

## I Revues générales

# Comment améliorer la contractilité myocardique dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ?

**RÉSUMÉ :** La défaillance de la performance contractile étant le *primum movens* de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER), l'amélioration de la contractilité myocardique constituerait une réponse thérapeutique idéale.

Les inotropes positifs sont une classe thérapeutique hétérogène et peuvent être séparés en trois classes. Les calcitropes agissent en augmentant la teneur calcique intramyocytaire, mécanisme d'action qui est à l'origine de leurs effets délétères. Les myotropes agissent en favorisant l'interaction des protéines contractiles de manière indépendante des flux de  $Ca^{++}$ . Les mitotropes augmentent l'énergie à disposition des cardiomyocytes.

En cas de carence martiale, le fer injectable, qui est un composant de la chaîne respiratoire mitochondriale, possède un effet inotrope positif.



**M. GALINIER<sup>1,2,3</sup>, C. DELMAS<sup>1,3</sup>,  
P. FOURNIER<sup>1</sup>, C. BIENDEL-PICQUET<sup>1</sup>,  
R. ITIER<sup>1</sup>, O. LAIREZ<sup>1,3,4</sup>, J. RONCALLI<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Fédération des services de cardiologie,  
CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

<sup>2</sup> UMR UGA INSERM U1055 Laboratoire de  
bioénergétique fondamentale et appliquée (LBFA),  
"Obésité et insuffisance cardiaque : approches  
moléculaires et cliniques", GIÈRES.

<sup>3</sup> Université Paul Sabatier-Toulouse III ;  
Faculté de médecine, TOULOUSE.

<sup>4</sup> Service de médecine nucléaire,  
CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

La défaillance de la performance contractile du myocarde est le *primum movens* de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER). Elle aboutit à une augmentation des pressions de remplissage et des volumes télésystoliques et télédiastoliques, appelée remodelage ventriculaire gauche, puis à une diminution du débit cardiaque. Au plan physiopathologique, l'amélioration de la contractilité myocardique constituerait la réponse thérapeutique idéale à l'ICFER.

Cependant, les inotropes positifs constituent une classe thérapeutique très hétérogène et les essais cliniques qui leur ont été consacrés ont donné des résultats divergents et souvent décevants avec une surmortalité par rapport au placebo. Ainsi, en 2021, le seul inotrope positif commercialisé par voie orale reste la digoxine, découverte en 1785, et la recherche d'un inotrope positif efficace et bien toléré s'appa-

rente à la quête du Graal du traitement de l'ICFER.

Trois classes thérapeutiques d'agents inotropes positifs peuvent être distinguées :

- les calcitropes, qui agissent en augmentant la teneur calcique intramyocytaire ;
- les myotropes, qui favorisent l'interaction des protéines contractiles ;
- les mitotropes, qui augmentent l'énergie à disposition des cardiomyocytes (**fig. 1**) [1].

Cette nouvelle classification pharmacologique pourrait posséder des conséquences cliniques, l'utilisation des calcitropes (en dehors peut-être de la digoxine) se caractérisant par un risque accru de décès au cours des essais cliniques, à la différence des mitotropes et des myotropes dont nous possédons maintenant un premier représentant, l'omécantiv mécarbil, un activateur de la myosine actif par voie orale (**tableau 1**).

# Revue générale

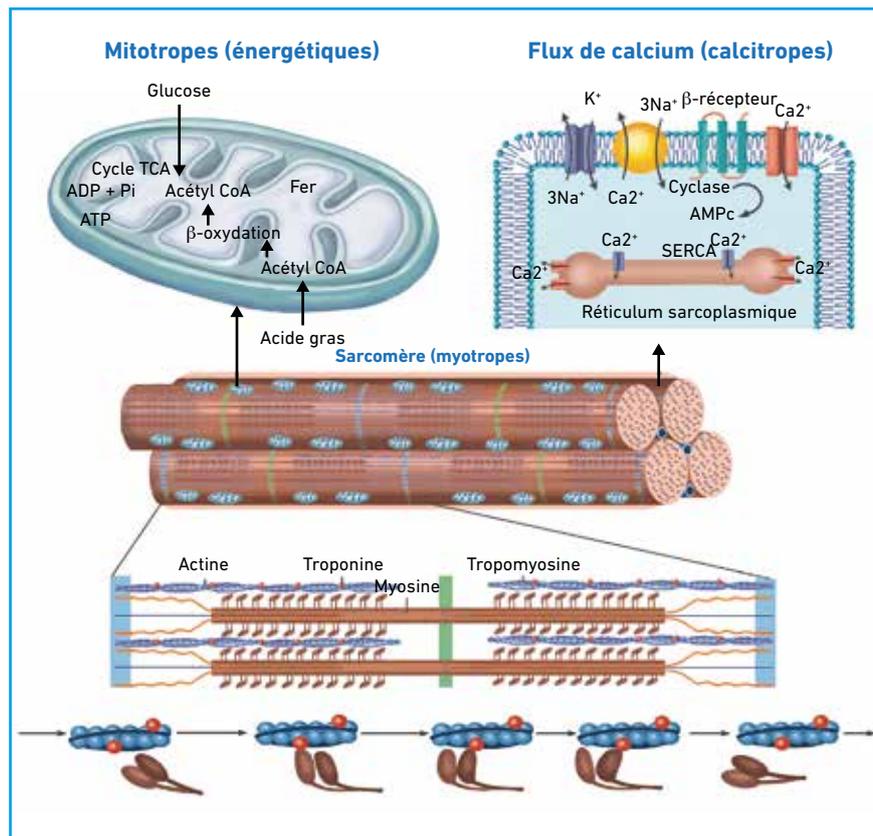


Fig. 1 : Les différentes classes d'inotropes positifs : mécanismes d'action [1].

## Les calcitropes cardiaques

Ce sont les plus anciens inotropes positifs dont nous disposons et la classe la plus développée. Si leur point d'action final est commun, l'augmentation de la teneur calcique intramyocardique, qui augmente la génération de pression systolique ventriculaire gauche par unité de temps (dP/dt) et les performances hémodynamiques, majorant la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), leurs mécanismes pharmacologiques initiaux sont variables, permettant de les séparer en plusieurs sous-classes :

● **Les inotropes inhibant le sodium-potassium-adenosine triphosphatase (ATPase) membranaire** : il s'agit des digitaliques, les plus anciens inotropes connus, et de l'istaroxime. L'accumulation de sodium intramyocyttaire sous-membranaire active l'échangeur sodium-calcium et entraîne une augmentation de la concentration calcique des cardiomyocytes. Les digitaliques possèdent, en sus de leur action inotrope majorant la dP/dt, une action chronotrope et dromotrope négative

Pharmacological agent	Mechanism	dP/dt	Hemodynamic Effects	Patient Outcomes
<b>Cardiac calcitropes</b>				
Dobutamine	Catecholamine: $\beta$ -adrenergic receptor $\rightarrow$ cAMP $\rightarrow$ $\uparrow$ $\text{Ca}^{2+}$	$\uparrow$	$\uparrow$ Cardiac output	$\uparrow$ Mortality
Dopamine	Catecholamine: $\beta$ -adrenergic receptor $\rightarrow$ cAMP $\rightarrow$ $\uparrow$ $\text{Ca}^{2+}$	$\uparrow$	$\uparrow$ Cardiac output	$\uparrow$ Mortality
Epinephrine	Catecholamine: $\beta$ -adrenergic receptor $\rightarrow$ cAMP $\rightarrow$ $\uparrow$ $\text{Ca}^{2+}$	$\uparrow$	$\uparrow$ Cardiac output	$\uparrow$ Mortality
Milrinone	Phosphodiesterase-3 inhibitor: cAMP $\rightarrow$ $\uparrow$ $\text{Ca}^{2+}$	$\uparrow$	$\uparrow$ Cardiac output	$\uparrow$ Mortality
Levosimendan	Phosphodiesterase-3 inhibitor (and calcium sensitizer): $\downarrow$ Troponin and tropomyosin inhibition; cAMP $\rightarrow$ $\uparrow$ $\text{Ca}^{2+}$	$\uparrow$	$\uparrow$ Cardiac output	? $\uparrow$ Mortality
Cardiac glycosides	$\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ATPase inhibitor: $\downarrow$ NCX $\text{Ca}^{2+}$ extrusion $\rightarrow$ $\uparrow$ $\text{Ca}^{2+}$	$\uparrow$	$\leftrightarrow$ Cardiac output	? $\leftrightarrow$ Mortality $\downarrow$ Hospitalizations
Istaroxime	$\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ATPase Inhibitor & SERCA2a Activator: $\downarrow$ $\text{Ca}^{2+}$ extrusion $\rightarrow$ $\uparrow$ $\text{Ca}^{2+}$ , $\uparrow$ SERCA2a $\rightarrow$ $\uparrow$ $\text{Ca}^{2+}$ in SR	$\uparrow$	$\uparrow$ Cardiac output	?
<b>Cardiac myotropes</b>				
Omecamtiv mecarbil	Direct myosin activator $\uparrow$ Myosin participation in systole	$\leftrightarrow$	$\uparrow$ Cardiac output	$\leftrightarrow$ Mortality $\downarrow$ Hospitalizations
<b>Cardiac mitotropes</b>				
Perhexiline	Carnitine palmitoyl transferase inhibitor: $\downarrow$ Mitochondrial fatty acids $\rightarrow$ $\uparrow$ Glucose metabolism	$\leftrightarrow$	$\uparrow$ Cardiac output	?
Trimetazidine	Thiolase I inhibitor: $\downarrow$ Fatty acid oxidation $\rightarrow$ $\uparrow$ Glucose metabolism	$\uparrow$	$\uparrow$ Cardiac Output	?
Elamipretide	Cardiolipin stabilizer	?	?	-
Fer IV	$\uparrow$ Adenosine triphosphate synthesis	?	$\uparrow$ Cardiac Output	$\leftrightarrow$ Mortality $\downarrow$ Hospitalizations

$\uparrow$  = increase;  $\downarrow$  = decrease;  $\leftrightarrow$  = no change; ? = unknown or possible; ATPase = adenosine triphosphatase;  $\text{Ca}^{2+}$  = calcium ion; cAMP = cyclic adenosine monophosphate; K = potassium; Na = sodium; NCX = sodium ion/calcium ion exchanger; SERCA2a = sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase; SR = sarcoplasmic reticulum.

Tableau 1: Les différentes classes d'inotropes positifs : caractéristiques [1].

## Revue générale

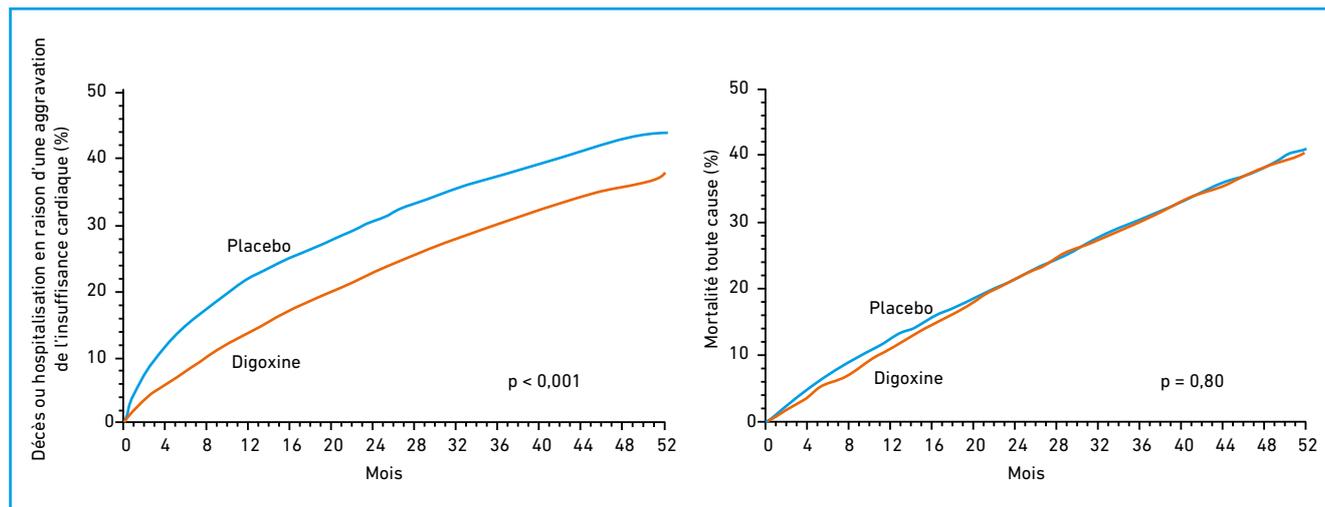


Fig. 2 : Étude DIG : effets de la digoxine sur la morbi-mortalité au cours de l'ICFEn en rythme sinusal [2].

mise à profit pour ralentir la fréquence ventriculaire en cas d'arythmies atriales, c'est donc chez les patients présentant une ICFEn en rythme sinusal que leur effet inotrope peut être le mieux apprécié. L'étude DIG réalisée chez ces patients a retrouvé sous digoxine une diminution des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque avec un effet neutre sur la mortalité (fig. 2) [2].

Cependant, une majoration du risque de décès par trouble du rythme a été rapportée dans le sous-groupe de patients porteurs d'une cardiopathie ischémique. Depuis lors, plusieurs registres et études observationnelles, ainsi que des analyses secondaires d'essais cliniques réalisés pour tester d'autres traitements, ont rapporté, le plus souvent chez des patients en fibrillation atriale, une augmentation du risque de décès sous digitaliques. Cette suspicion, associée à l'émergence d'autres thérapeutiques ciblant la fréquence cardiaque (comme les bêtabloquants) ont conduit à une diminution drastique de la prescription des digitaliques comme traitement de l'ICFEn, alors que leur utilisation raisonnée à des posologies adaptées à la fonction rénale et à leur taux plasmatique reste efficace, notamment au cours des cardiomyopathies dilatées non ischémiques.

● **Les inotropes augmentant l'AMP cyclique intramyocardique :** deux voies thérapeutiques peuvent conduire à une majoration de l'AMP cyclique, dont l'action sur la protéine kinase A va aboutir, en activant en aval la cascade calcique, à l'action inotrope, l'activation de sa production ou l'inhibition de sa dégradation (fig. 3).

>>> **Les catécholamines** naturelles ou de synthèse, comme la dobutamine, en stimulant les bêtarécepteurs myocardiques

actives, *via* une protéine G, l'adénylate cyclase qui va transformer l'ATP en AMP cyclique. Dans l'ICFEn chronique, par voie orale, les essais thérapeutiques réalisés avec les différents bêta-agonistes ont retrouvé constamment une augmentation du risque de décès par rapport au placebo. Dans l'ICFEn décompensée, les études réalisées avec la dobutamine administrée par voie veineuse ont également objectivé cette augmentation de la mortalité, confirmée par leur méta-analyse [3].

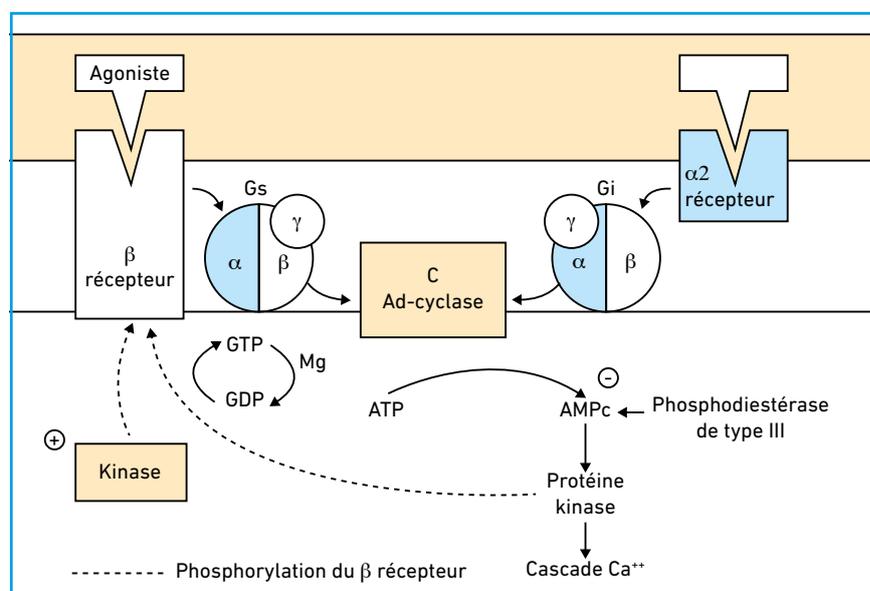


Fig. 3 : Inotropes positifs augmentant le taux d'AMPc myocardique. Catécholamines et autres sympathomimétiques. Inhibiteurs de la phosphodiésterase de type III.

>>> **Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 3**, qui inhibent la dégradation de l'AMP cyclique, possèdent des actions inotropes positives mais également vasodilatatrices. Comme pour les bêta-stimulants, tous les essais réalisés, que ce soit par voie orale dans l'ICFcr chronique ou par voie intraveineuse dans l'ICFcr décompensée, se sont soldés par une augmentation du risque de mortalité.

C'est l'augmentation de la concentration calcique intramyocytaire, associée à une majoration de la consommation en oxygène, qui est à l'origine de leurs effets délétères, arythmogènes, tant à l'étage atrial que ventriculaire, à court terme et pro-apoptotique à moyen terme, rendant compte de leur impact défavorable sur la survie à long terme. Ainsi, l'utilisation des inotropes positifs augmentant les taux d'AMP cyclique doit être réservée au traitement des chocs cardiogéniques ou en pont à la transplantation ou à l'assistance ainsi qu'aux soins palliatifs. L'action vasodilatatrice des inhibiteurs des phosphodiesterases les rendent d'emploi difficile dans ces situations critiques et c'est le plus souvent la dobutamine qui est utilisée.

● **Le lévosimendan**: il s'agit à la fois d'un calcitrope et d'un myotrope, qui agit en augmentant la sensibilité des éléments contractiles des cardiomyocytes au calcium (fig. 4). Mais cette action de sensibilisateur calcique est associée à une inhibition de la phosphodiesterase 3 et à une activation du canal potassique à l'origine d'un effet vasodilatateur. Dans l'ICFcr décompensée, il a été comparé à la dobutamine au cours de l'étude SURVIVE, faisant jeu égal sur la mortalité (fig. 5) [4]. Son indication essentielle est le sevrage de la dobutamine. Cependant, plusieurs essais ont testé son action en cure discontinuée par voie intraveineuse au cours de l'ICFcr avancée avec des résultats divergents mais avec une bonne tolérance et une diminution du NT-proBNP et des hospitalisations pour décompensation au cours de l'étude LION-HEART [5].

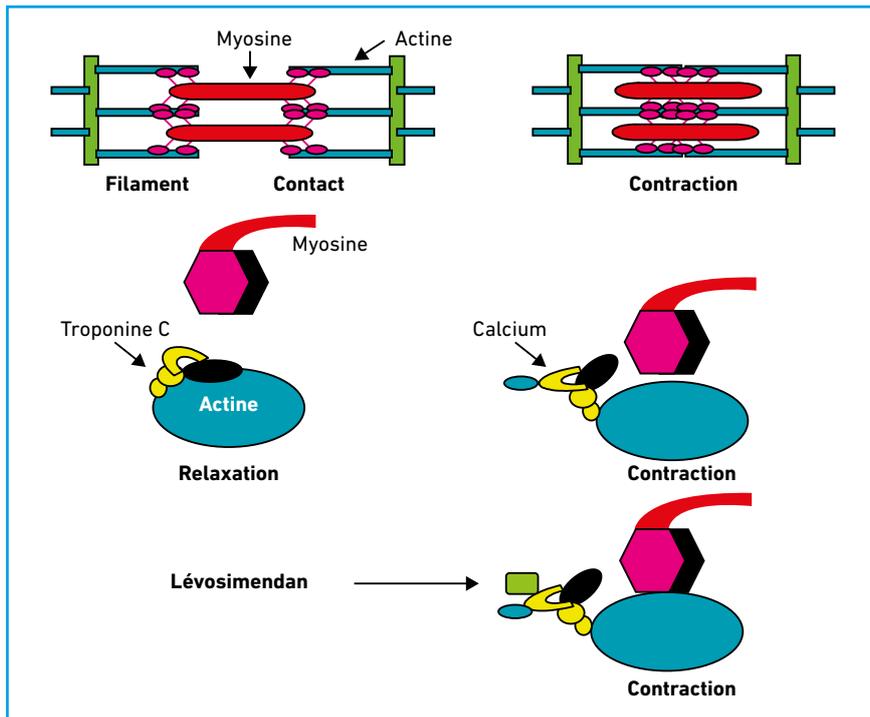


Fig. 4 : Mécanismes d'action du lévosimendan.

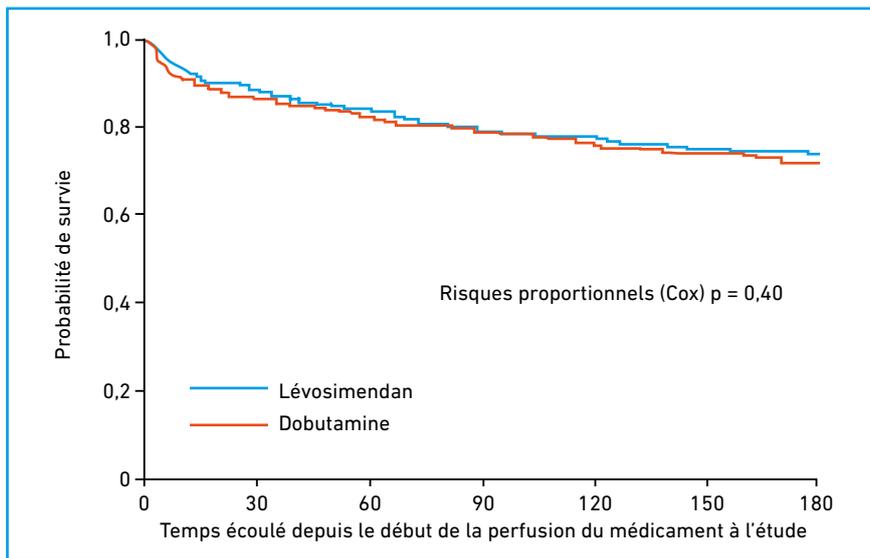


Fig. 5 : Étude SURVIVE: effet du lévosimendan versus dobutamine dans l'ICFcr décompensée [4].

■ **Les myotropes cardiaques**

Leur action inotrope cible les protéines contractiles, myosines ou actines, les protéines régulatrices de la contraction ou d'autres structures du sarcomère, de

manière indépendante des flux de calcium. Le seul représentant de cette classe thérapeutique, l'omécamtiv mécarbail, active directement la myosine cardiaque, augmentant le nombre de ponts myosine-actine, prolongeant la contraction

## Revue générale

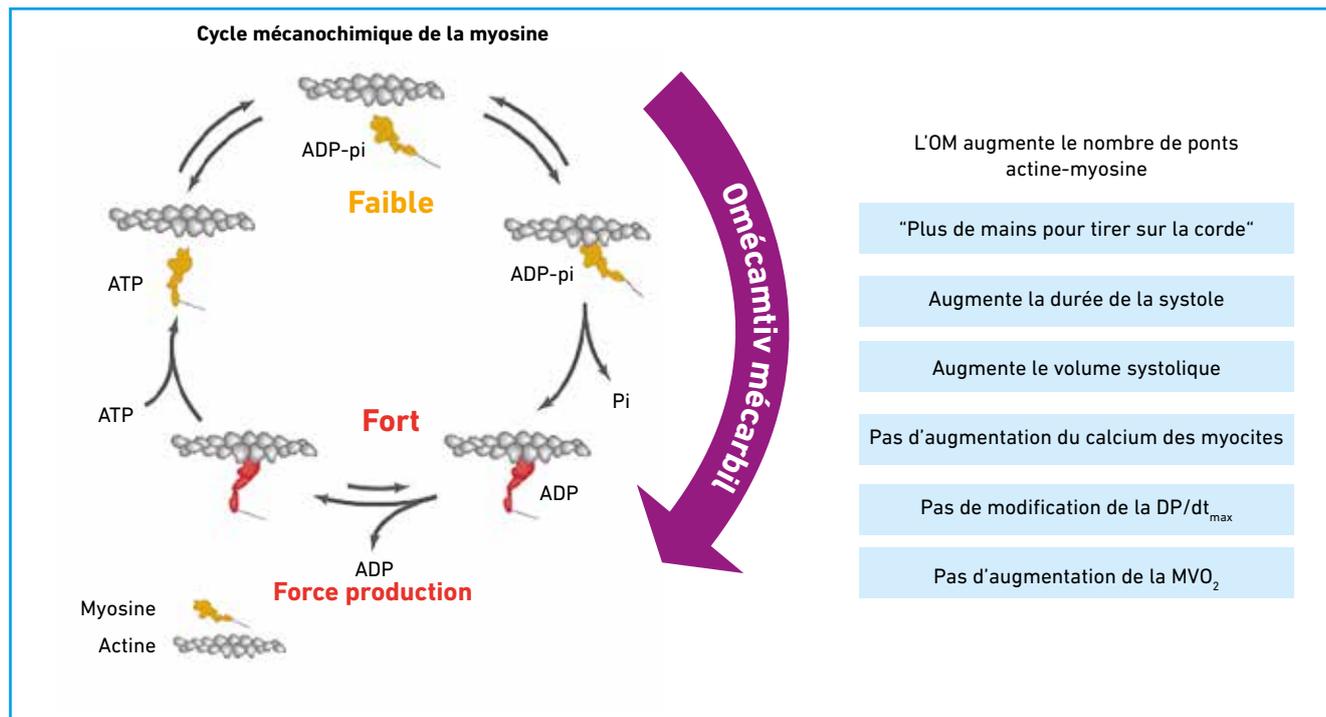


Fig. 6 : Myotropes cardiaques. Inotropes activant sélectivement la myosine cardiaque : omécantiv mécarbnil (OM) [6].

myocardique et majorant ainsi le volume d'éjection systolique, sans augmentation de la teneur calcique intramyocytaire ni majoration de la consommation myocardique en oxygène (fig. 6) [6].

Administré par voie intraveineuse, il entraîne ainsi de manière dose-dépendante une augmentation du temps d'éjection systolique et une diminution du volume télésystolique ventriculaire gauche, sans modification de la  $DP/dt_{max}$ . La myosine devient ainsi une cible privilégiée des traitements des pathologies cardiaques puisque, outre son activation par l'omécantiv mécarbnil au cours de l'ICFcr, son inhibition sélective par le mavacamten, qui diminue la contractilité cardiaque, pourrait être utile pour traiter les cardiomyopathies hypertrophiques obstructives en diminuant le gradient intraventriculaire gauche [7].

L'omécantiv mécarbnil a d'abord été testé au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë par voie intraveineuse dans l'essai

ATOMIC-AHF [8] à 3 doses croissantes par rapport au placebo. Pour l'ensemble des patients l'étude est neutre, l'omécantiv mécarbnil ne modifiant pas de manière significative le critère primaire. En revanche, la dyspnée, appréciée par l'échelle de Likert, est améliorée par la plus forte posologie d'omécantiv mécarbnil. Cliniquement, le produit est bien toléré, sans effet arythmogène auriculaire ou ventriculaire. Son utilisation est cependant associée à une élévation très modérée, non dose-dépendante, des concentrations de troponine plasmatique qui a été rapportée à la diminution du temps diastolique donc de la perfusion myocardique.

Par voie orale, l'omécantiv mécarbnil a fait l'objet de deux études :

>>> L'essai COSMIC est une étude de dose réalisée chez 448 patients avec ICFcr chronique. Si individuellement les effets des différentes posologies échelonnées de 25 à 50 mg 2 fois par jour ne diffèrent pas du placebo, globa-

lement l'omécantiv mécarbnil augmente significativement le temps et le volume d'éjection systolique ainsi que la fraction d'éjection ventriculaire gauche, et diminue les volumes télésystoliques et télédiastoliques ventriculaires gauches, ainsi que le taux moyen de NT-proBNP et la fréquence cardiaque [9].

>>> L'essai GALACTIC-HF est une étude de morbi-mortalité ayant inclus 8 256 patients symptomatiques avec ICFcr chronique sévère, puisque devant avoir nécessité une hospitalisation ou un passage aux urgences pour décompensation cardiaque dans l'année précédente ou être en cours d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë, avec une fraction d'éjection  $\leq 35\%$  et un taux de NT-proBNP  $\geq 400$  pg/mL en rythme sinusal ou  $\geq 1 200$  pg/mL en cas d'arythmie atriale. Une pression artérielle basse, si la pression artérielle systolique était  $\geq 85$  mmHg, et une insuffisance rénale, si le débit de filtration glomérulaire estimé restait  $\geq 20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, autorisaient l'inclusion [10].

## POINTS FORTS

- L'amélioration de la contractilité myocardique constituerait le traitement idéal de l'ICfEr.
- Trois classes thérapeutiques d'inotropes positifs existent.
- Les calcitropes agissent en augmentant la teneur calcique intramyocytaire, mécanisme d'action qui est à l'origine de leurs effets délétères.
- Les catécholamines et les inhibiteurs de la phosphodiesterase 3, qui augmentent l'AMP cyclique intramyocardique, majorent par voie orale et intraveineuse le risque de décès.
- La digoxine, au cours de l'essai DIG réalisé chez des patients en rythme sinusal, diminue les hospitalisations pour insuffisance cardiaque avec un effet neutre sur la mortalité.
- Les myotropes agissent en favorisant l'interaction des protéines contractiles de manière indépendante des flux de calcium.
- L'omécantiv mécarbnil, activateur de la myosine cardiaque, actif par voie orale, a diminué de manière significative mais modérée (8 %) les décès cardiovasculaires et les événements liés à l'insuffisance cardiaque sans impact sur la mortalité dans l'essai GALACTIC-HF.
- Les mitotropes augmentent l'énergie à disposition des cardiomyocytes, c'est le cas du fer injectable en cas de carence martiale.

L'omécantiv mécarbnil était administré à posologie progressive, allant de 25 à 50 mg 2 fois par jour, adaptée à son taux plasmatique, ce qui permet d'éviter une élévation de la troponine significative. Après un suivi moyen de 21,8 mois, est

observée sous omécantiv mécarbnil une diminution significative de 8 % des décès cardiovasculaires et des événements liés à l'insuffisance cardiaque (hospitalisation ou passage aux urgences pour décompensation), le critère primaire de l'étude, sans

impact sur la mortalité (**fig. 7**) [11]. Cet effet est modeste mais l'analyse en sous-groupe révèle que les caractéristiques des patients tirant le plus de bénéfice de l'omécantiv mécarbnil sont : ceux avec une fraction d'éjection < 28 % qui correspondent à la médiane de distribution (p d'interaction = 0,003), et globalement les plus graves, patients en cours d'hospitalisation à l'inclusion, en stade III-IV de la NYHA, avec un NT-proBNP > 2 000 pg/mL.

Bien que l'interaction n'atteigne pas le seuil de significativité, l'omécantiv mécarbnil semble plus efficace chez les patients en rythme sinusal que chez ceux en fibrillation atriale. Par rapport au placebo, aucune variation significative de la pression artérielle, de la créatinémie ou de la kaliémie n'est observée. Alors que les taux de NT-proBNP diminuent significativement sous omécantiv mécarbnil, on observe comme attendu une très discrète élévation de la troponine, sans traduction clinique, les événements rythmiques ou ischémiques n'étant pas plus nombreux que sous placebo. Ainsi, avec les myotropes, on possède enfin un inotrope, certes d'efficacité modeste, mais bien toléré, n'augmentant pas le risque de décès.

### ■ Les mitotropes cardiaques

Plusieurs agents thérapeutiques majorant la production d'énergie par les mitochondries ont été essayés : inhibiteurs de la perhexiline, trimétazidine, coenzyme Q10, élamiprétide... S'ils sont en règle générale bien tolérés, leur efficacité n'a jamais été démontrée en dehors de l'apport de fer injectable en cas de carence martiale, le fer étant un cofacteur enzymatique et un composant des cytochromes de la chaîne respiratoire mitochondriale. En effet, les études par IRM ont révélé que les modifications de la concentration en fer myocardique, appréciée par le T2\* et le T1 "mapping", sous l'effet du fer carboxymaltose étaient corrélées avec la majoration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche

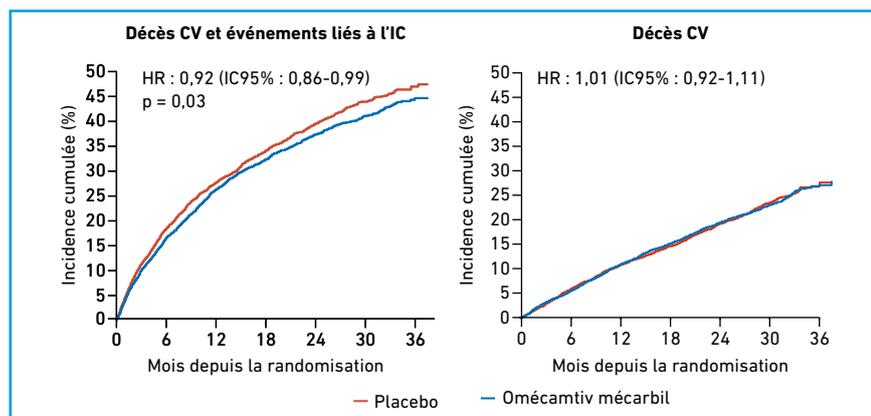
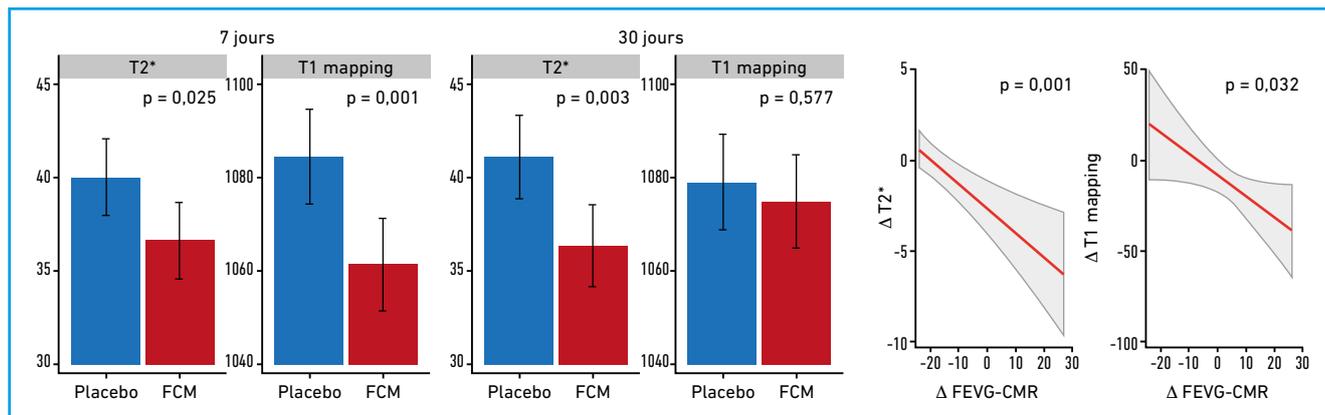


Fig. 7 : Étude GALACTIC-HF [11].

## Revue générale



**Fig. 8 :** Essai Myocardial-IRON : effet de la correction IV de la carence martiale sur la teneur en fer myocardique et la fonction ventriculaire gauche [12]. Modifications T2\* et T1 "mapping" et leurs relations avec la variation de la FEVG.

chez les patients avec ICFer en carence martiale (**fig. 8**) [12]. Cet effet inotrope positif ventriculaire gauche mais également droit pourrait participer à l'amélioration des performances à l'effort et à la diminution du risque d'hospitalisation retrouvées sous fer carboxymaltose dans l'ICFer chronique ou subaiguë [13].

Ainsi, nous possédons désormais différents agents thérapeutiques capables d'améliorer la contractilité myocardique au cours de l'ICFer et bien tolérés. Chez tous les patients, que ce soit en phase chronique ou aiguë, la carence martiale doit être traquée et corrigée si nécessaire par le fer carboxymaltose. Chez les patients les plus sévères, demeurant symptomatiques malgré un traitement optimal comportant bloqueurs des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone et sympathique, inhibiteurs de la dégradation des peptides natriurétiques et du cotransporteur sodium-glucose de type 2 et diurétiques de l'anse, deux classes d'inotropes peuvent être utilisées :  
 – chez les patients en rythme sinusal, l'omécamtiv mécarbil si la fraction d'éjection est < 28 % ;  
 – chez les patients en fibrillation atriale, la digoxine.

Dans les deux cas, leur posologie devra être adaptée à leur taux plasmatique, réduisant ainsi leurs effets secondaires potentiels. La bonne tolérance ten-

sionnelle de ces deux agents et pour l'omécamtiv mécarbil la possibilité d'utilisation en cas d'insuffisance rénale sévère rendent ces deux classes thérapeutiques particulièrement utiles chez ces patients à un stade avancé de leur maladie au sein de centres spécialisés.

### BIBLIOGRAPHIE

1. PSOTKA MA, GOTTLIEB SS, FRANCIS GS *et al.* Cardiac calcitropes, myotropes and mitotropes: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73: 2345-2353.
2. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 1997;336:525-533.
3. THACKRAY S, EASTHAUGH J, FREEMANTLE N *et al.* The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure – a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail*, 2002;4:515-529.
4. MEBAZAA A, NIEMINEN MS, PACKER M *et al.* Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA*, 2007;297:1883-1891.
5. OLIVA F, COMIN-COLET J, FEDELE F *et al.* Repetitive levosimendan treatment in the management of advanced heart failure. *Eur J Heart Fail (Suppl)*, 2018; 20:i11-i20.
6. MALIK FI, HARTMAN JJ, ELIAS KA *et al.* Cardiac myosin activation : a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science*, 2011;331:1439-1443.
7. HO CY, MEALIFFE ME, BACH RG *et al.* Evaluation of mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive

hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2020;75:2649-2660.

8. TEERLINK JR, FELKER GM, McMURRAY JJV *et al.* Acute treatment with omecamtiv mécarbil to increase contractility in acute heart failure: the ATOMIC-AHF study. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:1444-1455.
9. 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, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2020; 388(10062):2895-2903.
10. TEERLINK JR, DIAZ R, FELKER GM *et al.* Omecamtiv mécarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: rationale and design of GALACTIC-HF. *JACC Heart Fail*, 2020;8:329-340.
11. TEERLINK JR, DIAZ R, FELKER GM *et al.* Cardiac myosin activation with omecamtiv mécarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2021;384:105-116.
12. NÚÑEZ J, MIÑANA G, CARDELLS I *et al.* Noninvasive imaging estimation of myocardial iron repletion following administration of intravenous iron: the Myocardial-IRON Trial. *J Am Heart Assoc*, 2020;9:e014254.
13. PONIKOWSKI P, KIRWAN BA, ANKER SD *et al.* Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicenter, double-blind, randomized, controlled trial. *Lancet*, 2020;396:1895-1904.

M. Galinier a déclaré être l'investigateur principal France de l'essai GALACTIC-HF réalisé par AMGEN.

Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.