les profils multiples des patients : ce "phénotypage" doit tenir compte des facteurs prédisposants d'une part, et de la présentation clinique d'autre part, de manière à administrer une thérapeutique individualisée (**tableau I**) [27]. Le futur s'ouvre sur de multiples pistes qu'il est difficile de décrire de manière exhaustive mais qui s'engagent sur des terrains biochimiques (inflammation, fibrose) ou mécaniques (décharge de l'OG par stimulation ou shunt atrial).

Présentation clinique des phénotypes de l'IC-FEP						
Phénotypes de l'IC-FEP en fonction des facteurs prédisposants		Congestion pulmonaire	+ incompetence chronotrope	+ hypertension pulmonaire	+ faiblesse du muscle squelettique	+ fibrillation atriale
	Surpoids/obésité/ syndrome métabolique/ diabète de type 2	● Diurétiques (diurétiques de l'anse dans le diabète) ● Restriction calorique ● Statines ● Nitrites/nitrates inorganiques ● Sacubitril ● Spironolactone	+ adaptation de la réponse atriale	+ vasodilatateurs pulmonaires (ex. : PDE-5)	+ programme d'entraînement physique	+ cardioversion + contrôle de la fréquence + anticoagulation
	+ hypertension artérielle	+ IEC/ARA II	+ IEC/ARA II + adaptation de la réponse atriale	+ IEC/ARA II + vasodilatateurs pulmonaires (ex. : PDE-5)	+ IEC/ARA II + programme d'entraînement physique	+ IEC/ARA II + cardioversion + contrôle de la fréquence + anticoagulation
	+ dysfonction rénale	+ ultrafiltration si besoin	+ ultrafiltration si besoin + adaptation de la réponse atriale	+ ultrafiltration si besoin + vasodilatateurs pulmonaires (ex. : PDE-5)	+ ultrafiltration si besoin + programme d'entraînement physique	+ ultrafiltration si besoin + cardioversion + contrôle de la fréquence + anticoagulation
	+ maladie coronarienne	+ IEC + revascularisation	+ IEC + revascularisation + adaptation de la réponse atriale	+ IEC + revascularisation + vasodilatateurs pulmonaires (ex. : PDE-5)	+ IEC + revascularisation + programme d'entraînement physique	+ IEC + revascularisation + cardioversion + contrôle de la fréquence + anticoagulation

Tableau I : Phénotypage des patients insuffisants cardiaques à FEVG préservée pour une adaptation thérapeutique individualisée [27].

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

BIBLIOGRAPHIE

1. PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 2016;18:891-975.
2. YANCY CW, JESSUP M, BOZKURT B *et al.* 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:776-803.
3. SMITH DT, FARZANEH-FAR R, ALI S *et al.* Relation of beta-blocker use with frequency of hospitalization for heart failure in patients with left ventricular diastolic dysfunction (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol*, 2010;105:223-228.
4. CLELAND JG, TENDERA M, ADAMUS J *et al.*; PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*, 2006;27:2338-2345.
5. WACHTELL K, BELLA JN, ROKKEDAL J *et al.* Change in diastolic left ventricular filling after one year of anti-hypertensive treatment: The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation*, 2002;105:1071-1076.
6. HWANG SJ, MELENOVSKY V, BORLAUG BA. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:2817-2827.
7. KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTECHE D *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016;37:2893-2962.
8. MACHINO-OHTSUKA T, SEO T, ISHIZU T *et al.* Relationships between maintenance of sinus rhythm and clinical outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation. *J Cardiol*, 2019;74:235-244.
9. ABDULLAH A, EIGBIKE G, SALAMA A *et al.* Relation of Obstructive Sleep Apnea to Risk of Hospitalization in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction from the National Inpatient Sample. *Am J Cardiol*, 2018;122:612-615.
10. BEALE AL, WARREN JL, ROBERTS N *et al.* Iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*, 2019;6:e001012.
11. PLATZ E, JHUND PS, CLAGGETT BL *et al.* Prevalence and prognostic importance of precipitating factors leading to heart failure hospitalization: recurrent hospitalizations and mortality. *Eur J Heart Fail*, 2018;20:295-303.
12. AGRINIER N, SCHOCKMEL M, THILLY N *et al.*; ODIN cohort participants. Effectiveness of a patient education programme in heart failure with preserved ejection fraction: Results from the ODIN cohort study using propensity score matching. *Arch Cardiovasc Dis*, 2018;111:5-16.
13. PANDEY A, PARASHAR A, KUMBHANI D *et al.* Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail*, 2015;8:33-40.
14. TSUJIMOTO T, KAJIO H. Use of Nitrates and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Mayo Clin Proc*, 2019;94:1210-1220.
15. EGGBEEN J, KIM-SHAPIRO DB, HAYKOWSKY M *et al.* One Week of Daily Dosing With Beetroot Juice Improves Submaximal Endurance and Blood Pressure in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*, 2016;4:428-437.
16. BORLAUG BA, KOEPP KE, MELENOVSKY V. Sodium Nitrite Improves Exercise Hemodynamics and Ventricular Performance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:1672-1682.
17. BORLAUG BA, ANSTROM KJ, LEWIS GD *et al.* Effect of Inorganic Nitrite vs Placebo on Exercise Capacity Among Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The INDIE-HFpEF Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2018;320:1764-1773.
18. MÁTYÁS C, NEMETH BT, OLAH A *et al.* Prevention of the development of heart failure with preserved ejection fraction by the phosphodiesterase-5A inhibitor vardenafil in rats with type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail*, 2017;19:326-336.
19. LOPEZ B, GONZALEZ A, BEAUMONT J *et al.* 2007. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2007;50:859-867.
20. DSCHETZIG TB. Relaxin-2 for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): Rationale for future clinical trials. *Mol Cell Endocrinol*, 2019;487:54-58.
21. VAN TASSELL BW, ARENA R, BIONDI-ZOCCAI G *et al.* Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). *Am J Cardiol*, 2014;113:321-327.
22. EVERETT BM, CORNEL JH, LAINCSAK M *et al.* Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation*, 2019;139:1289-1299.
23. ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JM *et al.*; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373:2117-2128.
24. LAURENT G, EICHER JC, MATHE A *et al.* Permanent left atrial pacing therapy may improve symptoms in heart failure patients with preserved ejection fraction and atrial dyssynchrony: a pilot study prior to a national clinical research programme. *Eur J Heart Fail*, 2013;15:85-93.
25. SAKSENA S, SLEE A, SAAD M. Atrial resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure with and without systolic left ventricular dysfunction: a pilot study. *J Interv Card Electrophysiol*, 2018;53:9-17.
26. KAYE DM, HASENFUSS G, NEUZIL P *et al.* One-Year Outcomes After Transcatheter Insertion of an Interatrial Shunt Device for the Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*, 2016;9.
27. SHAH SJ, KITZMAN DW, BORLAUG BA *et al.* Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*, 2016;134:73-90.

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