

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE À FRACTION D'ÉJECTION PRÉSERVÉE (HFpEF)

QUOI DE NEUF ?

TROKART R (1), TRIDETTI J (2), MELISSOPOULOU M (2), NGUYEN-TRUNG ML (1), TROISFONTAINES P (2), LANCELLOTTI P (1)

RÉSUMÉ : L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection du ventricule gauche préservée (HFpEF) est une affection grave dont l'incidence est en constante majoration en relation avec l'augmentation de la prévalence des facteurs de risque de la maladie (obésité, hypertension artérielle, diabète, ...) et du vieillissement de la population. La première difficulté est de poser le diagnostic d'HFpEF. Deux algorithmes basés sur des scores ont été proposés par les Sociétés Européenne (ESC HFA-PEFF score) et Américaine (ACC/AHA H2FpEF score) de Cardiologie afin d'aider le clinicien dans le diagnostic différentiel d'une dyspnée d'effort. Ces algorithmes recherchent l'association de différents signes d'élévation des pressions de remplissage ventriculaire gauche au repos et/ou à l'effort. La prise en charge de l'HFpEF selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) reste actuellement basée sur le traitement symptomatique par les diurétiques, le traitement des comorbidités, et sur le traitement de l'étiologie sous-jacente si elle est identifiée au terme de la mise au point diagnostique. Le pronostic de cette maladie est péjoratif puisque, jusqu'à présent, aucun traitement n'avait prouvé son efficacité pour tous les phénotypes d'HFpEF dans des études contrôlées. L'algorithme de prise en charge pourrait évoluer prochainement en raison de la publication de l'étude EMPEROR-Preserved qui a démontré l'efficacité de l'empagliflozine, un inhibiteur SGLT2, par une réduction significative du taux de mortalité et d'hospitalisation pour cause cardiaque, indépendamment de la fraction d'éjection du ventricule gauche. Cela dit, de nombreuses études sont en cours dans le domaine, et les perspectives de traitement seront probablement plus ciblées en fonction du phénotype d'HFpEF, car cette entité clinique présente un caractère hétérogène.

MOTS-CLÉS : *Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée - Sacubitril/valsartan - Inhibiteurs SGLT2 - Spironolactone*

HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION (HFpEF) WHAT'S UP?

SUMMARY : Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF) is a serious condition with a constantly increasing prevalence which is in correlation with the increase of this disease's risk factors incidence (obesity, arterial hypertension, diabetes, etc.) and the aging of the population. The first challenge is the diagnosis of HFpEF. Two score-based algorithms have been proposed by the European (ESC HFA-PEFF score) and the American (ACC/AHA H2FpEF score) Cardiology Societies to help the clinician in the differential diagnosis of exertional dyspnea; these scores include the association of various signs of elevated ventricular filling pressures at rest and/or during exercise. According to the ESC recommendations, the management of HFpEF is currently based on symptomatic treatment with diuretics, treatment of co-morbidities and treatment of the underlying etiology if it is identified at the end of the diagnostic approach. The prognosis of this disease is pejorative because no treatment had demonstrated its effectiveness for all HFpEF phenotypes in controlled studies until now. The management algorithm could change soon due to the publication of the EMPEROR-Preserved study, which demonstrated the efficacy of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, concerning a significant reduction of the mortality rate and cardiac hospitalization, regardless of left ventricular ejection fraction. That said, there are many ongoing studies in the field, and treatment prospects will likely be more targeted on the HFpEF phenotype in a near future, due to the heterogeneous nature of this clinical entity.

KEYWORDS : *Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) - Sacubitril/valsartan - SGLT2 receptor inhibitors - Spironolactone*

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque (IC) est une affection grave. Son évolution naturelle est grevée d'une morbi-mortalité importante, s'accompagnant d'une altération majeure des capacités fonctionnelles et du recours à des hospitalisations répétées. Si l'IC à fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) altérée (HFrEF) a bénéficié de nombreuses avancées diagnostiques et thérapeutiques lors de la publication des recommandations de la Société Européenne de

Cardiologie (ESC) en 2021, la place réservée à la prise en charge de l'IC à fraction d'éjection préservée (HFpEF) reste très limitée (1). Pourtant, 5 % des patients âgés 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 l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 (2). L'HFpEF représente plus de la moitié des hospitalisations pour IC (2). Ces patients ont une qualité de vie aussi dégradée que ceux atteints d'HFrEF. Dans cet article, nous proposons de faire un état des lieux concernant le diagnostic et le traitement de l'HFpEF à la lumière de la présentation des résultats de l'étude EMPEROR-Preserved (3) et des nouvelles recommandations européennes sur l'IC (1, 4).

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

(2) Service de Cardiologie, Hopital de la Citadelle, Liège, Belgique.

TERMINOLOGIE

L'IC est un syndrome comprenant des symptômes pouvant être accompagnés par des signes cliniques dus à des anomalies structurales et/ou fonctionnelles cardiaques, résultant en une élévation des pressions intracardiaques ou un débit cardiaque inadéquat au repos et/ou à l'effort. On distingue trois phénotypes sur base de la mesure de la FEVG à l'échocardiographie transthoracique (ETT) (5).

- L'IC à FEVG réduite, $\leq 40\%$, appelée plus communément «Heart Failure with reduced Ejection Fraction» (HFrEF).

- L'IC à FEVG modérément altérée, entre 41 et 49 %, dénommée «Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction» (HFmrEF). En 2016, est apparue pour la première fois cette terminologie qu'on pouvait traduire par «fraction d'éjection intermédiaire». À l'époque, cette nouvelle catégorisation avait été justifiée par le fait que ces patients n'avaient jamais fait l'objet de grandes études prospectives thérapeutiques spécifiques. La description de l'HFmrEF, qui était alors plutôt proche de l'HFpEF, avait notamment pour but de stimuler la recherche chez ces patients en particulier. Depuis, de nombreuses études observationnelles se sont attachées à mieux caractériser ces patients qui sont assez différents des patients ayant une FEVG préservée mais plus proches de ceux avec une FEVG réduite (6). À partir de ces données, les recommandations de 2021 indiquent que les traitements de l'HFrEF peuvent être envisagés chez les patients IC ayant une FEVG modérément réduite (Classe IIb, C) (1, 4).

- L'IC à FEVG préservée, $\geq 50\%$, reprise sous le terme «Heart Failure with preserved Ejection Fraction» (HFpEF) se caractérise par des symptômes et/ou des signes cliniques d'IC associés à une anomalie cardiaque structurelle ou fonctionnelle et à une élévation des peptides natriurétiques (NT proBNP, BNP), mais avec une FEVG supérieure à 50 %. Notons que, bien que le seuil définissant une FEVG comme normale ait été fixé à 50 %, la FEVG est le plus souvent supra-normale dans ce groupe de patients (supérieure à 65-70 %), du fait d'un rapport disproportionné entre l'épaisseur des parois et la cavité ventriculaire gauche. La question qui se posera dans l'avenir est de savoir s'il faut, ou non, déplacer le curseur de l'HFpEF préservée au-dessus de 50 % (7).

Dans la pratique clinique, on constate parfois une confusion entre les termes IC et décompensation cardiaque, or l'IC comprend deux présentations cliniques distinctes. D'une part, l'IC aiguë

désigne la survenue brutale ou graduelle d'un tableau de décompensation cardiaque caractérisé par des signes congestifs pulmonaires et/ou périphériques qui peuvent être associés à des signes de bas débit menant à une consultation urgente ou une hospitalisation non programmée. D'autre part, l'IC chronique désigne une situation stable, le patient ne pouvant présenter qu'une dyspnée d'effort stable. L'HFpEF peut être un défi diagnostique dans sa forme chronique, puisque les patients sont souvent paucisymptomatiques, avec un taux de peptides natriurétiques (NT proBNP, BNP) pouvant être normal, en particulier chez les patients obèses (8).

PROFIL CLINIQUE ET APPROCHE DIAGNOSTIQUE

Par rapport aux patients HFrEF, les patients souffrant d'HFpEF sont souvent plus âgés, obèses, de sexe féminin, et présentent des comorbidités telles une fibrillation auriculaire, une insuffisance rénale chronique, une hypertension artérielle (HTA) et un diabète de type 2 (9). Ces caractéristiques représentent des facteurs de risque de la maladie. Ils sont intégrés dans les scores développés pour être utilisés comme algorithmes diagnostiques de l'HFpEF (voir détail ci-après).

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Poser un diagnostic formel d'HFpEF est un challenge, de sorte qu'il est recommandé d'intégrer différents paramètres cliniques, biologiques, échocardiographiques, voire hémodynamiques (10). Ce diagnostic est à envisager chez tout patient présentant une dyspnée d'effort ou, *a fortiori*, des signes cliniques d'IC aiguë, avec une FEVG normale et sans valvulopathie significative ou ischémie myocardique associée. En 2018, l'équipe de la Mayo Clinic a établi un score diagnostique (H_2FpEF score) qui a l'avantage de sa simplicité mnémotechnique (11). Il a été rejoint dans la foulée par l'HFA-PEFF score, un algorithme plus complexe, en quatre étapes, proposé par la Société Européenne de Cardiologie (ESC) (11). Les performances de ces algorithmes sont correctes, mais loin d'être parfaites.

Le H_2FpEF score (Figure 1) utilise six paramètres cliniques et échocardiographiques et permet une estimation de la probabilité d'HFpEF, afin de distinguer l'origine cardiaque ou non de la dyspnée en fonction du score obtenu (11).

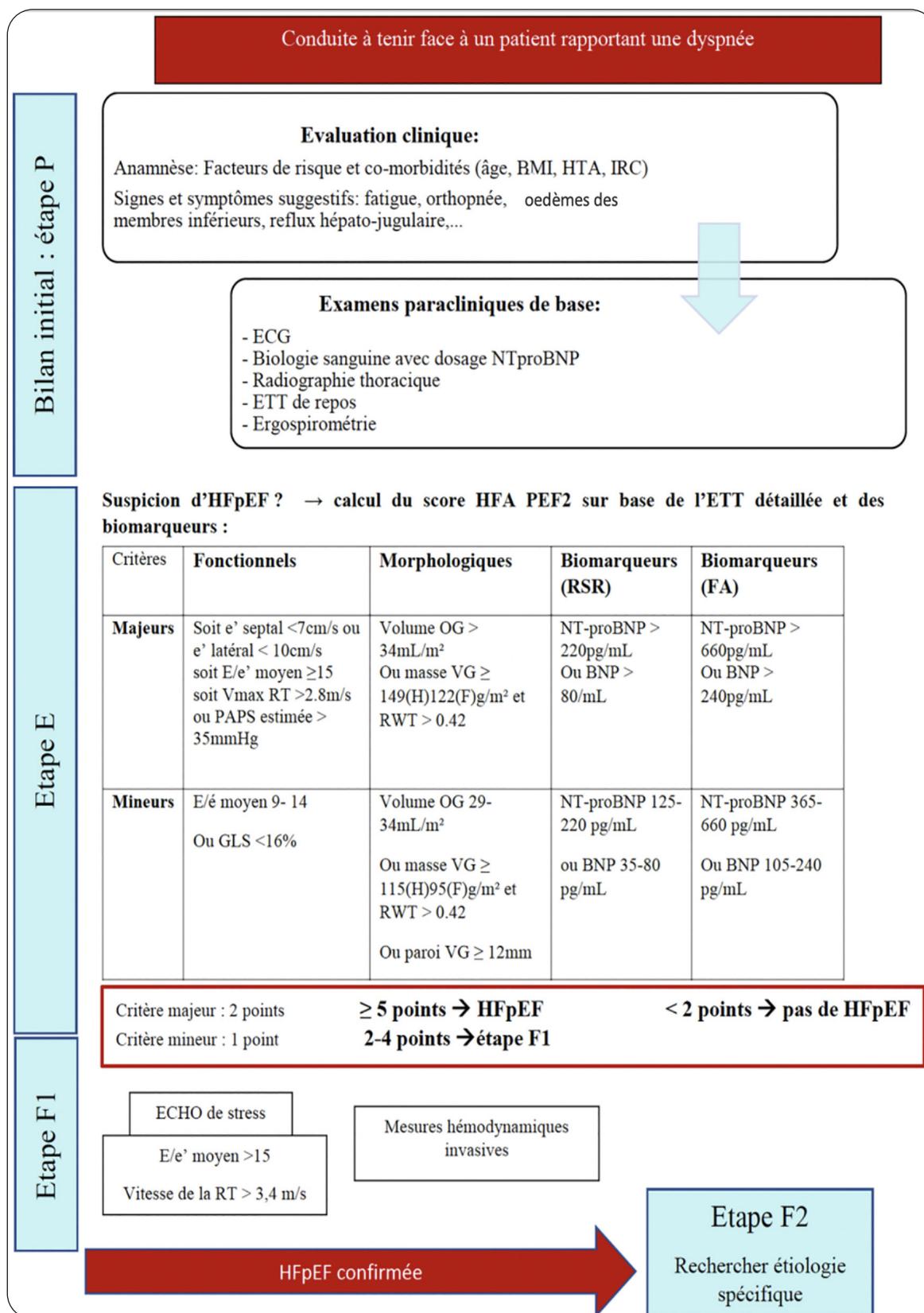
Figure 1. L'H₂FpEF score définit la probabilité d'HFpEF en fonction de cinq critères cliniques et un critère échocardiographique (9)

	Variable clinique	Valeurs	Points
H₂	H heavy	Indice de masse corporelle > 30 kg/m ²	2
	H ypertensive	2 ou plus anti-hypertenseurs	1
F	Atrial F ibrillation	Paroxystique ou persistante	3
P	P ulmonary Hypertension	Pression artérielle pulmonaire systolique estimée > 35 mmHg en échographie doppler	1
E	E lder	Âge > 60 ans	1
F	F illing Pressure	Élévation des pressions de remplissage gauche, E/e' > 9	1
H₂FPEF score			Total (0-9)
<p>Total des points : 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9</p> <p>Probabilité de HFpEF : 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7 0.8 0.9 0.95</p>			

L'algorithme diagnostique HF-PEF2 (Figure 2) comprend quatre étapes (P, E, F 1 et 2) (12). Face à une dyspnée, le bilan initial (étape P) comprend une évaluation clinique et la réalisation d'examen paracliniques de base : ECG, biologie sanguine avec dosage des NT proBNP, radiographie thoracique et échocardiographie transthoracique (ETT). En cas de suspicion d'HFpEF, l'algorithme propose de passer à la seconde étape (étape E) qui comprend le calcul d'un score sur base du dosage des peptides natriurétiques sanguins et des anomalies cardiaques structurelles (hypertrophie ventriculaire gauche, dilatation de l'oreillette gauche) et fonctionnelles à l'ETT. Les signes fonctionnels de l'HFpEF comprennent une altération de la relaxation ventriculaire gauche (diminution de l'onde e' protodiastolique mitrale au Doppler tissulaire), une diminution du strain longitudinal global (GLS), une augmentation des pressions de remplissage ventriculaire gauche évaluées par le rapport E/e', et une élévation des pressions pulmonaires. Un diagnostic d'HFpEF peut être posé si ce score atteint au moins 5 points. Il convient de noter qu'on ne peut attribuer que 4 points maximum, sur base des observations échocardiographiques, et qu'il faut également

une élévation des peptides natriurétiques pour poser définitivement un diagnostic d'HFpEF. Une HFpEF est peu probable en cas de score HFA-PEFF2 bas, soit < 2. Dans ce cas, il faut rechercher une autre étiologie à la dyspnée. Si le score est intermédiaire, entre 2 et 4, il faut recourir à une évaluation fonctionnelle au moyen d'une échocardiographie de stress ou d'une étude hémodynamique invasive, car une proportion de patients atteints d'HFpEF ont des pressions de remplissage normales au repos. À l'échocardiographie de stress à l'effort, on évalue le rapport E/e' qui augmente en cas d'altération de la relaxation myocardique, et on recherche une élévation anormale des pressions pulmonaires (évaluation de la vitesse de régurgitation tricuspide et de la pente d'élévation de la pression pulmonaire par rapport à l'élévation de débit cardiaque à l'effort qui est plus raide, soit > 3 mmHg/L/min). L'échocardiographie de stress permet, en outre, la recherche de signes d'ischémie myocardique à l'effort ou d'une insuffisance mitrale dynamique. Si au terme de cet algorithme des doutes persistent, on peut recourir à une mise au point invasive par cathétérisme cardiaque, avec mesure des pressions pulmonaires et télédiastoliques

Figure 2. Algorithme diagnostique de l'HFpEF en quatre étapes (P, E, F 1 et 2) selon la Société Européenne de Cardiologie (11)



RSR = rythme sinusal régulier, FA = fibrillation atriale, RT = régurgitation tricuspideenne, GLS = strain longitudinal global.

ventriculaires gauches. Notons que l'IRM cardiaque reste l'examen de référence pour la mesure des volumes et masses ventriculaires, constituant la meilleure modalité d'imagerie chez les patients peu échogènes. Cet examen permet aussi une caractérisation tissulaire et une recherche de fibrose myocardique en utilisant le rehaussement tardif au gadolinium lors des séquences T1 mapping, ce qui est utile dans le diagnostic étiologique de l'IC.

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de l'HFpEF est complexe et reste le sujet de nombreuses recherches. Elle associe, à des degrés divers en fonction des individus, une altération de la fonction diastolique ventriculaire gauche qui est secondaire à une rigidité relative de celui-ci, des troubles vasculaires périphériques avec un système artériel rigide, une incompétence chronotrope, une dysfonction systolique subtile et une dysfonction atriale. Les comorbidités métaboliques citées précédemment (notamment le diabète et l'obésité) occupent, par ailleurs, une place centrale dans la physiopathologie de l'HFpEF. Elles sont associées à un état inflammatoire chronique à l'origine d'un stress oxydatif et d'une dysfonction endothéliale avec, entre autres anomalies, une diminution secondaire de la disponibilité du NO (13). Ce phénotype inflammatoire et métabolique est retrouvé en particulier chez les femmes, qui tendent à présenter plus de comorbidités métaboliques (14).

Il existe de nombreuses causes potentielles menant à divers syndromes d'HFpEF, dont la physiopathologie diffère (**Tableau I**). Une mise au point étiologique initiale est recommandée en raison des potentielles implications thérapeutiques spécifiques, constituant l'étape finale de l'algorithme diagnostique HFA-PEFF (12).

TRAITEMENT

La prise en charge de l'HFpEF, selon les nouvelles recommandations de l'ESC (1, 4), reste actuellement basée sur le traitement symptomatique par les diurétiques, le traitement des comorbidités et sur le traitement de l'étiologie sous-jacente si elle est identifiée (**Tableau I**).

EN PHASE AIGÜË

La prise en charge repose sur trois traitements qui doivent être titrés en fonction des symptômes du patient. Tout d'abord, l'oxygène, idéalement administré en pression posi-

tive continue non invasive (BiPAP ou CPAP), doit être débuté en cas de désaturation ($SAO_2 \leq 90\%$). Ensuite, les diurétiques de l'anse par voie intraveineuse (IV) doivent être titrés afin de diminuer la congestion. Enfin, des vasodilatateurs peuvent être administrés si la pression artérielle systolique reste élevée afin de réduire la post-charge ventriculaire gauche (1, 15).

TRAITEMENT DES COMORBIDITÉS

Il repose sur le contrôle optimal de l'HTA, de la dyslipidémie en fonction du risque cardiovasculaire ou de l'existence d'une artériopathie associée (16), sur le contrôle de l'équilibre glycémique, avec notamment l'utilisation d'inhibiteurs des cotransporteurs de type 2 sodium-glucose (SGLT2) comme discuté plus loin, et le renforcement des mesures hygiéno-diététiques, en recommandant une activité physique régulière, une alimentation équilibrée, la prise en charge globale de l'obésité (17), le sevrage tabagique, et l'éviction d'une consommation d'alcool excessive.

TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES

INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE (IEC)

Bien que de nombreux patients atteints d'HFpEF puissent être traités par un IEC suite à la présence de comorbidités associées (HTA, diabète), aucune étude n'a démontré de réduction de la morbi-mortalité sous IEC chez les patients atteints d'HFpEF (18). Dans l'étude PEP-CHF, qui comprenait 850 patients âgés de ≥ 70 ans avec une FEVG $> 40\%$, le périndopril *versus* placebo n'a eu aucun impact sur le critère d'évaluation principal (mortalité de toute cause ou hospitalisations pour IC) (19).

ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR DE TYPE 1 À L'ANGIOTENSINE II (ARA II)

En 2003, le programme CHARM a étudié le candésartan chez les patients avec IC. Alors que CHARM-Alternative avait montré un bénéfice du candésartan sur la mortalité chez les patients avec une FEVG $< 40\%$ (20), l'étude CHARM-Preserved fut négative chez les patients avec une FEVG préservée (21). L'effet du candésartan était également neutre sur les différents objectifs secondaires (hospitalisation pour IC, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou revascularisation coronaire). En revanche, il y a eu significativement davantage d'effets indésirables sous candésartan que sous placebo.

Tableau I. Étiologies spécifiques potentielles d'HFpEF (1)

Causes	Exemples	Examens complémentaires
Anomalies du myocarde		
Ischémique	Infarctus du myocarde, atteinte de la microcirculation	Coronarographie, coronaro-scanner, stress test (ETT, scintigraphie, IRM)
Toxique	Alcool, drogues, métaux lourds, médicaments (chloroquine, ergotamine, anthracyclines), immunothérapie (interféron, trastuzumab, cétuximab) radiothérapie (dose cumulée > 3 Gy)	Importance de l'histoire clinique
Inflammatoire		
Causes infectieuses	Virus, bactéries et parasites à tropisme cardiaque (VIH, maladie de Chagas...)	Sérologies, IRM morphologique cardiaque, biopsie myocardique
Causes non infectieuses	Myocardite lymphocytaire, à éosinophiles, maladies auto-immunes, connectivites (sclérodémie), lupus érythémateux...	Bilan rhumatologique, biopsie myocardique
Infiltrative		
Néoplasique	Infiltration directe ou métastases	IRM, PET-CT, CT-thorax
Non néoplasique	Amyloïdose, sarcoïdose, hémochromatose, maladies de surcharge (Fabry, Pompe, ...)	ACE, électrophorèse et immunofixation protéines sériques et urinaires, scintigraphie osseuse, biopsie myocardique, bilan martial, génétique
Métabolique	Hormonales : thyrotoxicose, acromégalie, maladie de Cushing, grossesse et péri-partum. Nutritionnelles : déficit en thiamine, L-carnitine, sélénium, ...	Bilan biologique
Génétique	Cardiomyopathie hypertrophique, formes précoces de dystrophies musculaires (Duchenne, Becker)	IRM, étude génétique
Atteinte endomyocardique	Syndrome hyperéosinophilique, syndrome carcinoïde	IRM, biopsie, dosage du 5-HIAA urinaire
Anomalies des conditions de charge		
Hypertension artérielle		
Valvulopathies	Sténose aortique	Échocardiographie
Atteinte péricardique	Péricardite restrictive	IRM cardiaque, cathétérisme, ETT
Conditions de haut débit	Anémie, sepsis, thyrotoxicose, shunt	
Surcharge volémique	Insuffisance rénale avec hypervolémie	

BÊTABLOQUANTS

Comme les IECs, les bêtabloquants n'ont pas démontré de réduction de la morbi-mortalité chez les patients souffrant d'HFpEF (22).

L'étude SENIORS a, en revanche, montré une diminution significative de son critère composite principal (mortalité de toute cause ou hospitalisation pour cause cardiovasculaire) chez les patients âgés de plus de 70 ans et ce, indépendamment de la FEVG. La proportion de patients ayant une FEVG > 50 % inclus dans cette étude était toutefois de seulement 15 % (23). Le nébi-

volol est un bêtabloquant cardiosélectif s'opposant aux effets délétères de l'hyperstimulation sympathique impliquée dans l'IC, ce qui se traduit par une diminution du travail myocardique. Il exerce également une action rénale, en inhibant la sécrétion de rénine, et il active les récepteurs endothéliaux, entraînant une stimulation de la production de monoxyde d'azote (NO) avec, pour effet, une réduction des résistances vasculaires périphériques. Par ailleurs, il a une action chronotrope négative moins importante par rapport aux autres bêtabloquants cardiosélectifs en raison de son activité sympathomimétique intrinsèque.

ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR À L'ALDOSTÉRONE

L'étude TOPCAT a étudié l'intérêt de la spironolactone *versus* placebo chez les patients souffrant d'IC à FEVG > 45 % (24). Cette étude n'a pas démontré de bénéfice du médicament sur le critère composite primaire (mortalité et hospitalisation pour cause cardio-vasculaire). Néanmoins, il a été constaté une réduction des hospitalisations pour décompensation cardiaque dans le groupe spironolactone (HR 0,83, 95 % CI 0,69-0,99). Par ailleurs, une analyse de sous-groupe a montré une réduction significative du critère principal chez les patients originaires des USA (considérés comme ayant une meilleure observance thérapeutique par rapport aux patients d'origine russe/géorgienne) (25).

INHIBITEUR DE LA NÉPRILYSINE/ARAI : SACUBITRIL/VALSARTAN (26)

Après les résultats de l'étude PARADIGM-HF démontrant une réduction significative de la morbi-mortalité chez les patients souffrant d'un HFrEF (27), l'étude PARAGON-HF a comparé le sacubitril/valsartan (Entresto®) au valsartan seul, chez les patients HFpEF, sur base d'un critère de jugement principal composite associant les hospitalisations pour IC et la mortalité cardio-vasculaire (28, 29). 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; 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 cardio-vasculaire. Une analyse de sous-groupe suggère que les femmes et les patients ayant une FEVG intermédiaire, comprise entre 45 et 57 %, tirent davantage de bénéfice du traitement par sacubitril/valsartan. Concernant les critères secondaires, une amélioration significative de la qualité de vie et une réduction de la symptomatologie liée à l'IC ont été rapportées.

SUPPLÉMENTATION EN FER IV

La carence martiale, qui est présente chez plus de 50 % des patients souffrant d'HFpEF, a un impact sur le pronostic et la tolérance à l'effort, même en l'absence d'anémie (30). Largement étudiées dans l'HFrEF, les données concernant la carence martiale dans l'HFpEF manquent encore actuellement. Bien qu'elle ait un impact sur la capacité à l'effort, la carence martiale n'est pas indépendamment associée

à une altération de la capacité à l'effort. Dans l'HFpEF, celle-ci semble plutôt multifactorielle (âge, indice de masse corporelle...) (31). L'étude FAIR-HFpEF, en cours, a pour but d'évaluer les effets d'un traitement de la carence martiale, avec ou sans anémie, par supplémentation en fer intraveineux sur la tolérance à l'effort et l'amélioration des symptômes chez les patients HFpEF.

TAFAMIDIS

L'amyloïdose cardiaque se caractérise par l'accumulation de fibrilles amyloïdes dans la matrice extracellulaire, entraînant une rigidification et une hypertrophie myocardique. La FEVG peut rester normale jusqu'à un stade avancé de la maladie. Il existe plusieurs types d'amyloïdose cardiaque en fonction de la protéine précurseur. Les plus fréquentes sont l'amyloïdose AL, correspondant à la production excessive de chaînes légères kappa ou lambda et nécessitant un traitement hématologique spécifique, et l'amyloïdose TTR (héréditaire ou sauvage/sénile), correspondant à la formation anormale d'agrégats de fibrilles amyloïdes insolubles à partir de transthyréline (32). La prévalence exacte de l'amylose cardiaque à transthyréline reste à établir car cette pathologie est encore sous-diagnostiquée, mais on estime qu'elle pourrait être observée dans 13 % des cas d'HFpEF (33). Cette pathologie est à dépister en raison du développement d'un traitement spécifique, le tafamidis, qui a montré, dans l'étude ATTR-ACT, une réduction de la mortalité et des hospitalisations pour IC (34). Ce médicament permet de stabiliser la transthyréline sous sa forme homotétramérique soluble, se liant à la transthyréline au niveau des sites de liaison de la thyroxine, ce qui stabilise le tétramère et ralentit la dissociation de la transthyréline en monomères, empêchant la formation des dépôts amyloïdes «*de novo*».

INHIBITEURS DU SGLT2

L'empagliflozine et la classe des inhibiteurs SGLT2 en général ont été développés pour le traitement du diabète de type 2, agissant sur la réabsorption du glucose dans le tubule contourné proximal (35). Cette molécule est remboursée dans le traitement du diabète de type 2 et est, avec la dapagliflozine, recommandée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite symptomatique (recommandation de classe 1A) sur base des résultats de l'étude EMPEROR-reduced (36) et DAPA-HF (37). Dans l'étude EMPEROR-Preserved (3) qui a évalué les effets de

l'empagliflozine chez les patients atteints d'une IC à FEVG > 40 % (diabétiques ou non), le traitement par empagliflozine (10 mg en une prise par jour) a montré une réduction de 21 % du critère combiné de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation pour IC. Ce bénéfice est principalement lié à la baisse des hospitalisations à raison de 27 % sous empagliflozine, constituant un des critères secondaires pré-spécifiés de l'étude. Le risque de décès pour cause cardiovasculaire n'est pas différent entre les deux groupes traités par empagliflozine ou placebo. Il s'agit de la première étude démontrant un effet bénéfique dans tous les sous-groupes des patients présentant une HFpEF (effet bénéfique tant chez les hommes que les femmes) et indépendamment de la FEVG (2/3 des 5.988 patients inclus avaient une FEVG \geq 50 %), même si on note une atténuation du bénéfice chez les patients ayant une FEVG > 65 %. L'empagliflozine pourrait donc intégrer l'algorithme de prise en charge de l'HFpEF dans les prochaines recommandations. Les résultats du traitement par dapagliflozine, en cours d'évaluation dans l'HFpEF (étude DELIVER), sont attendus prochainement.

PERSPECTIVES

L'HFpEF est une entité clinique hétérogène qui comprend plusieurs phénotypes, dont la physiopathologie diffère. Certaines perspectives de prise en charge ciblée sont reprises ci-dessous.

PHÉNOTYPAGE

Comprendre quels facteurs déterminent l'hétérogénéité du syndrome d'HFpEF pourrait aider au phénotypage des patients et conduire à la réalisation d'études afin de développer des thérapies plus ciblées.

Par exemple, l'obésité est fréquente chez les patients présentant une HFpEF, elle est associée à de multiples facteurs de risque cardiovasculaires. Une récente étude, comparant des sujets obèses avec et sans HFpEF à des sujets témoins, a montré que les patients obèses avec une HFpEF ont des caractéristiques physiopathologiques telles qu'une tendance au remodelage bi-ventriculaire plus importante, une surcharge volémique, une dysfonction ventriculaire droite et une interdépendance ventriculaire avec restriction péricardique plus fréquemment associées, une tolérance moindre à l'effort ainsi qu'une altération de la vasodilatation à l'effort.

Ces éléments soulèvent l'hypothèse que l'obésité pourrait constituer un phénotype spé-

cifique d'HFpEF (38). L'hypertension artérielle pulmonaire est une autre comorbidité importante retrouvée chez certains patients HFpEF, elle est associée à un pronostic péjoratif. Elle est induite, le plus souvent, par l'augmentation progressive des pressions au niveau de l'oreillette gauche. Chez certains patients, elle relève toutefois d'une pathologie vasculaire pulmonaire associée, avec élévation des résistances et réduction de la compliance vasculaire entraînant une élévation plus importante des pressions pulmonaires, une dysfonction ventriculaire droite et un pronostic plus péjoratif. Ces caractéristiques suggèrent des perspectives de traitements ciblés sur la pathologie vasculaire pulmonaire pour ces patients (39).

MONITORING HÉMODYNAMIQUE EN AMBULATOIRE

Comme la rétention hydro-sodée entraîne une dyspnée et un risque de décompensation d'HFpEF avec nécessité d'hospitalisation, des stratégies de monitoring de la volémie ont été développées pour optimiser le suivi en ambulatoire. Le CardioMEMS est un capteur de pression placé dans l'artère pulmonaire, qui permet une mesure en continu des pressions pulmonaires. L'utilisation de ce dispositif a été évaluée dans l'étude CHAMPION chez des patients en classe fonctionnelle NYHA III indépendamment de leur FEVG. Une analyse de sous-groupe a montré une efficacité chez les patients HFpEF avec une diminution de 46 % du critère de jugement primaire, à savoir le taux d'hospitalisation pour IC à 6 mois (40).

SHUNT INTER-ATRIAL

La dyspnée d'effort étant le symptôme cardinal de l'HFpEF en relation avec une élévation des pressions de remplissage, la possibilité de réduire mécaniquement ces pressions a été étudiée dans l'étude REDUCE LAP-HF (41). Dans cette étude, un dispositif inter-atrial a été implanté afin de créer un shunt gauche-droit (de l'ordre de 25 %) avec passage de sang oxygéné vers la circulation pulmonaire chez des patients en classe fonctionnelle NYHA III/IV et ayant une FEVG > 40 %.

Les résultats de cette étude ont montré une amélioration des pressions de remplissage à l'effort et une amélioration de la tolérance à l'effort et de la qualité de vie, sans dysfonction ventriculaire droite. D'autres études évaluant les effets sur la circulation pulmonaire et les effets hémodynamiques à long terme de ce dispositif sont en cours.

PLASTIE MITRALE PERCUTANÉE (MITRACLIP)

Une insuffisance mitrale modérée à sévère est fréquemment retrouvée chez les patients présentant une HFpEF et peut mener à une aggravation de la symptomatologie, avec hospitalisations plus fréquentes et aggravation du pronostic. Récemment, une étude menée sur plus de 200 patients avec une FEVG > 50 % ayant bénéficié d'une plastie mitrale percutanée par MitraClip (42) a montré une amélioration de la qualité de vie après MitraClip avec réduction de la dyspnée évaluée par le stade de la NYHA, atténuation du degré d'insuffisance valvulaire, et diminution du taux d'hospitalisation à 12 mois dans le groupe HFpEF, comme dans le groupe des patients ne présentant préalablement pas de signes échographiques d'élévation des pressions de remplissage.

CONCLUSION

Le nombre de patients porteurs d'une IC à fonction systolique préservée est en constante augmentation. Il existe des outils permettant de mieux diagnostiquer cette affection dont le pronostic reste sombre. La recherche d'une étiologie pouvant conduire à une thérapeutique spécifique doit être systématique dans la démarche diagnostique. Les recommandations thérapeutiques actuelles de l'HFpEF restent basées sur le traitement des symptômes et des comorbidités. Les résultats de l'étude EMPEROR-Preserved donnent un nouvel élan dans la prise en charge de l'HFpEF et de nouveaux traitements se profilent, probablement plus ciblés en fonction du phénotype de cette maladie qui constitue une entité clinique hétérogène.

BIBLIOGRAPHIE

- McDonagh T, 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**:3599-3726.
- van Riet ES, 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;**18**:242-52.
- Anker S, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;**385**:1451-61.
- Deneve M, Ancion A, Lancellotti P. Mise au point sur les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie dans la cardiologie du sport. *Rev Med Liege* 2021;**76**:729-36.
- Ancion A, Nguyen Trung ML, Lancellotti P. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. *Rev Med Liege* 2022;**77**:132-36.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;**37**:2129-200.
- Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Kund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2022;**19**:100-16.
- Nguyen Trung ML, Tridetti J, Ancion A et al. Peptides natriurétiques dans l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege* 2020;**75**:644-8.
- Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2020;**17**:559-73.
- Nguyen Trung ML, Ancion A, Lancellotti P. Approche diagnostique clinique d'une insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege* 2022;**77**:69-74.
- Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2018;**138**:861-70.
- Pieske B, Tschöpe Cn de Boer RA, 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.
- Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2014;**11**:507-15.
- Beale AL, Meyer P, Marwick T, et al. Sex differences in cardiovascular pathophysiology: why women are overrepresented in HFpEF. *Circulation* 2018;**138**:198-205.
- Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;**82**:149-58.
- Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, et al. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:2326-31.
- Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016;**315**:36-46.
- Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, et al. Angiotensin-Nepriylsin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;**381**:1609-20.
- Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;**27**:2338-45.
- Granger CB, McMurray JJ, 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.
- 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;**6**:777-81.
- Cleland JG, 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.
- McMurray J. Making sense of SENIORS. *Eur Heart J* 2005;**26**:203-6.
- Pitt B, Pfeffer MA, Assman SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;**370**:1383-92.
- Pfeffer M, Claggett B, Assman SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* 2015;**131**:34-42.
- Ancion A Nguyen Trung ML, Tridetti J, Lancellotti P. Révolution thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege* 2020;**75**:304-9.

27. McMurray JV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-nepri-lysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;**371**:993-1004.
28. Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, et al. Angiotensin-nepri-lysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;**381**:1609-20.
29. Tridetti J, Nguyen Trung ML, Ancion A, Lancellotti P. L'étude clinique du mois. PARAGON-HF. *Rev Med Liege* 2020;**75**:130-35.
30. Tridetti J, Nguyen Trung ML, Ancion A, et al. Pourquoi et comment traiter la carence martiale du patient insuffisant car- diaque? *Rev Med Liege* 2020;**75**:23-8.
31. Barandiaran Aizpurua A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca HP, et al. Iron deficiency impacts prognosis but less exercise capacity in heart failure with preserved ejection frac- tion. *ESC Heart Fail* 2021;**8**:1304-13.
32. Legrand D, Nyssen A, Jackers L, et al. Diagnostic et traitement d'une amyloïdose cardiaque à transthyréline. Thérapeutique innovante avec le tafamidis. *Rev Med Liege* 2022;**77**:63-8.
33. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;**36**:2585-94.
34. Maurer M, Jeffrey H, Schwartz Ph, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;**379**:1007-16.
35. Scheen AJ, Lancellotti P. Inhibiteurs des SGLT2: nouvelle option pour prévenir ou traiter l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege* 2021;**76**:248-55.
36. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;**383**:1413-24.
37. McMurray J, Solomon SD, Inzucchi S, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Eng J Med* 2019;**381**:1995-2008.
38. Obokata M, Reddy YN, Pislaru SV, et al. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2017;**136**:6-19.
39. Borlaug BA, Obokata M. Is it time to recognize a new pheno- type? Heart failure with preserved ejection fraction with pulmo- nary vascular disease. *Eur Heart J* 2017;**38**:2874-8.
40. Adamson P, Abraham WT, Bourge RC, et al. Wireless pul- monary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2014;**7**:935-44.
41. Obokata M, Reddy YN, Shah SJ, et al. Effects of interatrial shunt on pulmonary vascular function in heart failure with pre- served ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2539-50.
42. Lempereur M, Dulgheru R, Marchetta S, et al. Interventions mitrales percutanées. *Rev Med Liege* 2019;**74**:S73-S81.

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