

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

PARAGON-HF : SACUBITRIL/VALSARTAN (ENTRESTO®) DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE À FRACTION D'ÉJECTION PRÉSERVÉE (HFpEF)

TRIDETTI J (1), NGUYEN TRUNG ML (1), ANCION A (2), LANCELLOTTI P (1, 2)

RÉSUMÉ : L'étude PARAGON HF («Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction») a comparé le sacubitril / valsartan (Entresto®) au valsartan seul, chez les patients insuffisants cardiaques (IC) à fraction d'éjection préservée (HFpEF), sur base d'un critère de jugement principal composite associant le total des hospitalisations pour IC et la mortalité cardiovasculaire. Après un suivi médian de 35 mois, une réduction non significative de 13 % du critère de jugement principal a été observée dans le groupe sacubitril/valsartan comparativement au groupe valsartan seul (risque relatif : 0,87, IC 95 % : 0,753-1,005, $p = 0,058$). En dépit de l'absence de significativité, la réduction du risque n'en demeure pas moins importante puisqu'elle concerne surtout les hospitalisations pour IC (RR 0,85, IC 95 % : 0,72-1,00), alors qu'aucun bénéfice n'est observé sur la mortalité cardiovasculaire. Une analyse de sous-groupe suggère que les femmes et les patients ayant une fraction d'éjection intermédiaire tirent davantage de bénéfice du traitement par sacubitril/valsartan. Concernant les critères secondaires, on notait une amélioration significative de la qualité de vie, une réduction de la symptomatologie liée à l'IC ainsi qu'une amélioration de la fonction rénale. Enfin, les patients dans le groupe sacubitril/valsartan avaient une incidence plus importante d'hypotension artérielle et d'œdème angioneurotique, mais une plus faible incidence d'hyperkaliémie, comparativement au groupe valsartan seul.

MOTS-CLÉS : Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée - Sacubitril/valsartan - LCZ 696 - Inhibiteur de la néprilysine et du récepteur de l'angiotensine

THE PARAGON-HF TRIAL

SUMMARY : The «Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction» (PARAGON HF) trial is a multicenter, randomized, double-blind study comparing the incidence of heart failure hospitalization and cardiovascular mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) treated with sacubitril/valsartan (Entresto®) versus valsartan alone. After a median follow-up of 35 months, the primary endpoint was reduced by 13 % in the sacubitril/valsartan group compared to the valsartan group (relative risk: 0.87, 95 % CI: 0.753-1.005, $p = 0.058$). Despite this lack of significance, the incidence of hospitalizations for heart failure was reduced (RR 0.85, 95 % CI: 0.72-1.00), whereas no benefit was observed on cardiovascular mortality. A subgroup analysis suggested that women and patients with an intermediate ejection fraction could get more benefit from the treatment. Concerning secondary criteria, a significant improvement in quality of life and in heart failure symptoms was observed in the group sacubitril/valsartan. There was a greater incidence of arterial hypotension and angioneurotic edema, but a lower incidence of hyperkalemia in the group sacubitril/valsartan.

KEYWORDS : Heart failure with preserved ejection fraction - Sacubitril/valsartan - LCZ 696 - Angiotensin receptor neprilysin inhibitor

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque (IC) est une affection grave. Son évolution naturelle est grevée d'une morbidité et d'une mortalité importantes, s'accompagnant d'une altération majeure des capacités fonctionnelles et d'hospitalisations répétées. Ces dernières années, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (HFrEF) a bénéficié de nombreuses avancées thérapeutiques, à l'instar de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (HFpEF), pour laquelle il n'existe aucune option thérapeutique spécifique. Pourtant, 5 % des sujets de plus de 60 ans souffrent d'une HFpEF, ce qui représente plusieurs millions d'individus en Europe

(1). Ce nombre est en constante évolution et devrait encore augmenter avec l'allongement de l'espérance de vie et la prévalence croissante de l'obésité et du diabète de type 2 (2). L'HFpEF représente plus de la moitié des hospitalisations pour IC (1); ces patients ont une qualité de vie aussi dégradée que ceux atteints d'HFrEF. L'étude PARAGON-HF s'inscrit dans ce contexte et ouvre des pistes pour la prise en charge thérapeutique de l'HFpEF.

RATIONNEL DE L'ÉTUDE

INSUFFISANCE CARDIAQUE À FRACTION D'ÉJECTION PRÉSERVÉE (HFpEF)

La mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) permet de distinguer trois groupes : IC à FEVG préservée ($> 50\%$, HFpEF), IC à FEVG réduite ($< 40\%$ HFrEF) et IC à FEVG modérément réduite (40 - 49 %, HFmEF) (2). La prévalence de l'HFpEF augmente avec l'âge et touche davantage les femmes que les hommes (1). Globalement, cette entité est souvent liée

(1) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.

(2) GIGA Cardiovasculaire, ULIège, Belgique.

à une accumulation de facteurs de risque et de comorbidités : hypertension artérielle, fibrillation atriale (FA), obésité, diabète, anémie, carence martiale, apnées du sommeil, bronchite chronique obstructive (3). La physiopathologie est complexe et met en jeu de nombreux phénomènes variables d'un individu à l'autre : altération de la fonction diastolique du ventricule gauche, dysfonction systolique subtile, dysfonction atriale, incompetence chronotrope, troubles artériels périphériques, etc. Contrairement à l'HFpEF, le diagnostic de l'HFpEF est fastidieux, particulièrement chez les patients ne présentant pas de signes majeurs de congestion. La probabilité diagnostique se base sur l'intégration de différents paramètres cliniques, biologiques et iconographiques (3). Comparativement à l'HFpEF, les hospitalisations et les décès chez les patients présentant une HFpEF sont plus susceptibles d'être d'origine non cardiovasculaire (4) et les patients sont souvent plus âgés et très symptomatiques avec une qualité de vie fortement altérée (5). Dès lors, l'amélioration de la symptomatologie et de la qualité de vie est également un objectif important dans la prise en charge de ces patients. Bien que quelques données favorables existent pour la spironolactone (6), le nébivolol (7) et le candésartan (8), aucun traitement n'a encore démontré, actuellement, une réduction évidente de la morbi-mortalité en cas d'HFpEF.

SACUBITRIL/VALSARTAN (ENTRESTO®)

Le sacubitril est un inhibiteur de la néprilysine, enzyme responsable de la dégradation endogène de peptides, tels les peptides natriurétiques, la bradykinine et l'adrénomédulline (9-11). L'inhibition de la néprilysine augmente la concentration plasmatique de ces peptides, ce qui entraîne un effet favorable dans l'insuffisance cardiaque en diminuant le tonus sympathique, en augmentant la natriurèse et en protégeant le myocarde de la fibrose et du remodelage (12, 13). Le LCZ 696 (Entresto®) associe le sacubitril à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le valsartan. Le blocage de la dégradation des peptides natriurétiques constitue une voie d'action complémentaire au blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et du système sympathique qui représentaient, jusqu'à présent, les deux axes thérapeutiques ciblant les principaux mécanismes physiopathologiques délétères de l'IC (14). PARADIGM-HF était une étude de phase III, randomisée en double aveugle, multicentrique, comparant la tolérance et l'efficacité de la combinaison sacubitril/valsartan au traitement de référence (énalapril dans l'étude) dans l'IC à

fraction d'éjection altérée (HFpEF) (15). L'étude a été arrêtée prématurément au vu des résultats largement en faveur de la nouvelle molécule. Comparativement à l'énalapril seul, la combinaison sacubitril/valsartan a permis une réduction de 20 % du critère primaire, un critère composite associant la mortalité cardiovasculaire (CV) et les hospitalisations pour IC (hazard ratio 0.80, $p < 0,001$). Ces résultats ont été implémentés dans de nombreuses recommandations internationales, dont celles de la Société Européenne de Cardiologie (2).

PARAMOUNT, une étude de phase II publiée en 2012, comparait, quant à elle, le sacubitril/valsartan au valsartan dans l'HFpEF. Par rapport au valsartan, le LCZ 696 (Entresto®) a permis une réduction plus importante du NT-proBNP à 12 semaines, une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA et une réduction du volume de l'oreillette gauche à 36 semaines (16).

C'est sur base de ces deux études qu'a été conçue l'étude PARAGON-HF, testant l'hypothèse d'une supériorité du sacubitril/valsartan vis-à-vis du valsartan, sur le critère composite total des hospitalisations pour IC ou mortalité CV, chez les patients souffrant d'une HFpEF.

PARAGON-HF

PATIENTS ET MÉTHODES

PARAGON-HF («Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction») est une étude randomisée en double aveugle et multicentrique (17). Les patients ont été recrutés dans 788 centres de 43 pays différents du 18 juillet 2014 au 16 décembre 2016. Ils devaient avoir plus de 50 ans et présenter une IC symptomatique (NYHA II à IV), avec une FEVG > 45 %, sous diurétique depuis au moins un mois. Ils devaient également être porteurs d'une anomalie structurale cardiaque (dilatation de l'oreillette gauche et/ou hypertrophie ventriculaire gauche) et avoir un taux de peptide natriurétique majoré (NT-proBNP > 200 pg/ml en cas d'hospitalisation pour IC dans les 9 mois précédents, > 300 pg/ml en l'absence d'hospitalisation; taux multiplié par 3 si présentant une fibrillation auriculaire à l'inclusion).

Le «design» de l'étude comprenait deux périodes successives de «run in» afin de s'assurer de la bonne tolérance du traitement à forte dose. Après l'arrêt des inhibiteurs du SRAA autres que les antagonistes des récepteurs à l'aldostérone, tous les patients étaient placés sous

valsartan, pour arriver à une dose de 80 mg deux fois par jour. Après une à deux semaines, le valsartan seul était remplacé par du sacubitril/valsartan 49/51 mg deux fois par jour pendant deux à quatre semaines. Les patients qui avaient bien toléré ces deux périodes étaient randomisés en double aveugle : sacubitril/valsartan 97/103 mg deux fois par jour ou valsartan 160 mg deux fois par jour. Au total, l'étude PARAGON-HF a inclus 4.822 patients : 2.419 dans le groupe sacubitril/valsartan et 2.403 dans le groupe valsartan seul, pour un suivi d'une durée moyenne de 35 mois. Notons que 925 patients (19 %) ont été retirés de l'étude après les deux périodes de «run in», le plus souvent suite à l'apparition d'une manifestation indésirable (hypotension, insuffisance rénale, hyperkaliémie). Les caractéristiques principales des patients sont résumées dans le **Tableau I**. En majorité, les patients étaient peu symptomatiques à l'inclusion (NYHA II 77 %), mais présentaient de nombreuses comorbidités (obésité 49 %, insuffisance rénale 47 %, hypertension 96 %, diabète 43 %) et 38 % avaient déjà été hospitalisés pour IC dans les 9 mois précédant le début de l'étude (18). Du fait de l'importance des comorbidités, la plupart d'entre eux (86 %) était déjà traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), ce qui aurait rendu impossible la réalisation d'une sous-étude traitement *versus* placebo.

RÉSULTATS PRINCIPAUX

Les patients étaient revus toutes les 4 à 16 semaines. Après un suivi médian de 35 mois, une réduction non significative de 13 % du critère de jugement principal (total des hospitalisations pour IC et décès de cause CV) a été observée dans le groupe sacubitril/valsartan comparativement au groupe valsartan seul (risque relatif ou RR : 0,87, intervalle de confiance 95 % ou IC 95 % : 0,753-1,005, $p = 0,059$). Malgré l'absence de significativité, la réduction du risque n'est pas négligeable. Si l'on détaille le critère composite principal, la réduction concerne surtout les hospitalisations pour IC (RR : 0,85, IC 95 % : 0,72-1,00), alors qu'aucun bénéfice n'est observé sur la mortalité CV (**Tableau II**). Etant donné l'absence de significativité statistique sur le critère primaire, les investigateurs de l'étude ont également réalisé une analyse de sous-groupe. Celle-ci suggère une hétérogénéité dans la réponse au traitement par sacubitril/valsartan. La réduction du critère de jugement principal était toutefois statistiquement significative dans deux sous-groupes : chez les femmes (RR : 0,73, IC 95 % : 0,59-0,90) et en cas de

FEVG comprise entre 45 % et 57 % (RR : 0,78, IC 95 % : 0,64-0,95).

Concernant les critères secondaires, on notait à 8 mois une amélioration significativement plus importante de la classe NYHA dans le groupe sacubitril/valsartan par rapport au groupe valsartan seul (odds ratio ou OR : 1,45, IC 95 % : 1,13-1,86, $p = 0,004$). Il en était de même pour la qualité de vie (appréciée par le score KCCQ : «Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire») et l'évolution de la fonction rénale. Les décès de toutes causes ne différaient pas entre les deux groupes (**Tableau II**).

Rappelons que 370 patients (15,4 %) dans le groupe sacubitril/valsartan et 387 patients (16,2 %) dans le groupe valsartan seul ont arrêté l'étude suite à l'apparition d'effets secondaires. Ces derniers étaient comparables à ceux observés dans l'étude PARADIGM-HF : davantage d'hypotension, mais moins d'élévation de la créatininémie et de l'hyperkaliémie dans le groupe sacubitril/valsartan. Enfin, il y avait un peu plus d'œdèmes angioneurotiques dans le groupe sacubitril/valsartan (14 patients) comparativement au groupe valsartan seul (4 patients), sans jamais compromettre les voies respiratoires.

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Les caractéristiques initiales des patients de PARAGON-HF étaient, globalement, identiques aux essais antérieurs sur HFpEF (18). Comparativement aux études sur l'HFREF, les patients de PARAGON-HF étaient, en moyenne, plus âgés, avec une proportion beaucoup plus élevée de femmes. La prévalence des comorbidités était également élevée (hypertension, diabète, maladie coronarienne, fibrillation auriculaire et insuffisance rénale). Au total, 32 % des patients avaient une fibrillation auriculaire au moment de l'inclusion et plus de la moitié avaient des antécédents de fibrillation auriculaire, ce qui suggère que les tachycardies supra-ventriculaires sont extrêmement communes dans l'HFpEF. Bien que la réduction du risque soit modeste, le sacubitril/valsartan a réduit de 13 % le critère de jugement primaire, principalement suite à une réduction des hospitalisations pour IC. L'une des hypothèses pour expliquer cet échec sur la mortalité CV est que celle-ci est davantage liée aux comorbidités qu'à la pathologie cardiaque induisant la dysfonction diastolique dans l'HFpEF. Ces résultats insistent donc sur la nécessité de rechercher et de traiter les comorbidités associées à la maladie, comme le rappelle la Société Européenne de Cardiologie dans ses recommandations (2).

Tableau I. Résumé des caractéristiques de base des patients de PARAGON-HF.

Caractéristiques	Sacubitril-valsartan (N = 2.407)	Valsartan (N = 2.389)
AGE (ANNÉES)	72,7 ± 8,3	72,8 ± 8,5
SEXE FÉMININ (NO. (%))	1.241 (51,6)	1.238 (51,8)
PRESSIION ARTÉRIELLE SYSTOLIQUE (mmHg)	130,5 ± 15,6	130,6 ± 15,3
FRÉQUENCE CARDIAQUE (BATS/MIN)	70,6 ± 12,3	70,3 ± 12,2
IMC (KG/M ²)	30,2 ± 4,9	30,3 ± 5,1
CRÉATININE SÉRIQUE (MG/DL)	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3
DFG ESTIMÉ (ML/MIN/1,73 M ²)	63 ± 19	62 ± 19
FEVG (%)	57,6 ± 7,8	57,5 ± 8,0
NT-PROBNP (PG/ML)	904 (475-1.596)	915 (453-1.625)
CLASSIFICATION FONCTIONNELLE NYHA (NO. (%))		
I	73 (3,0)	64 (2,7)
II	1.866 (77,5)	1.840 (77,0)
III	458 (19,0)	474 (19,8)
IV	8 (0,3)	11 (0,5)
ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX (NO. (%))		
Cardiopathie ischémique	899 (37,4)	824 (34,5)
Hypertension artérielle	2.304 (95,7)	2.280 (95,4)
Diabète	1.046 (43,5)	1.016 (42,5)
Fibrillation atriale ou flutter	775 (32,2)	777 (32,5)
AVC	266 (11,1)	242 (10,1)
Hospitalisation pour IC	1.135 (47,2)	1.171 (49,0)
SCA	561 (23,3)	522 (21,9)

DFG = débit de filtration glomérulaire; IC : insuffisance cardiaque; IMC = indice de masse corporelle; FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche; NYHA = New York Heart Association; AVC = accident vasculaire cérébral; SCA = syndrome coronarien aigu.

Tableau II. Résumé des résultats (critères de jugements primaires et secondaires) de PARAGON-HF.

	Sacubitril-valsartan (N = 2.407)	Valsartan (N = 2.389)	RR ou OR (IC 95 %)
Critères primaires			
No. total d'hospitalisation pour DC ou mortalité CV	894	1.009	RR : 0,87 (0,75-1,01)
No. total d'hospitalisation pour DC	690	797	RR : 0,85 (0,72-1,00)
Mortalité CV (No. (%))	204 (8,5 %)	212 (8,9 %)	HR : 0,95 (0,79-1,16)
Critères secondaires			
Changement du score KCCQ à 8 mois	-1,6 ± 0,4	-2,6 ± 0,4	NS (0,0-2,1)
Amélioration > 5 points du score KCCQ	33 %	26,9 %	OR : 1,30 (1,04-1,61)
Amélioration de la classe NYHA à 8 mois (No. %)	347 / 2.316 (15,0)	289 / 2.302 (12,6)	OR : 1,45 (1,13-1,86)
Événements rénaux ((No. (%))	33 (1,4)	64 (2,7)	HR : 0,50 (0,33-0,77)
Mortalité toutes causes (No. (%))	342 (14,2)	349 (14,6)	HR : 0,97 (0,84-1,13)

RR = risque relatif; OR = odds ratio; IC = intervalle de confiance; HR = hazard ratio; No. = nombre; NS : non significatif; DC = décompensation cardiaque; CV = cardiovasculaire; Score KCCQ = le score clinique KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) va de 0 à 100, les scores les plus élevés indiquent une symptomatologie et limitations physiques moindres; Événements rénaux = décès suite à insuffisance rénale, insuffisance rénale terminale ou réduction du débit de filtration glomérulaire de 50 % ou plus par rapport au niveau initial.

Les patients atteints d'HFpEF sont fortement symptomatiques et ont souvent une qualité de vie altérée (5). Dès lors, le bénéfice clinique significatif du sacubitril/valsartan sur le valsartan seul doit être pris en considération dans notre réflexion sur l'intérêt du traitement en pratique clinique.

L'HFpEF est une entité clinique hétérogène avec plusieurs phénotypes décrits sans réel consensus sur la prise en charge actuellement. La physiopathologie de l'HFpEF au niveau du myocarde met en jeu des mécanismes variables en fonction du phénotype de la maladie. Un seul médicament ne peut agir sur tous ces paramètres. Afin d'améliorer la caractérisation de la maladie, un phénotypage moléculaire est en cours d'élaboration et pourrait mieux cibler les patients nécessitant ce type de traitement. L'analyse par sous-groupes suggère, en outre, que les patients ayant une FEVG relativement basse (entre 45 % et 57 %) tirent davantage de bénéfice du traitement, de même que les femmes qui sont proportionnellement plus nombreuses que les hommes dans l'HFpEF. Plusieurs analyses *post hoc* d'études antérieures ont également démontré que d'autres traitements efficaces dans l'HFrEF, le sont probablement aussi chez les patients avec une FEVG intermédiaire et une dysfonction systolique légère à modérée (19-21). Initialement, on a émis l'hypothèse que l'IC à FEVG intermédiaire HFmrEF (FEVG entre 40-49 %) était un sous-groupe d'HFpEF dans lequel les patients présentaient une maladie coronarienne (22). Néanmoins, la comparaison des caractéristiques cliniques, des comorbidités, du pronostic et du résultat des traitements chez les patients atteints de HFpEF, HFmrEF et HFrEF a permis de considérer l'HFmrEF plutôt comme un groupe intermédiaire, qui ressemble plus souvent à l'HFrEF qu'à HFpEF (23). PARAGON-HF confirme cette hypothèse et tend à agrandir ce groupe en incluant les patients avec une FEVG entre 50 et 57 %. D'autres études sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

L'étude CHARM-Preserved a démontré que le candésartan (antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II), comparativement au placebo, chez les patients atteints de HFpEF, pourrait réduire les hospitalisations pour IC (8). Malheureusement, le valsartan seul n'a jamais été testé dans cette indication. Etant donné que la majorité des patients inclus dans PARAGON-HF (86 %) étaient traités par un IEC/ARA II, les investigateurs ont considéré qu'il était impossible de réaliser une étude *versus* placebo. Cependant, l'utilisation d'ARA-II n'est actuellement pas recommandée dans l'HFpEF suite à l'absence

de données suffisantes. De ce fait, il n'est pas exclu que le bénéfice potentiel des ARA-II chez les patients HEpEF puisse avoir contribué à la faible différence d'efficacité de traitement dans les deux groupes inclus dans PARAGON-HF.

CONCLUSION

Bien que la diminution du risque soit modeste, le sacubitril/valsartan a réduit de 13 % environ le critère combiné et principalement les hospitalisations pour IC. L'analyse par sous-groupes suggère, en outre, que les femmes tirent davantage de bénéfice du traitement, de même que les patients ayant une FEVG intermédiaire. Enfin, le sacubitril/valsartan améliore la qualité de vie des patients HFpEF, notamment en diminuant la symptomatologie liée à l'IC.

BIBLIOGRAPHIE

1. Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP et al. Epidemiology of heart failure : the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;**16**:242-52.
2. Ponikowski P, Poland C, Voors AA, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;**37**:2129-200.
3. Pieske B, Tscho C, Boer RA De, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction : the HFA – PEFF diagnostic algorithm : a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;**40**:3297-317.
4. Danielle MH, Margaret MR, Susan AW, et al. Death in heart failure : a community perspective. *Circ Heart Fail* 2008;**1**:91-7.
5. Lewis EF, Lamas GA, Meara EO, et al. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail* 2007;**9**:83-91.
6. Pitt B, Pfeffer M, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;**370**:1383-92.
7. Van Veldhuisen DJ, Cohen-solal A, Böhm M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:2150-8.
8. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction : the CHARM- Preserved Trial. *Lancet* 2003;**362**:777-81.
9. Cruden NLM, Fox KAA, Ludlam CA, et al. Neutral endopeptidase inhibition augments vascular actions of bradykinin in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension* 2004;**44**:913-8.
10. Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA, et al. Neutral endopeptidase inhibition : augmented atrial and brain natriuretic peptide, haemodynamic and natriuretic responses in ovine heart failure. *Clin Sci (Lond)* 1996;**91**:283-91.
11. Wilkinson IB, McEniery CM, Bongaerts KH, et al. Adrenomedullin (ADM) in the human forearm vascular bed: Effect of neutral endopeptidase inhibition and comparison with proadrenomedullin NH2-terminal 20 peptide (PAMP). *Br J Clin Pharmacol* 2001;**52**:159-64.

12. Maric C, Zheng W, Walther T. Interactions between angiotensin II and atrial natriuretic peptide in renomedullary interstitial cells: The role of neutral endopeptidase. *Nephron Physiol* 2006;**103**:149-57.
13. Kuhn M. Molecular physiology of natriuretic peptide signalling. *Basic Res Cardiol* 2004;**99**:76-82.
14. Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *JACC Heart Fail* 2014;**2**:663-70.
15. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014;**371**:993-1004.
16. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction : a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;**380**:1387-95.
17. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;**381**:1609-20.
18. Solomon SD, Rizkala AR, Lefkowitz MP, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure and preserved ejection fraction in the PARAGON-HF Trial. *Circulation* 2018;**11**:1-10.
19. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM : characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:1230-9.
20. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction : an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 2018;**39**:26-35.
21. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016;**37**:455-62.
22. Lam CSP, Solomon SD. The middle child in heart failure : heart failure with mid-range ejection fraction (40 – 50 %). *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:1049-55.
23. Xin Y, Chen X, Zhao Y, et al. The impact of heart rate on patients diagnosed with heart failure with mid-range ejection fraction. *Anatol J Cardiol* 2019;**21**:68-74.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr P. Lancellotti, Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.
Email : plancellotti@chuliege.be