

# RECOMMANDATIONS EUROPÉENNES CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE À FRACTION D'ÉJECTION RÉDUITE

RIBEIRO COELHO S (1), ANCION A (1), NGUYEN-TRUNG ML (1), LANCELLOTTI P (1)

**RÉSUMÉ :** L'insuffisance cardiaque (IC) demeure, malgré des avancées thérapeutiques croissantes, un fardeau majeur en termes de santé publique (1). Elle est grevée d'une importante mortalité et impacte de manière significative le quotidien de ces patients avec, entre autres, des hospitalisations répétées et prolongées (hIC). Cet article vise à mettre l'accent sur les modalités thérapeutiques de prise en charge du patient présentant une IC à fraction d'éjection réduite (HFrEF) recommandées par la Société Européenne de Cardiologie. Un changement important s'opère au niveau du traitement pharmacologique suite à la découverte de nouvelles classes médicamenteuses.

**MOTS-CLÉS :** *Insuffisance cardiaque - Traitement - Recommandations*

## EUROPEAN RECOMMENDATIONS CONCERNING THE MANAGEMENT OF CHRONIC HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION

**SUMMARY :** Heart failure remains, despite increasing therapeutic advances, a major burden in terms of public health. It is associated with a significant mortality and dramatically impacts the daily life of these patients with, among other things, repeated and prolonged hospitalizations. This article aims to focus on the therapeutic modalities for the management of patients with heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF) recommended by the European Society of Cardiology. A significant change is taking place in pharmacological treatment following the discovery of new drug classes.

**KEYWORDS :** *Heart failure - Treatment - Recommendations*

## INTRODUCTION

Les nouvelles recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) aiguë et chronique ont été récemment revues et publiées par la Société Européenne de Cardiologie (2). Cet article est surtout consacré à la prise en charge revisitée des patients souffrant d'IC à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) réduite (HFrEF), dont les buts sont de réduire la mortalité, de prévenir les ré-hospitalisations, tout en diminuant les symptômes et en améliorant les capacités fonctionnelles des patients au quotidien.

L'HFrEF est caractérisée par une hyperactivation du système orthosympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone. Il en résulte une rétention hydrosodée avec développement secondaire d'une fibrose intra-myocardique entravant le fonctionnement mécanique et électrique du cœur. Ce mécanisme, visant initialement à maintenir le débit cardiaque, devient rapidement délétère avec développement d'une surcharge volumique chronique submergeant la loi de Franck-Starling (3). La fonction ventriculaire s'altère alors progressivement, jusqu'à entraîner le décès.

L'importance de freiner ces mécanismes neuro-humoraux avec l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou des récepteurs AT-1 à l'angiotensine II (sartans ou ARA) et des antagonistes de l'aldostérone (spironolactone) est établie depuis longtemps. D'autres axes ont été plus récemment la cible de nouvelles thérapies parmi lesquelles, on compte les antagonistes des récepteurs AT-1 à l'angiotensine II associés à un inhibiteur de la néprilysine (ARNI) et les inhibiteurs du co-transporteur 2 sodium-glucose (SGLT2 ou gli-flozines).

## DÉFINITION

L'IC est définie comme un syndrome caractérisé par une triade de symptômes, de signes cliniques et de dysfonction cardiaque fonctionnelle et/ou structurelle, entraînant une diminution du débit cardiaque et/ou une surcharge chronique en pression/volume du ventricule gauche au repos ou à l'effort (2). Le manque de spécificité des symptômes conduit encore souvent à un diagnostic tardif.

La Société Européenne de Cardiologie définit trois phénotypes distincts d'IC basés sur la mesure de la FEVG : IC à FEVG préservée  $\geq 50$  % appelée HFpEF («*preserve*»); IC à FEVG légèrement réduite (41 à 49 %) appelée HFmrEF («*midly reduced*»); IC à FEVG réduite  $\leq 40$  % appelée HFrEF («*reduced*»). L'intérêt de cette classification est

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

principalement à visée thérapeutique : chaque phénotype est sous-tendu par des mécanismes physiopathologiques distincts et, par conséquent, un algorithme thérapeutique propre. Il est cependant important de noter l'adaptation de nomenclature pour les patients présentant une IC à FEVG comprise entre 41 et 49 % passant de «*Heart Failure with mid range ejection fraction*» à «*Heart failure with mildly reduced ejection fraction*» afin de souligner justement le fait que, contrairement aux recommandations de 2016 où ces patients étaient plutôt assimilés à ceux de l'HFpEF, la tendance actuelle est de leur proposer les mêmes classes médicamenteuses que ceux souffrant d'HFREF (classe IIb).

## NOUVEL ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE

Depuis la précédente édition en 2016, trois nouvelles classes de médicaments ont émergé, et deux d'entre elles sont reprises dans les recommandations : le véricigat, un stimulateur de la guanylate cyclase, et les gliflozines avec la dapagliflozine et l'empagliflozine. Un point d'honneur est également accordé à l'importance de la personnalisation du traitement grâce aux traitements de deuxième ligne tels que l'ivabradine ou la digoxine. L'algorithme de prise en charge pour tous les patients porteurs d'une HFREF comporte la prescription de 4 grandes classes médicamenteuses :

- 1) IEC ou ARA, si intolérance, ou un ARNI. Le sacubitril-valsartan (Entresto®) étant actuellement le seul représentant de cette classe;
- 2) antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (MRA);
- 3) bêtabloquant;
- 4) gliflozine (SGLT2).

On vise une prescription rapide, simultanée et maximale de ces 4 molécules en tenant compte, bien sûr, des caractéristiques cliniques présentées par chaque patient, des contre-indications et des effets secondaires (**Tableaux I-III**).

## TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

### DIURÉTIQUES

Les diurétiques constituent la première ligne de traitement en cas d'IC aiguë. En chronique, le but est à la fois d'obtenir et de maintenir un état d'euvolémie grâce à la plus petite dose possible. Une recommandation de classe I s'applique à la recherche de signes résiduels de congestion avant la sortie d'hospitalisation. Bien qu'aucune

étude en termes de morbi-mortalité n'ait été réalisée, il est important de se rappeler que la majorité des études concernant les patients présentant une HFREF ont été conduites avec l'usage de diurétiques. Les diurétiques de l'anse sont utilisés en première intention. L'association avec un thiazidique peut être utile en cas de résistance au traitement, mais la prudence est de mise en raison du risque de majoration des troubles ioniques (4).

## LES QUATRE PILIERS DE L'IC (FIGURE 1)

### PILIER 1 : IECA/ARA/ARNI

La dysfonction systolique présente chez les patients HFREF génère un débit cardiaque faible conduisant à une hypoperfusion des organes. Au niveau rénal, cette hypoperfusion donne naissance à une cascade enzymatique avec comme trigger initial la sécrétion de rénine. Il s'ensuit une sécrétion rapide d'angiotensine I, elle-même rapidement métabolisée en angiotensine II par l'angiotensine convertase, conduisant *in fine* à une rétention hydrosodée et à une vasoconstriction artériolaire induites par la sécrétion d'aldostérone et d'ADH. C'est donc naturellement que les IEC s'inscrivent comme première ligne de traitement en montrant une réduction significative des symptômes et de la mortalité chez les patients HFREF (5).

En 2014, un bouleversement s'opère avec l'apparition de la combinaison du valsartan et d'un inhibiteur de la néprilysine (sacubitril), commercialisé sous le nom de Entresto® (LCZ696), montrant un effet considérable sur l'amélioration de la qualité de vie et la réduction des symptômes en agissant notamment sur le remodelage ventriculaire gauche, ainsi qu'une supériorité significative en termes de réduction de mortalité globale et du nombre d'hospitalisations par rapport à l'IEC (énalapril) chez les patients présentant une HFREF.

Bien que l'étude PIONEER-HF publiée en 2019 indique qu'il y aurait un bénéfice à introduire un ARNI chez les patients vierges d'IEC afin de réduire notamment le nombre d'hospitalisations, actuellement, afin d'obtenir le remboursement de l'ARNI en Belgique, un traitement par IEC doit avoir été tenté au préalable. L'initiation de l'ARNI se fera alors chez les patients demeurant symptomatiques malgré un traitement médical optimal (TMO) et ce, 36 heures après l'arrêt de l'IEC afin de prévenir le risque d'angio-œdème. Grâce à son petit effet diu-

**Tableau I. Effets secondaires du traitement médicamenteux de l'IC en fonction de leur fréquence d'apparition**

Effets secondaires	Hypotension/ orthostatisme	Hyperkaliémie	Fléchissement de la fonction rénale	Réduction de la fréquence cardiaque	Gynécomastie	Risque d'infection fongique génitale (glycosurie)	Goutte	Trouble érectile	Angio-œdème
IEC/ARNI	+++	+++	++*	-	-	-	-	-	+/-
Antagoniste de l'aldostérone	+++	+++	++	-	+ spironolactone - éplérénone	-	-	-	-
Bêta-bloquant	+/+**	-	-	+++	-	-	-	+/-	-
iSGLT2	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Diurétique de l'anse	+	-	-	-	-	-	+	-	-
Procoralan®	+	-	-	+++	-	-	-	-	-
Digoxine	-	-	-	+++	-	-	-	-	-

- : absent. +/- : rare. + : peu fréquent. ++ : fréquent. +++ : très fréquent.

\* dégradation initiale puis stabilisation dans le temps. \*\* en fonction de la sélectivité du bêta-bloquant utilisé

**Tableau II. Contre-indications médicamenteuses dans l'HFREF**

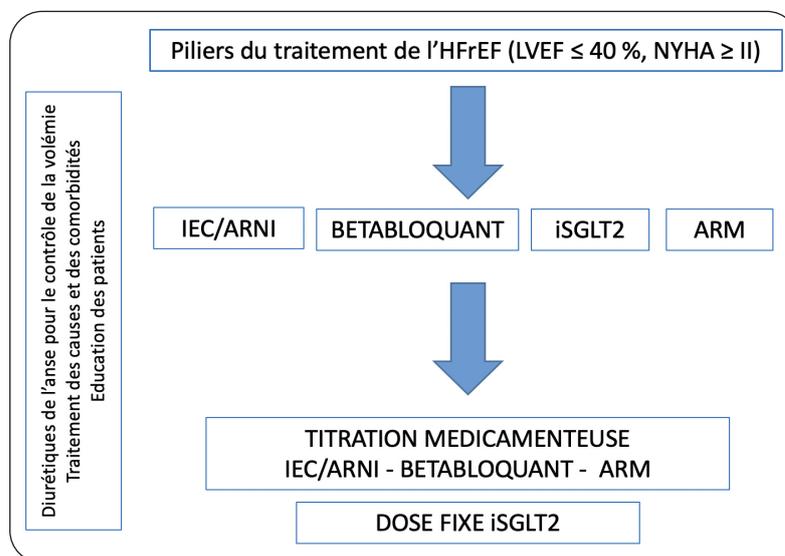
Contre-indication absolue dans l'HFREF	AINS	Anti-calciques non-dihydropyridine (vérapamil et diltiazem)	Glitazones	Moxonidine
Contre-indication relative dans l'HFREF	Tamsulosine	Fébuxostat		

**Tableau III. Contre-indications à l'initiation de la thérapie médicamenteuse de l'IC**

Contre-indications						
IEC/ARNI*	Hypotension sévère symptomatique < 80 mmHg de PAs.	Hyperkaliémie sévère > 6,5 mM **	Sténose bilatérale des artères rénales (y penser si dégradation importante de la GFR sous traitement)	Angio-œdème héréditaire ou idiopathique	Utilisation concomitante d'un IEC, d'un sartan, ou d'un inhibiteur direct de la rénine (aliskiren)	Insuffisance hépatique sévère
Antagoniste de l'aldostérone	Hypotension sévère symptomatique < 80 mmHg de PAs	Hyperkaliémie sévère > 6,5 mM **	Maladie d'Addison	Insuffisance rénale aiguë		
Bêta-bloquant	Bloc AV de haut grade	Choc cardiogénique ou insuffisance cardiaque aiguë instable	Phénomène de Raynaud	Asthme bronchique sévère		
iSGLT2*	Diabète de type 1	GFR < 20 ml/min/1,72 m <sup>2</sup> (dapagliflozine) GFR < 25 ml/min/1,72 m <sup>2</sup> (empagliflozine)				
Diurétique de l'anse	Troubles électrolytiques importants	Anurie persistante				
Procoralan®*	Pas d'effet si FA	Non remboursé si FC ≤ 75 bpm sous traitement bêta-bloquant maximal toléré	Choc cardiogénique ou insuffisance cardiaque aiguë instable	Syndrome coronarien aigu ou angor instable	Bradycardie sévère (sick sinus syndrome)	Association avec inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (dont vérapamil et diltiazem)
Digoxine	Hypokaliémie	Ischémie myocardique	Prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale sévère	BAV de haut grade	WPW ou voie accessoire (risque lors d'un passage éventuel en arythmie supraventriculaire)	

\*Nécessite une demande de remboursement. \*\*A noter que s'il existe une hyperkaliémie précédant l'initiation du traitement ou induite par le traitement, un chélateur de potassium peut-être introduit au long cours (Veltassa® ou Lokelma®).

**Figure 1. Illustration des quatre piliers pharmacologiques pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (HFREF)**



IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion. ARNi : Inhibiteur du récepteur de l'angiotensine-néprilysine.  
iSGLT2 : Inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2. ARM : Antagoniste du récepteur des minéralocorticoïdes.

rétiq ue, son utilisation permet de diminuer les besoins en diurétiques de l'anse. L'hyperkaliémie n'est qu'exceptionnellement un facteur limitant son introduction. À noter que les ARA (sartans) sont réservés en troisième ligne de traitement en raison d'un moindre effet sur la mortalité que les IEC (6).

## PILIER 2 : LES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS AUX MINÉRALOCORTICOÏDES

Les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (MRA) empêchent les effets de l'aldostérone qui favorise la rétention hydrosodée et la fibrose myocardique (7). La spironolactone est utilisée en première intention mais comporte des effets indésirables tels que principalement une gynécomastie, basée sur ses propriétés anti-androgéniques. Dans ce cas, l'éplérénone, plus sélective, peut être utilisée (8). L'utilisation des MRA (agissant comme diurétique d'épargne potassique) peut-être utile pour prévenir l'hypokaliémie induite par l'utilisation de diurétiques. Son association avec les IEC ou ARA est toutefois plus à même de donner une hyperkaliémie.

## PILIER 3 : LES BÊTABLOQUANTS

L'hyperactivité du système sympathique est le «*primum movens*» de l'entrée en HFREF. S'efforçant de maintenir un débit cardiaque et une perfusion correcte des organes, ce système

conduit à une vasoconstriction périphérique et à une élévation inappropriée de la fréquence cardiaque, aggravant notamment le risque d'ischémie myocardique et d'arythmies malignes. L'utilisation de bêtabloquants sélectifs est dès lors recommandée (y compris chez les patients présentant une pathologie pulmonaire chronique obstructive) (9), permettant une réduction de la mortalité d'environ 35 % par rapport à un placebo (10, 11). En cas de décompensation cardiaque aiguë, les bêtabloquants ne sont pas indiqués car ils peuvent aggraver le tableau en raison de leur (bien que faible) effet inotrope négatif.

## PILIER 4 : LES INHIBITEURS DES SGLT2 (iSGLT2)

Les iSGLT2, gliflozines, agissent comme inhibiteurs du co-transporteur SGLT2, empêchant ainsi la réabsorption tubulaire rénale du glucose et du sodium. Cette classe de médicaments, initialement étudiée dans le traitement du diabète de type 2, est devenue la principale nouvelle référence médicamenteuse dans le traitement de l'HFREF (12). L'utilisation de la dapagliflozine ou de l'empagliflozine chez les patients IC avec maladie rénale associée (DFG  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), diabétique ou non, a permis de montrer une diminution significative de la mortalité cardiovasculaire et des HIC (13, 14).

La dapagliflozine a également démontré un effet néphroprotecteur en prévenant la dégradation de la fonction rénale au long cours (15). L'utilisation des iSGLT2 chez les patients IC peut se faire jusqu'à un DFG fixé à 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, valeur nettement inférieure à celle établie pour ses propriétés hypoglycémiantes. L'instauration de ce traitement est simple : la dose initiale pour les deux molécules est de 10 mg et aucune titration n'est nécessaire. En termes de manifestations indésirables, on rapporte une majoration du risque de survenue d'infection fongique génitale (et non urinaire), ne devant cependant pas conduire à un arrêt définitif du traitement. Les iSGLT2 sont contre-indiqués en cas de diabète de type 1 en raison du risque accru d'acidocétose euglycémique. Enfin, la diurèse osmotique et la natriurèse constituent un atout supplémentaire afin de réduire les signes congestifs et le recours aux diurétiques de l'anse. Elle présente l'avantage par rapport aux autres diurétiques de ne pas induire de dyskaliémie et de ne pas stimuler le système sympathique car elle n'occasionne pour ainsi dire pas d'hypotension artérielle (16).

## TRAITEMENTS DE DEUXIÈME LIGNE

### IVABRADINE

L'ivabradine (Procoralan®) permet un effet chronotrope négatif pur en inhibant le courant If au niveau du nœud sinusal et n'a donc pas d'effet en cas de fibrillation auriculaire. Elle peut être initiée chez les patients présentant une HFREF avec FEVG ≤ 35 %, lorsque la fréquence cardiaque demeure supérieure à 70 bpm malgré une dose maximale tolérée de bêtabloquant. Cette molécule est à considérer (classe de recommandation IIa) en raison d'un réel impact du contrôle de la fréquence cardiaque sur la mortalité et le taux de ré-hospitalisations chez les patients présentant une IC.

### DIGOXINE

La digoxine, quant à elle, en ralentissant la conduction à la fois au niveau du nœud sinusal et du nœud auriculo-ventriculaire, peut être utilisée en association avec le traitement par bêtabloquant pour améliorer le contrôle de la fréquence cardiaque en cas de fibrillation auriculaire (classe de recommandation IIa), mais ne se substitue pas aux antiarythmiques en tant que tels. Dans l'IC en rythme sinusal, les études actuelles semblent peu favorables à son utilisation pour réduire le risque d'hospitalisa-

tion pour IC (étude DIG), ce qui lui accorde une place en classe de recommandation IIb chez ces patients demeurant symptomatiques malgré un traitement médical optimal. On recommande un contrôle de son taux sérique 24h après la première prise et la prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale, compte tenu d'un index thérapeutique étroit et de l'absence de possibilité d'épuration extra-rénale de la molécule. Son utilisation est contre-indiquée en présence d'une hypokaliémie ou d'une ischémie myocardique en raison d'une majoration du seuil de sensibilité du myocarde à ses effets pro-arythmogènes.

## DISPOSITIFS MÉDICAUX

Il existe, outre les options pharmacologiques, des outils mécaniques recommandés en cas de persistance de symptômes après 3 mois de traitement médical optimal et d'une FEVG demeurant ≤ 35 %. Ils ont pour but d'optimiser le traitement et d'améliorer le pronostic de l'IC en permettant une prise en charge davantage orientée sur les caractéristiques de la maladie.

### PRÉVENTION DE LA MORT SUBITE ET TRAITEMENT NON PHARMACOLOGIQUE

L'implantation d'un défibrillateur est recommandée en classe la dans les cardiopathies ischémiques (rétrogradée vers une recommandation IIa pour les étiologies non ischémiques) afin de prévenir la mort subite. La thérapie de resynchronisation cardiaque (dite «CRT-P ou -D en fonction de l'association ou non d'une fonction défibrillante») est recommandée chez ces patients lorsqu'ils présentent un aspect de bloc de branche gauche complet avec un QRS > 150 ms (rétrogradée vers une recommandation IIa en cas de QRS entre 130-149 ms) afin de lutter contre la présence d'un asynchronisme intra-ventriculaire, aggravant la dysfonction systolique ventriculaire gauche (17). La thérapie de resynchronisation est, par ailleurs, clairement recommandée chez les patients présentant une indication de stimulation («pacing») ventriculaire pour un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré avec une FEVG ≤ 40 %, et ce, indépendamment de la largeur des QRS et des symptômes.

### TÉLÉSURVEILLANCE (18)

*«La télésurveillance a pour objet de permettre à un professionnel de santé d'interpréter à distance les données nécessaires au suivi médical d'un patient et, le cas échéant, de prendre des*

décisions relatives à la prise en charge de ce patient. L'enregistrement et la transmission des données peuvent être automatisés, réalisés par le patient lui-même ou par un professionnel de santé» (19). La télésurveillance du patient IC joue un rôle important en termes de réduction des hIC, en anticipant ou en objectivant en temps réel les paramètres plaçant pour la présence d'une surcharge hydrosodée ou de troubles du rythme. Elle aurait également, de façon moins évidente, un effet sur le taux de mortalité (IIb). Il s'agit d'un versant personnalisé de la médecine, qui se veut proche et réactif à l'état de santé du patient. La télésurveillance permet également de renforcer la coordination au sein même de l'équipe impliquée dans la prise en charge. Le problème actuel reste le manque de personnel qualifié pour pouvoir répondre aux alertes de ces patients.

Ces systèmes existent sous différentes conformations :

- *Non invasifs* : sous forme de tablette fournie ou d'application sur laquelle plusieurs données telles que les symptômes, les signes cliniques, le poids, la fréquence cardiaque, la pression artérielle, sont collectées par le patient. Certains systèmes jouent également un rôle éducatif, notamment dans la titration du traitement.

- *Invasifs* : il n'en existe qu'un actuellement sur le marché, commercialisé sous le nom de CardioMEMS® et recommandé en classe IIb chez les patients demeurant symptomatiques sous traitement avec décompensation cardiaque récente. Il s'agit d'un dispositif sans fil se plaçant au niveau de l'artère pulmonaire distale par cathétérisme fémoral veineux. Il a démontré une réduction des hIC de 30 % après 15 mois chez des patients IC symptomatiques, hospitalisés dans l'année précédente.

- *Rythmologiques* : pacemakers/ défibrillateurs (via la mesure de l'impédance thoracique par le système OptiVol).

## AVANCÉES RÉCENTES RAPPORTÉES

Le principal combat actuel reste bien entendu d'implémenter de façon optimale la quadrithérapie de base dont on sait que l'observance n'est pas toujours idéale. Cela n'empêche pas l'avènement séduisant de nouvelles thérapies et combinaisons potentielles. Parmi elles, une nouvelle classe thérapeutique dans l'HFREF : le vériciguat. Il s'agit d'un stimulateur oral de la guanylate cyclase soluble (SGc), enzyme clé de la voie du NO, voie indispensable au bon équilibre cardiovasculaire en prévenant l'altération du

tonus vasculaire et le remodelage myocardique (fibrose et hypertrophie ventriculaire). Le vériciguat a d'abord été étudié en 2015 (SOCRATES REDUCED) (20) montrant une réduction du taux de pro-BNP par rapport au placebo, puis en 2020 (étude VICTORIA) (21) montrant, cette fois, un effet favorable sur la mortalité cardiovasculaire et le taux d'hospitalisations chez des patients présentant une HFREF ou HFmEF avec aggravation récente de leurs symptômes nécessitant une hospitalisation. Il bénéficie actuellement d'une classe de recommandation IIb en association, bien entendu, avec la quadrithérapie de base. Il s'agit d'un traitement oral sans effet secondaire notable, qui ne nécessite qu'une seule prise quotidienne et, de manière assez exceptionnelle, n'implique pas de surveillance de la fonction rénale (22).

Une autre nouvelle classe thérapeutique fait par ailleurs son apparition, l'omécamtiv mécarbil, étudié en 2016 (étude COSMIC-HF) (23) et de 2017 à 2019 (étude GALACTIC-HF) (24). Il s'agit d'un activateur sélectif direct de la myosine cardiaque. En majorant de façon directe le nombre de liaisons entre l'actine et la myosine, il permet d'augmenter le volume d'éjection systolique et ce, sans augmentation de la consommation en oxygène. Cependant, en mars 2023, la «Food and Drug Administration» (FDA) a refusé d'approuver l'omécamtiv mécarbil comme traitement de l'IC chronique avec fraction d'éjection réduite (HFREF), argumentant un manque de preuves de son efficacité (20).

## INSUFFISANCE CARDIAQUE AVANCÉE

La transplantation cardiaque ou l'assistance circulatoire (LVAD, RVAD, BiVAD) sont destinées à l'IC avancée pour laquelle toutes les options thérapeutiques ont été épuisées. En raison d'un déséquilibre permanent entre le nombre de greffons disponibles et les candidats à la transplantation, le développement d'une assistance permanente («destination therapy») est de plus en plus envisagé.

## CONCLUSION

Nous avons retracé les nouveautés dans la prise en charge de l'HFREF dont les deux principaux changements résident en l'intégration des ARNI et des iSGLT2 dans le traitement de base. Une initiation rapide des 4 piliers, IECA/ARNI, bêtabloquant, anti-aldostérone, iSGLT2,

est recommandée. L'association de ces quatre molécules permet, par la synergie de leurs effets, d'entraîner une diminution importante de la mortalité ainsi qu'une amélioration rapide des symptômes. Elle doit être initiée le plus précocement possible avec titration du dosage de chaque molécule lors du suivi afin d'atteindre la dose maximale tolérée. L'optique est d'agir «très vite et très fort». Une approche multidisciplinaire est indispensable pour mener à bien cet objectif avec un rôle primordial de l'infirmière de l'IC et de la télésurveillance. Les patients HFrEF demeurant symptomatiques malgré une conduite optimale de la quadrithérapie devraient être référés pour évaluer la nécessité de recours aux traitements non médicamenteux tels que la resynchronisation en cas de QRS large ou la mise en place d'un défibrillateur pour la prévention de la mort subite.

## BIBLIOGRAPHIE

- Savarese G, Lund L. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev* 2017;**3**:7-11.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;**42**:3599-726.
- Haydock PM, Flett AS. Management of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart* 2022;**108**:1571-9.
- Mullens W, Damman K, Harjola V-P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion-a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: diuretics in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:137-55.
- Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;**316**:1429-35.
- Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;**362**:772-6.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med Overseas Ed* 1999;**341**:709-17.
- Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med Overseas Ed* 2011;**364**:11-21.
- Gulea C, Zakeri R, Alderman V, et al. Beta-blocker therapy in patients with COPD: a systematic literature review and meta-analysis with multiple treatment comparison. *Respir Res* 2021;**22**:64.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;**334**:1349-55.
- The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;**353**:9-13.
- Scheen AJ, Ancion A, Lancellotti P. Place des inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) dans l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Suisse* 2022;**18**:1546-50.
- McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;**381**:1995-2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Empagliflozin in patients with heart failure, reduced ejection fraction, and volume overload: EMPEROR-Reduced trial. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:1381-92.
- Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 chez les patients avec insuffisance rénale chronique : des essais contrôlés aux recommandations internationales et perspectives en pratique clinique. *Rev Med Liege* 2021;**76**:186-94.
- Delanaye P, Scheen AJ. The diuretic effects of SGLT2 inhibitors: a comprehensive review of their specificities and their role in renal protection. *Diabetes Metab* 2021;**47**:101285.
- Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013;**34**:3547-56.
- Brahmbhatt DH, Cowie MR. Remote management of heart failure: an overview of telemonitoring technologies. *Card Fail Rev* 2019;**5**:86-92.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Télésurveillance médicale du patient insuffisant cardiaque chronique, janvier 2022 [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/avis\\_referentiel\\_insuffisance\\_cardiaque\\_chronique\\_2022-01-24\\_09-34-42\\_519.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/avis_referentiel_insuffisance_cardiaque_chronique_2022-01-24_09-34-42_519.pdf)
- Gheorghide M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial. *JAMA* 2015;**314**:2251-62.
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020;**382**:1883-93.
- Brooks M. FDA declines approval for omecamtiv mecarbil in HFrEF, 2023; [Internet]. Available from: [https://www.medscape.com/viewarticle/988948?icd=login\\_success\\_email\\_match\\_norm](https://www.medscape.com/viewarticle/988948?icd=login_success_email_match_norm)
- Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, et al. Chronic oral study of myosin activation to increase contractility in heart failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;**388**:2895-903.
- Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: rationale and design of GALACTIC-HF. *JACC Heart Fail* 2020;**8**:329-40.

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