

RÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

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

RÉSUMÉ : L'introduction du traitement de base de l'insuffisance cardiaque remonte à la fin des années 90. Depuis cette époque, à part quelques nouveautés réservées à certains patients, on ne retient que peu d'évolution. Pendant ces années, l'épidémiologie de la maladie a évolué. Le nombre de patients est en constante augmentation et le pronostic est, bien souvent, plus sombre que la plupart des pathologies oncologiques. Avec l'arrivée récente de l'association sacubitril/valsartan, Entresto®, une nouvelle classe thérapeutique est apparue. Elle a démontré une diminution significative de la mortalité et des hospitalisations dans l'insuffisance cardiaque à fonction altérée. Les bénéfices complémentaires à attendre de cette molécule sont toujours en cours d'évaluation. Un remodelage positif significatif semble être une réalité pour bon nombre de patients. Cette avancée spectaculaire n'est, cependant, pas la solution définitive. De plus, les patients insuffisants cardiaque à fonction préservée ne semblent pas tirer le même bénéfice de cette molécule. D'autres avancées sont en cours d'expertise. Le sacubitril/valsartan est la première révolution, peut-être, d'une longue série.

MOTS-CLÉS : *Insuffisance cardiaque - Sacubitril/valsartan - Traitement*

THERAPEUTIC REVOLUTION IN HEART FAILURE

SUMMARY : The introduction of basic treatment for heart failure dates to the late 1990s. Since that time, apart from a few new developments reserved for selected patients, there has been little progress. During these years, the epidemiology of the disease has evolved. The number of patients is constantly increasing and the prognosis is often darker than most oncological pathologies. With the arrival of the sacubitril/valsartan combination, Entresto®, a new therapeutic class has emerged. It has shown a significant reduction in mortality and hospitalizations for heart failure. The additional benefits to be expected from this molecule are still being evaluated. Significant positive remodeling seems to be a reality for many patients. This spectacular advance, however, is not the final solution. In addition, patients with preserved heart failure do not seem to benefit the same from this molecule. Other advances are being assessed. Sacubitril/valsartan is the first revolution, perhaps, in a long series.

KEYWORDS : *Heart Failure - Sacubitril/valsartan - Treatment*

INTRODUCTION

Il faut remonter au siècle dernier pour trouver une avancée significative dans la prise en charge médicamenteuse de l'insuffisance cardiaque. L'introduction des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) remonte à la publication de l'étude SOLVD en 1991 (1). C'est fin des années 90 que les bêta-bloquants et les antagonistes de l'aldostérone ont démontré leur efficacité, respectivement, dans les études CIBIS-II (2) et RALES (3). Ces trois classes thérapeutiques constituent, encore aujourd'hui, le traitement de base de l'insuffisance cardiaque (Figure 1) (4). Elles ont, toutes les trois, attesté une diminution significative de la mortalité chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque à fonction altérée. Peu après, l'étude CHARM a permis de valider l'utilisation des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II) dans cette indication (5). Par la suite, certains patients ont pu bénéficier de l'introduction d'un inhibiteur des canaux if, l'ivabradine, dont l'efficacité sur la diminution

des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été démontrée dans l'étude SHIFT (6). Dans les années 2000, plusieurs études ont indiqué, chez certains patients, l'intérêt de la technologie de resynchronisation cardiaque, associée ou non à une fonction de défibrillation interne, afin de diminuer la mortalité et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (7-9). Malgré ces nombreuses avancées, auxquelles on pourrait ajouter la prise en charge des patients au sein des cliniques de l'insuffisance cardiaque, les premières tentatives de télé-monitoring ou encore les campagnes de sensibilisation du grand public, le pronostic des patients reste sombre. La mortalité est élevée, les hospitalisations continuent de progresser et les coûts associés explosent (10). La prévalence de la maladie est autour de 2 % (10 % > 70 ans et 30 % > 85 ans), avec une incidence de 0,2 à 0,4 % de nouveaux cas par an (11). La mortalité annuelle globale oscille autour de 30 % et varie en fonction de la sévérité de la maladie, allant jusqu'à 50 % pour les patients les plus sévères. Le risque d'hospitalisation dans l'année est également autour de 30 % (12, 13). Chaque hospitalisation est grevée d'une surmortalité et d'une dégradation fonctionnelle. En dehors du cancer du poumon, ce pronostic est moins favorable que les pathologies oncologiques (14). Parallèlement à ce mauvais pronostic, le nombre de patients augmente au-delà des projections les plus alarmantes. Aussitôt que le niveau de

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

(2) Service de Cardiologie, GIGA Cardiovasculaire, CHU Liège, Belgique.

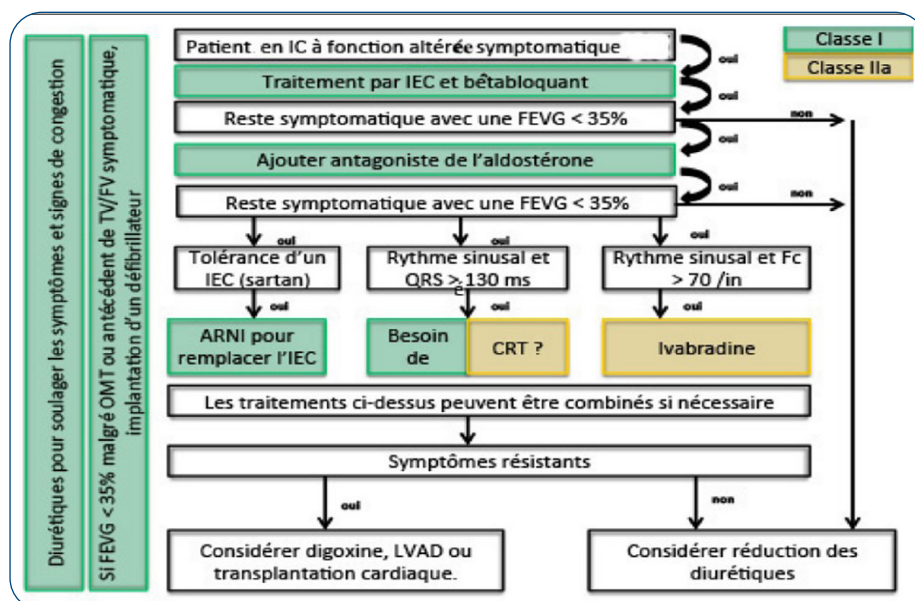


Figure 1. Prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique. Niveau de recommandations de classe I : est recommandé/indiqué, de classe IIa : doit être considéré.

ARNI : inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine I et de la néprilysine; IC : insuffisance cardiaque; CRT : thérapie de resynchronisation; FC : fréquence cardiaque; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche; LVAD : assistance ventriculaire; OMT : traitement médical optimal.

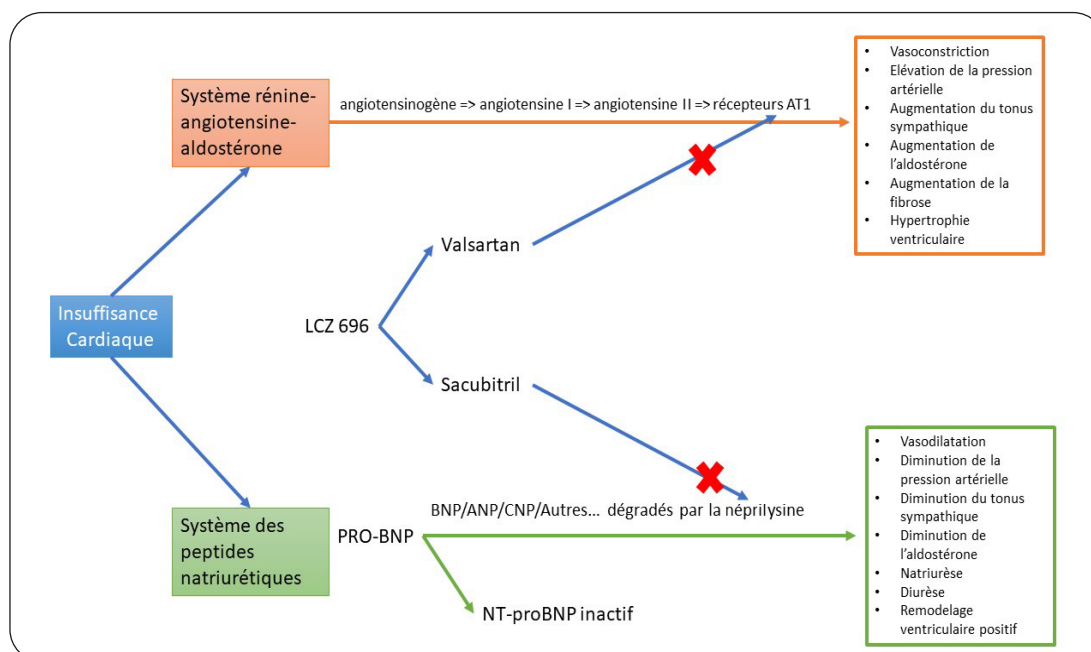
vie socio-économique d'un pays augmente, il s'accompagne d'une augmentation des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, sédentarité, obésité et diabète) et, secondairement, des maladies cardiovasculaires. Il faut également considérer les progrès de la médecine qui ont permis de réduire les décès à la phase aiguë des infarctus du myocarde. Ils ont également permis d'améliorer le pronostic de nombreux cancers, mais au prix, parfois, d'une toxicité cardiaque des traitements. Tous ces éléments conduisent à une augmentation importante des patients porteurs d'une insuffisance cardiaque dans les différentes régions du monde (11).

Il faut souligner que les progrès thérapeutiques évoqués ne concernent, pour la plupart, que les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque à fonction altérée. Les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque à fonction conservée, anciennement appelée dysfonction diastolique, n'ont toujours pas de réel traitement ciblé (15). Le nombre de ces patients est, pourtant, en augmentation rapide et leur pronostic est aussi sombre que les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque à fonction altérée (11). Il est plus que jamais nécessaire et urgent d'améliorer la prise en charge des ces patients. La mise sur le marché de l'association sacubitril/valsartan, Entresto®, a permis de faire un pas important dans cette direction. Dans cet article, nous décrivons les résultats majeurs obtenus par cette nouvelle avancée thérapeutique.

INSUFFISANCE CARDIAQUE À FONCTION CARDIAQUE ALTÉRÉE

Les traitements de base de l'insuffisance cardiaque à fonction altérée reposent, classiquement, d'une part, sur l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone et, d'autre part, sur le blocage du système nerveux sympathique au niveau cardiaque. Le sacubitril, associé dans la spécialité Entresto® à du valsartan, est un inhibiteur de la néprilysine. Cette enzyme dégrade de nombreux peptides à travers l'organisme. Au niveau cardiologique, elle est responsable de la dégradation des peptides natriurétiques : Brain Natriuretic Peptide (BNP) et Atrial Natriuretic Peptide (ANP). L'inhibition de la dégradation de ces peptides permet d'augmenter leur durée de vie et leurs actions favorables sur le système cardiovasculaire : diminution de la pression artérielle, du tonus sympathique, du taux d'aldostérone, de la fibrose myocardique et de l'hypertrophie myocardique, ainsi qu'une augmentation de la natriurèse et de la diurèse (Figure 2) (16, 17). Ces mécanismes d'action sur le système cardiovasculaire sont, donc, complémentaires à l'action des IEC et des ARNI. Ces effets favorables ont été convertis en bénéfices cliniques dans l'étude PARADIGM-HF. L'étude a comparé un inhibiteur de l'enzyme de conversion (énalapril) avec le sacubitril/valsartan dans une population de patients stables avec une insuffisance cardiaque à fonction altérée. Les résultats ont démontré une supériorité du sacubitril/valsartan

Figure 2. Mécanisme d'action du sacubitril/valsartan (LCZ696). Adapté selon Vardeny et coll. (17)



en termes de mortalité cardiovasculaire (Hazard Ratio [HR] 0,80, intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %], 0,71-0,89, $p < 0,001$), hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR 0,79, IC 95 %, 0,71-0,89, $p < 0,001$), mortalité toute cause (HR 0,84, IC 95 % 0,76-0,93, $p < 0,001$ et amélioration de la qualité de vie (HR 1,64, IC 95 % (0,63-2,65, $p < 0,001$) (18). Sur base de ces résultats, la Société Européenne de Cardiologie a introduit l'association sacubitril/valsartan dans la prise en charge du patient symptomatique sous traitement maximal toléré en remplacement des IEC (15). Il s'agit d'une recommandation de classe Ib.

INTRODUCTION PRÉCOCE

Si l'utilisation de ce nouveau traitement a, d'abord, été limitée aux conditions d'inclusion de l'étude PARADIGM, la tentation fut forte d'essayer cette molécule dans d'autres configurations, comme les patients hospitalisés et ceux plus avancés dans la maladie, afin de proposer une solution à des patients pour lesquels les cardiologues étaient démunis. Les résultats de l'étude PIONEER-HF ont permis de donner une justification à l'introduction précoce de sacubitril/valsartan chez les patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque. Cette étude a montré une diminution rapide du NT-proBNP, facteur pronostique favorable, et une diminution significative des événements cardiovascu-

lares (mortalité et hospitalisation) par rapport à une introduction retardée (19). Sur base de ces résultats, une publication récente de la Société Européenne de Cardiologie propose l'instauration du sacubitril/valsartan précocement chez les patients hospitalisés (20). Malgré ces résultats favorables, le sacubitril/valsartan reste un traitement de fond qui ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance cardiaque aiguë non contrôlée. Dans l'étude PIONEER-HF, les patients instables pouvaient, toutefois, être stabilisés avant l'inclusion dans l'étude.

REMODELAGE POSITIF

Les données s'accumulent en faveur d'une introduction précoce de ce traitement en vue de modifier l'histoire naturelle de la maladie, en diminuant les risques d'hospitalisation, mais également en ayant un effet positif sur le remodelage cardiaque. De Diego et coll. ont montré une diminution des arythmies ventriculaires soutenues et non soutenues, une diminution des chocs électriques appropriés et une augmentation du taux de resynchronisation chez les patients placés sous sacubitril/valsartan et équipés d'un défibrillateur avec resynchronisation cardiaque (21). Cette étude a également rapporté une augmentation de 5 % de la fraction d'éjection et une diminution du diamètre télédiastolique du ventricule gauche. Ces données sur le remodelage du ventricule gauche

ont également été confirmées par Kang et coll. qui ont rapporté une diminution de la régurgitation mitrale et une amélioration des volumes cardiaques sous sacubitril/valsartan (22). Ces améliorations morphologiques et fonctionnelles du cœur ne peuvent s'expliquer, uniquement, par le mécanisme d'action principale de ce traitement. L'intégration de la physiopathologie des peptides natriurétiques et de la néprilysine permet d'envisager de nombreux mécanismes d'actions complémentaires qui participent à la compréhension des bons résultats obtenus par l'association sacubitril/valsartan; ces avancées ouvrent la voie vers de nouvelles approches thérapeutiques potentielles.

On peut citer les mécanismes évoqués pour expliquer le «paradoxe des peptides natriurétiques» qui veut que, malgré des taux circulants élevés de peptides natriurétiques, le patient présente une décompensation cardiaque sévère, alors que ces peptides devraient l'améliorer. On évoque la dominance du système rénine-angiotensine-aldostérone vis-à-vis du système des peptides natriurétiques, la désensibilisation des récepteurs à ces peptides, ou encore, l'accumulation de précurseurs inactifs. Comme mécanismes complémentaires, on peut également citer les autres substrats potentiellement bénéfiques dégradés par la néprilysine dont l'inhibition favorise l'expression : substance P, bradykinine, adrénomoduline, etc (22). Les patients sous sacubitril/valsartan ont une expression augmentée de bradykinine qui a démontré, chez l'Homme, toute son importance sur le maintien de l'homéostasie de la fonction endothéliale. La dysfonction endothéliale est l'élément clé et précurseur de toutes les pathologies cardiovasculaires (23). La compréhension de ces différents éléments permettra de mieux cibler les patients qui profiteront le plus de ce traitement, mais également, d'envisager possiblement d'autres cibles thérapeutiques.

INSUFFISANCE CARDIAQUE À FONCTION CARDIAQUE PRÉSERVÉE

Considérant ces différents mécanismes d'action et cibles potentiels, il n'est pas étonnant que l'association sacubitril/valsartan soit testée dans le cadre de l'insuffisance cardiaque à fonction préservée. L'étude de phase II PARAMOUNT a démontré une diminution significative des NT-proBNP et une diminution du volume de l'oreillette gauche en comparaison avec un traitement par valsartan seul (24). Cependant, l'étude clinique, PARAGON-HF (25), n'a pas connu le même succès que PARADIGM-HF (18). L'utilisation du

sacubitril/valsartan, comparé au valsartan seul, dans une population de patients insuffisants cardiaques à fonction préservée, n'a pas démontré de supériorité (seulement une tendance, sans atteindre la signification statistique) en termes de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR 0,87, IC 95 % 0,75-1,01, $p = 0,06$) (25). Comme déjà discuté dans un article récent (26), de nombreuses remarques peuvent être formulées sur la population testée, les critères d'admission, voire le protocole de l'étude, conditions qui auraient pu desservir les résultats. Les sous-groupes de patients féminins et ceux avec une fraction d'éjection du ventricule gauche modérément altérée tirent, toutefois, un grand bénéfice du sacubitril/valsartan. Ce sont des pistes à explorer.

IMPLICATIONS CLINIQUES ET PERSPECTIVES

Malgré cet échec dans le cadre de l'insuffisance cardiaque à fonction préservée, les données favorables et encourageantes s'accumulent. Les mécanismes d'actions complémentaires sont explorés. Il ne serait pas étonnant que les prochaines recommandations ne placent ce produit en première intention dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fonction altérée. Ce positionnement privilégié ne serait peut-être pas chez tous les patients, mais probablement d'abord pour les patients les plus à risque d'évolution défavorable. Si cette nouvelle classe thérapeutique révolutionne le traitement de l'insuffisance cardiaque, elle ne permet pas de solutionner toutes les situations. L'insuffisance cardiaque aiguë reste grevée d'une mortalité élevée, sans aucune avancée significative depuis de nombreuses années. Les patients avec une insuffisance cardiaque à fonction préservée n'ont toujours pas de traitement validé ciblé qui diminue la mortalité. Enfin, même en situation d'insuffisance cardiaque à fonction altérée réfractaire, nous manquons de solutions disponibles pour le plus grand nombre. Les programmes de transplantation cardiaque et d'assistance mécanique ont leurs limites et ne peuvent être proposés dans une large population.

Alors que nous commençons à appréhender les subtilités du sacubitril/valsartan, plusieurs innovations pharmacologiques semblent très prometteuses. Citons les antidiabétiques oraux de type iSGLT2 (inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2, appelés aussi gliflozines). Ils ont démontré leur capa-

cité à prévenir la survenue d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR 0,65, IC 95 % 0,50-0,85, $p = 0,002$) dans une population de patients diabétiques de type 2 avec une maladie cardiovasculaire avérée (dont seulement 10 % avaient une insuffisance cardiaque notée par les investigateurs à l'inclusion) traités par empagliflozine (étude EMPA-REG OUTCOME) (27). De façon encore plus intéressante, dans le contexte du présent article, une diminution de mortalité et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR 0,75, IC 95 % 0,65-0,85, $p < 0,001$) a été observée chez des patients insuffisants cardiaques à fonction altérée, qu'ils soient diabétiques ou non, traités par la dapagliflozine (essai DAPA-HF) (28). La protection cardiovasculaire (et rénale) apportée par cette nouvelle classe d'antidiabétiques oraux (gliflozines) - dont les effets favorables sur l'insuffisance cardiaque - est décrite, de façon plus détaillée, dans un autre article de ce numéro thématique (29).

Une autre nouvelle classe thérapeutique semble très prometteuse, les inotropes de type «myotropes» (30). L'omécantiv mécarbène est un activateur sélectif de la myosine cardiaque qui améliore la contraction myocardique sans augmenter la consommation d'oxygène. Les premiers résultats dans une étude de phase II ont démontré une augmentation du volume éjecté, une diminution des volumes ventriculaires et une diminution du NT-proBNP, sans augmentation de la fréquence cardiaque (31). L'étude clinique de phase 3 est en cours et pourrait bien déboucher sur la prochaine révolution thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque (GALACTIC-HF) (32).

CONCLUSION

Le nombre de patients porteurs d'une insuffisance cardiaque est en rapide augmentation. Malgré les progrès réalisés et les approches thérapeutiques complémentaires (éducation thérapeutique, revalidation cardiaque, traitement des comorbidités), le pronostic de ces patients reste sombre. Après de nombreuses années sans évolution majeure, l'association sacubitril/valsartan a permis de redonner un nouvel élan et de nouveaux espoirs dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fonction altérée. Alors que tous les mécanismes d'action potentiels ne sont pas encore élucidés, de nouveaux traitements se profilent dans les mois et années futurs. De quoi vraiment parler d'un nouveau paradigme.

BIBLIOGRAPHIE

1. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;**325**:293-302.
2. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) : a randomised trial. *Lancet Lond Engl* 1999;**353**:9-13.
3. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study investigators. *N Engl J Med* 1999;**341**:709-17.
4. Ancion A, D'Orio V, Lancellotti P. European Society of Cardiology guidelines for the management of chronic heart failure. *Rev Med Liege* 2017;**72**:68-73.
5. 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 Lond Engl* 2003;**362**:772-6.
6. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT) : a randomised placebo-controlled study. *Lancet Lond Engl* 2010;**376**:875-85.
7. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;**344**:873-80.
8. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;**350**:2140-50.
9. 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.
10. Rosamond W, Flegal KM, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics 2007 Update : a report from the American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation* 2007;**115**:e69-171.
11. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev* 2017;**3**:7-11.
12. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med* 2009;**360**:1418-28.
13. Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, et al. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003. *Arch Intern Med* 2008;**168**:418-24.
14. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:1095-104.
15. 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 Heart J* 2016;**37**:2129-200.
16. Boerrigter G, Burnett JC. Recent advances in natriuretic peptides in congestive heart failure. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;**13**:643-52.
17. 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.
18. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;**371**:993-1004.

19. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019;**380**:539-48.
20. 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;**21**:1169-86.
21. de Diego C, Gonzalez-Torres L, Nunez JM, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm* 2018;**15**:395-402.
22. Kang DH, Park SJ, Shin SH, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation. *Circulation* 2019;**139**:1354-65.
23. Ancion A, Tridetti J, Nguyen Trung M-L, et al. A review of the role of bradykinin and nitric oxide in the cardioprotective action of angiotensin-converting enzyme inhibitors : focus on perindopril. *Cardiol Ther* 2019;**8**:179-91.
24. 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.
25. 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.
26. Tridetti J, Nguyen Trung ML, et al. The PARAGON-HF trial. *Rev Med Liege* 2020;**75**:130-5.
27. 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**:2117-28.
28. Scheen AJ, Paquot N. Une révolution dans le traitement du diabète de type 2 : des antidiabétiques dotés d'une protection cardio-rénale indépendamment du contrôle glycémique ! *Rev Med Liege* 2020;**75**:392-8.
29. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;**381**:1995-2008.
30. Psotka MA, Gottlieb SS, Francis GS, et al. Cardiac calcitropes, myotropes, and mitotropes. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:2345-53.
31. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, 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 Lond Engl* 2016;**388**:2895-903.
32. 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 P. Lancellotti, Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.
Email : plancellotti@chuliege.be