

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite : gestion des traitements médicamenteux

RÉSUMÉ : Avec l'arrivée des inhibiteurs SGLT2, le traitement de première intention de l'ICFEr repose à présent sur les 4 classes médicamenteuses qui diminuent la mortalité et doivent être prescrites le plus rapidement possible après le diagnostic, leur bénéfice apparaissant dès les faibles posologies. Les iSGLT2 se sont révélés efficaces quel que soit le traitement antérieur et ne gênent pas l'implémentation ultérieure des posologies du bloqueur du SRA ou des bêtabloquants, leur effet hypotenseur étant peu marqué. Les recommandations offrent deux possibilités de prescription des ARNi, soit en première intention, le valsartan assurant alors le blocage du SRA, soit en deuxième intention en substitution des IEC, le choix entre ces deux attitudes dépendant essentiellement du niveau tensionnel. Les ARM restent indiqués et constituent un couple idéal avec les diurétiques de l'anse, évitant l'apparition d'une hypokaliémie.

Les différents profils cliniques des patients guideront l'ordre d'introduction de ces traitements qui seront différents dans l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique.

Les traitements médicamenteux de deuxième intention qui diminuent le risque d'hospitalisation se sont également enrichis avec la prochaine mise à disposition du véricigat pour les patients présentant une aggravation de leur insuffisance cardiaque.

Ainsi, le traitement de l'ICFEr est devenu complexe, nécessitant d'être mis en œuvre par des équipes pluriprofessionnelles spécialisées, comprenant si possible des infirmières formées, participant à la titration, à la surveillance clinique et biologique, aidées par la télémedecine.



**M. GALINIER^{1,2}, P. FOURNIER¹, R. ITIER¹,
M. MASSOT¹, C. DELMAS^{1,2},
C. BIENDEL-PICQUET¹, J. RONCALLI^{1,2}**

¹ Fédération des Services de Cardiologie, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

² Université Paul Sabatier-Toulouse III ; Faculté de Médecine, TOULOUSE.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFEr) obéissait jusqu'à présent à une hiérarchie issue de l'histoire des essais thérapeutiques, les nouveaux traitements complétant les thérapeutiques antérieures. Les essais positifs avec les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) ont conduit à une véritable révolution, le traitement de première intention de l'ICFEr reposant désormais sur les 4 classes thérapeutiques réduisant la mortalité, avec une recommandation de classe I et de niveau A : inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou inhibiteur de la néprilysine associé à un antagoniste des

récepteurs de l'angiotensine 2 (ARNi), bêtabloquants, antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM) et iSGLT2 [1].

Ces 4 classes médicamenteuses doivent être prescrites le plus rapidement possible après le diagnostic et leurs posologies augmentées progressivement, tous les 15 jours, jusqu'à la dose cible ou maximale tolérée. En effet, même prescrits à posologie faible ou modérée, ces traitements possèdent un effet bénéfique avant d'atteindre une dose pleine. Les iSGLT2 entrent ainsi dans le quatuor des traitements de base de l'ICFEr en devenant le 4^e pilier. Quant aux ARNi,

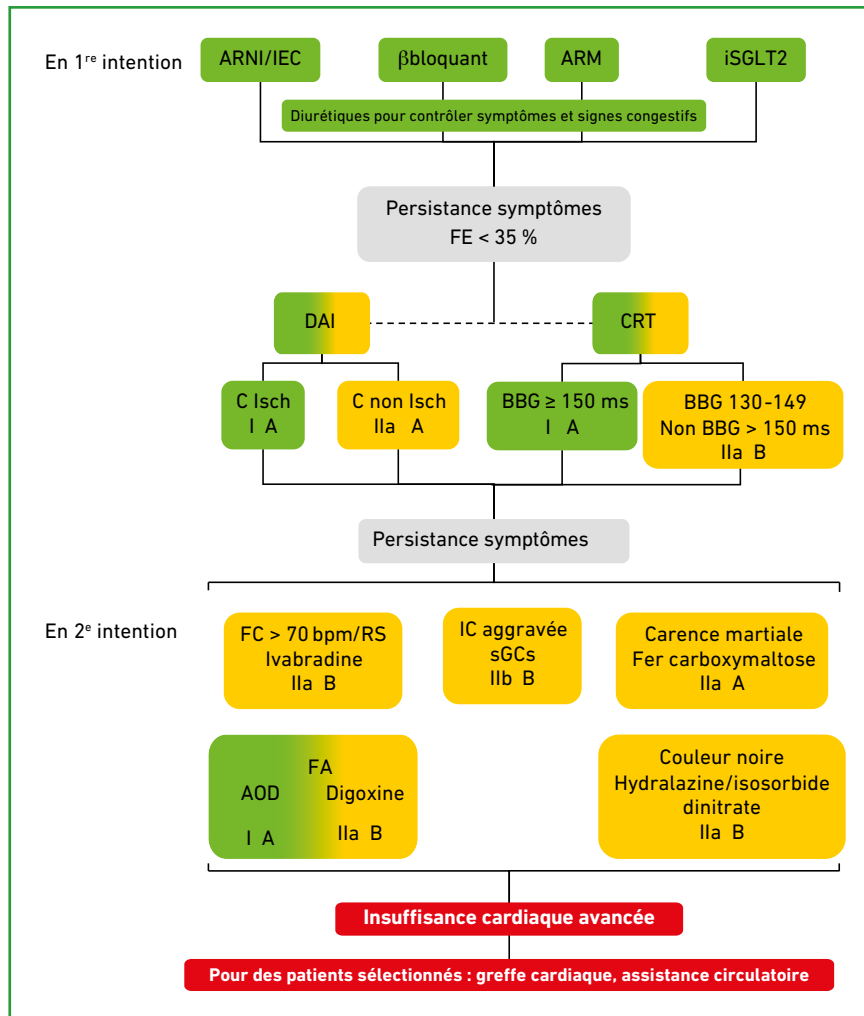


Fig. 1 : Traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.

ils peuvent désormais être prescrits en première intention, assurant le blocage du système rénine-angiotensine (SRA). La complexité de ce traitement nécessite une gestion rigoureuse, basée sur plusieurs schémas d'utilisation en fonction des profils cliniques possibles des patients (**fig. 1**).

Gestion des ARNi

Les recommandations offrent deux possibilités de prescription des ARNi, soit en première intention, le valsartan assurant alors le blocage du SRA (classe IIb, niveau B), soit en deuxième intention

en substitution d'un traitement antérieur par un IEC (classe I, niveau B). En pratique, le choix entre ces deux modalités d'utilisation dépend essentiellement du niveau tensionnel. Chez les patients dont la pression artérielle systolique (PAS) est > 100 mmHg – en dehors de ceux particulièrement fragiles chez lesquels on pourrait craindre les effets d'une hypotension comme ceux venant de présenter un choc cardiogénique – la prescription en première intention des ARNi a pour avantage un meilleur effet hémodynamique, comme le prouve l'étude PIONEER-HF [2] où l'administration du sacubitril/valsartan après une décompensation, soit pour

une insuffisance cardiaque *de novo*, soit pour une insuffisance cardiaque chronique décompensée, s'est révélée plus efficace que les seuls IEC (énalapril) sur la baisse des peptides natriurétiques, effet associé en analyse *post hoc* à une diminution des réhospitalisations pour insuffisance cardiaque.

De plus, au long cours, les ARNi possèdent un puissant effet anti-remodelage comme l'a démontré l'étude PROVE-HF [3], en particulier chez les patients porteurs d'une cardiomyopathie non ischémique [4]. Chez ces patients sélectionnés (PAS > 100 mmHg), l'utilisation du sacubitril/valsartan au décours d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë a été bien tolérée tant au plan clinique que biologique, confirmant les données de l'étude TRANSITION [5]. Cette utilisation des ARNi en première intention a pour avantage une simplification du suivi ultérieur évitant la phase de substitution avec l'IEC.

A contrario, chez les patients les plus fragiles, notamment si la PAS est < 100 mmHg, il faut rester fidèle à la prescription en première intention des IEC à faible posologie, comme 1,25 mg × 2/j de ramipril, pour bloquer le SRA. Si une utilisation secondaire des ARNi est rapidement envisagée, certains utilisent alors le valsartan à faible posologie (40 mg × 2/j) pour éviter la période des 36 h d'arrêt des IEC avant de pouvoir débuter des ARNi. Cependant, dans les dernières recommandations européennes, l'utilisation des ARA2 seuls pour bloquer le SRA n'est plus possible qu'en deuxième intention pour remplacer un IEC, en cas de contre-indication ou d'intolérance (classe I, niveau B).

Dans tous les cas, les contre-indications des ARNi, en dehors du niveau tensionnel, sont identiques : débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé < 30 mL/min, kaliémie (K) > 5,4 mmol/L. Quant au schéma de titration, il dépend de la prescription antérieure ou non d'un IEC/ARA2, de la posologie atteinte, du niveau tensionnel et des données biolo-

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

giques. En cas d'utilisation en première intention d'un ARNi, il faut systématiquement débiter à la posologie la plus basse de 24 mg de sacubitril et de 26 mg de valsartan, alors qu'en cas de prescription antérieure d'une pleine dose d'IEC ou d'ARA2 on peut débiter à la dose intermédiaire de 49 mg de sacubitril et de 51 mg de valsartan, sauf chez les patients dont la PAS est entre 100 et 110 mmHg, ou présentant un DFG entre 60 et 30 mL/min, pour lesquels il faut utiliser la posologie la plus basse. L'augmentation ultérieure des doses jusqu'à la posologie optimale de 97 mg de sacubitril et de 103 mg de valsartan se fera par palier de 4 semaines. Un contrôle de la créatininémie et de la kaliémie devra être réalisé dans les 15 jours suivant chaque implémentation de posologie.

Gestion des iSGLT2

Après avoir démontré un bénéfice sur la prévention des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques de type 2, qu'ils aient ou non des antécédents d'insuffisance cardiaque, au cours d'essais thérapeutiques s'intéressant à 4 molécules différentes démontrant qu'il s'agit d'un effet de classe, les iSGLT2 ont fait l'objet de deux études *versus* placebo au cours de l'IC-Fe (FE $\leq$ 40 %) : les études DAPA-HF [6] et EMPEROR-Reduced [7], où la dapagliflozine et l'empagliflozine, à la même posologie de 10 mg/j, ont réduit respectivement de 26 et 25 % leur critère primaire composite, associant les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque et les décès cardiovasculaires avec une excellente tolérance. La méta-analyse de ces deux essais retrouve sous l'effet des iSGLT2 une diminution de 13 % de la mortalité totale et de 14 % des décès cardiovasculaires associée à une réduction de 31 % de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de 48 % des événements rénaux, bénéfices indépendants du statut glycémique des patients. Ces résultats ont conduit à une recommandation de classe I et de

niveau A pour leur utilisation en première intention dans le traitement de l'ICFe, en faisant un des traitements de base de l'insuffisance cardiaque.

La prescription des iSGLT2 est particulièrement simple avec une dose unique, en monoprise quotidienne, par voie orale, de 10 mg de dapagliflozine ou d'empagliflozine, sans titration secondaire, avec une utilisation possible jusqu'à un DFG de 20 mL/min, en association à tous les autres traitements de l'insuffisance cardiaque. À la différence des autres diurétiques, ils diminuent l'uricémie et n'induisent pas de variation de la kaliémie. Quant à la baisse très modérée du DFG observée en début de traitement, elle ne traduit que leur effet hémodynamique intrarénal, diminuant initialement le débit de filtration glomérulaire en induisant une vasoconstriction de l'artériole afférente du glomérule, secondaire à la mise en jeu qu'ils induisent de la balance tubuloglomérulaire, expliquant leur effet néphroprotecteur à moyen et long terme. Ainsi, elle ne doit pas conduire à l'arrêt du traitement. Néanmoins, le suivi de quelques règles de prescription est nécessaire pour éviter leurs exceptionnels effets secondaires, en particulier chez les insuffisants cardiaques diabétiques.

1. Particularités de prescription des iSGLT2 chez les diabétiques

Initialement développés pour le traitement du diabète, les iSGLT2 sont devenus pour les cardiologues des médicaments de l'insuffisance cardiaque qui accessoirement diminuent la glycémie. Ainsi, lors de leur prescription cardiologique, l'existence d'un diabète peut poser un problème en raison de la crainte de générer, en association aux traitements hypoglycémiantes antérieurs, une hypoglycémie dont on connaît le caractère particulièrement délétère chez des patients fragiles comme les insuffisants cardiaques.

En fait, les iSGLT2 n'induisent pas de glycosurie, leur mécanisme d'action

hypoglycémiant, si la glycémie est $< 0,8$ g/L. En effet, si la glycémie n'est pas élevée, les iSGLT2 ne peuvent pas induire d'hypoglycémie. De plus, en cas d'insuffisance rénale, très fréquemment associée à l'insuffisance cardiaque notamment chez les diabétiques, l'efficacité hypoglycémiant des iSGLT2 diminue. Cependant, les iSGLT2 peuvent majorer le risque d'hypoglycémie en cas d'association avec des antidiabétiques insulinosécréteurs (les sulfamides et les glinides, dont on connaît le risque hypoglycémiant) ou avec l'insuline.

Ainsi, en cas d'introduction d'un iSGLT2 chez des diabétiques traités par ces médicaments, des règles simples ont été proposées : diminuer la prescription conjointe de sulfamides ou de glinides de 50 %, voire les arrêter puisqu'aucun n'a démontré de façon fiable qu'il apportait un bénéfice clinique, et en cas de prescription préalable d'insuline, diminuer la dose de cette dernière de 20 %. Les posologies de ces traitements seront secondairement réadaptées en fonction de l'évolution de la glycémie ou de l'HbA1c et de la survenue éventuelle d'hypoglycémies. En cas de doute, un avis diabétologique spécialisé reste nécessaire. Chez les patients non diabétiques, il n'existe pas de risque d'hypoglycémie et la prescription d'un iSGLT2 ne justifie aucunement une autosurveillance glycémique.

2. Prévention des effets secondaires des iSGLT2

Les effets secondaires des iSGLT2, initialement rapportés au cours des essais thérapeutiques réalisés dans le diabète de type II, restent l'apanage des patients diabétiques et sont exceptionnels chez les insuffisants cardiaques. Le risque d'infection urinaire et génitale, voire pelvienne, est en effet lié à l'augmentation de l'excrétion urinaire du glucose qui n'apparaît que pour des glycémies $> 0,8$ g/L, donc essentiellement en cas de diabète. Un discret surrisque d'infection génitale et/ou urinaire a cepen-

dant été retrouvé au cours des études réalisées dans l'insuffisance cardiaque, essentiellement en début de traitement où, il est vrai, 50 % des patients inclus étaient diabétiques. Il peut être prévenu en conseillant aux patients d'augmenter leur hydratation au cours des premiers jours de traitement. Il faut en outre les informer de ce risque et les inciter à avoir une bonne hygiène intime.

Quant au risque d'acidocétose, dont la particularité sous iSGLT2 est d'être euglycémique, là encore il est réservé aux patients diabétiques, le plus souvent insulino-péniques. Cependant, les patients doivent être informés de ce risque pour consulter leur médecin en urgence en cas de survenue de symptômes évocateurs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles de la conscience, polypnée avec odeur acétonémique (pomme verte), soif excessive... Cliniquement, il existe des signes de déshydratation et une hypothermie. Biologiquement, la cétonémie ou la cétonurie sont positives, le pH sanguin veineux est $< 7,3$, mais il n'existe pas d'hyperglycémie, les iSGLT2 contribuant à éliminer l'excès de glucose sanguin.

Les facteurs prédisposant à l'acidocétose sont une faible réserve de cellules bêta pancréatiques fonctionnelles, une absorption alimentaire réduite ou une déshydratation sévère, une réduction inappropriée des doses d'insuline, des besoins accrus en insuline comme une affection médicale aiguë, une intervention chirurgicale ou une consommation excessive d'alcool. Ainsi, il faut interrompre les iSGLT2 chez les patients hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes (au mieux 3 jours avant) ou des maladies aiguës, ainsi que dans les autres cas d'absorption alimentaire réduite ou de risque de déshydratation, et surveiller en cas de doute les corps cétoniques.

Quant au risque d'amputation, lié à l'hémoconcentration secondaire à l'effet diurétique des iSGLT2, traduit par

une augmentation de l'hématocrite de quelques %, il n'existe que chez les diabétiques artéritiques sévères. En cas de troubles trophiques, les iSGLT2 ne doivent par conséquent pas être prescrits.

Enfin, le risque d'induire une hypotension artérielle symptomatique, liée à la diminution de la volémie induite par l'effet natriurétique et diurétique, est faible, même si dans les études réalisées chez les diabétiques ils diminuent en moyenne de 3 à 5 mmHg la systolique et de 1 à 2 mmHg la diastolique. Il peut être prévenu chez les insuffisants cardiaques euvolémiques lors de leur introduction par une diminution concomitante de la posologie de diurétique de l'anse qui sera temporaire ou prolongée en fonction de l'évolution.

3. Impact du démarrage précoce des iSGLT2 en hospitalisation au cours des décompensations

Une période vulnérable de 3 mois suit les hospitalisations pour décompensation cardiaque, avec un risque de réadmission de 30 % à 90 jours et une mortalité de 10 % à 30 jours. Une optimisation du traitement pendant la phase hospitalière est donc indispensable. Les iSGLT2 réduisant dès la première semaine de traitement la pression artérielle pulmonaire diastolique (et leurs effets apparaissant très précocement lors des essais réalisés au cours de l'insuffisance cardiaque chronique), ils pourraient être intéressants chez ces patients.

L'étude SOLOIST-WHT [8], dans laquelle la sotagliflozine était administrée soit avant, soit précocement après la sortie d'une hospitalisation pour décompensation, avait déjà retrouvé une diminution de 33 % des décès cardiovasculaires et des réhospitalisations ou visites aux urgences pour insuffisance cardiaque après 9 mois de suivi, indépendamment de la valeur de la fraction d'éjection $< \text{ou} \geq 50$ %. Cet essai connaissait cependant des limites puisqu'il était réalisé uniquement chez des patients diabétiques et avait été inter-

rompu prématurément en raison d'un défaut de financement du sponsor.

L'étude EMPULSE présentée à l'AHA (où l'empagliflozine prescrite dès la stabilisation clinique chez des patients hospitalisés pour une insuffisance cardiaque aiguë quelle que soit la fraction d'éjection ventriculaire gauche a amélioré le pronostic à 90 jours) vient confirmer l'intérêt d'un démarrage précoce des iSGLT2 [9]. Cette administration précoce, dès la phase hospitalière, améliorera l'adhésion et l'observance au long cours du traitement.

Schéma d'introduction des traitements pharmacologiques de première intention

Une approche phénotypique, tenant compte du profil clinique de chaque patient, peut être utilisée [10], basée sur 5 paramètres : l'existence ou non d'un syndrome congestif, le niveau tensionnel, la fréquence cardiaque, le rythme cardiaque, sinusal ou en fibrillation atriale, l'état de la fonction rénale. En effet, l'action des 5 classes thérapeutiques de première intention sur ces paramètres diffère. Les diurétiques de l'anse, mais également les ARM et les iSGLT2, luttent contre le syndrome congestif, les ARM prévenant de plus l'hypokaliémie induite par les diurétiques proximaux et les iSGLT2 permettant de réduire la posologie des diurétiques de l'anse. Les IEC et encore plus les ARNi diminuent le niveau tensionnel, les ARNi étant contre-indiqués si la PAS est < 100 mmHg. En cas d'hypotension orthostatique symptomatique, leur posologie devra être réduite.

À l'opposé, les ARM et les iSGLT2 ont un impact modeste sur le niveau tensionnel dans l'insuffisance cardiaque où les iSGLT2 réduisent en moyenne la PAS de 2 mmHg. Les bêtabloquants sont les seuls parmi les traitements de première intention à diminuer la fréquence cardiaque ; leur posologie doit être progressivement

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

augmentée jusqu'à leur dose maximale tant que la fréquence cardiaque est > 70 bpm alors qu'elle devra être réduite si la fréquence cardiaque est < 50 bpm ou en cas de bradycardie symptomatique. Cette action chronotrope négative les rend particulièrement utiles en cas de fibrillation atriale pour contrôler la fréquence ventriculaire. *A contrario*, leur utilisation devra être particulièrement prudente chez les patients les plus sévères, notamment ceux présentant une dysfonction ventriculaire droite.

Deux comorbidités influencent également le choix de ces traitements :

>>> L'existence d'une insuffisance rénale, si elle est sévère (DFG < 30 mL/min), interdit l'utilisation des ARNi et des ARM et favorise la survenue d'une hyperkaliémie sous ARM. Les IEC, les ARNi et les iSGLT2 peuvent transitoirement réduire le DFG lors de leur introduction mais améliorent le pronostic rénal à long terme. Les iSGLT2 peuvent, dans l'insuffisance cardiaque, être utilisés jusqu'à un DFG > 20 mL/min et n'ont aucun effet sur la kaliémie. Enfin, en cas de diabète de type 2, les iSGLT2 doivent être utilisés préférentiellement pour traiter le diabète chez les patients insuffisants cardiaques (classe I, niveau A).

>>> Un second élément susceptible d'influencer l'ordre d'introduction des médicaments de première intention

pourrait être l'effet des thérapeutiques antérieures sur le bénéfice ou la tolérance d'un nouveau traitement. Dans des essais déjà anciens, le bénéfice des bêtabloquants et des ARM était identique, que le patient soit ou non sous IEC antérieurement. Les effets des iSGLT2 au cours des deux essais réalisés dans l'ICF_{Er} ont également été analysés en fonction des traitements antérieurs, de leur posologie et de leurs associations. Un effet bénéfique a été observé dans tous les cas de figure, indépendamment des doses et des associations des autres traitements fondamentaux de l'insuffisance cardiaque et aucun effet sur leur tolérance n'a été rapporté [11, 12].

La présentation, aiguë ou progressive, *de novo* ou chronique, de l'insuffisance cardiaque semble finalement le paramètre le plus important dans le choix d'introduction des thérapeutiques (fig. 2). En effet, en présence d'un syndrome congestif, pulmonaire ou périphérique, les diurétiques s'imposent en priorité pour assurer une décongestion rapide et efficace. Ainsi, au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë, en dehors du choc cardiogénique, le traitement sera débuté par un diurétique de l'anse associé, en l'absence d'insuffisance rénale, à un ARM qui participera à la décongestion et évitera l'hypokaliémie.

Après stabilisation, définie par une PAS ≥ 100 mmHg et l'absence de symptôme

d'hypotension dans les 6 heures précédentes, la non-augmentation de la posologie des diurétiques IV et la non-utilisation de vasodilatateurs IV, comme les nitrés, depuis 6 heures et l'absence d'utilisation d'inotropes IV depuis 24 heures [13], les iSGLT2 pourront être introduits à la posologie de 10 mg, ce qui permettra de diminuer la dose de diurétiques de l'anse. Après stabilisation de la fonction rénale, un bloqueur du SRA sera introduit à faible posologie en privilégiant le sacubitril/valsartan si la PAS est > 100 mmHg ou en ayant recours aux IEC chez les patients dont la PAS varie de 90 à 100 mmHg. Enfin, après stabilisation de l'état hémodynamique, les bêtabloquants seront introduits à la plus faible posologie possible.

Ainsi, le patient quittera l'hôpital avec les 4 traitements de fond de l'ICF_{Er} et la posologie minimale efficace de diurétiques de l'anse. Une consultation en présentiel ou une téléconsultation sera programmée 2 semaines après la sortie pour débiter la titration des ARNi ou IEC, des bêtabloquants et des ARM. Cette titration se poursuivra tous les 15 jours, au mieux alternativement en présentiel et en téléconsultation, aidée par une télésurveillance du poids, des symptômes, de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, associée au suivi biologique, jusqu'à l'obtention des doses maximales tolérées de ces 3 classes thérapeutiques, et si possible à une réduction de la posologie des diurétiques de l'anse. *A contrario*,

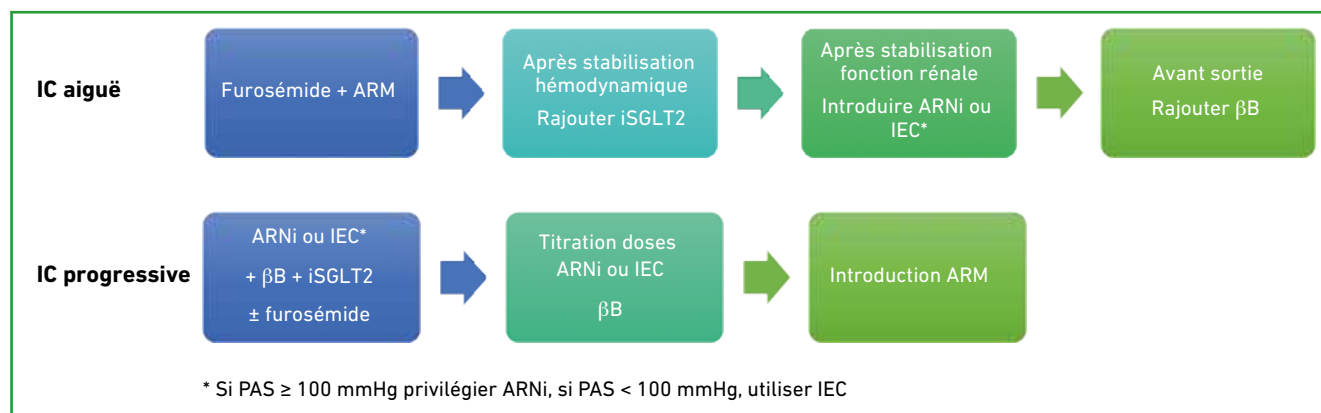


Fig. 2 : Schéma d'introduction des traitements pharmacologiques de 1^{re} ligne de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite *de novo*.

en cas d'ICFER d'apparition progressive sans syndrome congestif chez un patient ambulatoire consultant pour une dyspnée ou une asthénie d'effort, le traitement sera débuté par de faibles posologies d'ARNi ou d'IEC en fonction du niveau tensionnel (ARNi à privilégier si PAS > 100 mmHg) et de bêtabloquants, associés à 10 mg de iSGLT2 et éventuellement à une faible posologie de diurétiques de l'anse si le patient est au-delà du stade II de la NYHA.

Une titration progressive, hebdomadaire à mensuelle selon la disponibilité des équipes et la tolérance tensionnelle, des posologies des ARNi/IEC et des bêtabloquants sera programmée, soit alternative, soit simultanée en fonction de la tolérance tensionnelle, qui ne sera pas gênée par le faible impact des iSGLT2 sur la PAS. Après obtention de la posologie maximale des bloqueurs du SRA, les ARM seront introduits puis, 1 mois plus tard, augmentés à la posologie maximale si la kaliémie l'autorise.

Enfin, en cas d'insuffisance cardiaque chronique, se pose la question d'une éventuelle modification des posologies des diurétiques de l'anse avant introduction de nouvelles classes thérapeutiques pour en favoriser la tolérance tensionnelle et rénale. Lors de la substitution d'un IEC ou d'un ARA2 par un ARNi chez les insuffisants cardiaques stables en stade II de la NYHA, la posologie des diurétiques de l'anse peut être réduite d'environ 50 %, l'augmentation des peptides natriurétiques endogènes sous l'effet du sacubitril compensant cette diminution. Pour les iSGLT2, aucune modification des doses de diurétiques n'ayant été réalisée lors de leur introduction au cours des essais DAPA-HF et EMPEROR-Reduced, une réduction des doses de diurétiques ne s'impose pas. Néanmoins, la cible posologique des diurétiques de l'anse chez les insuffisants cardiaques stables étant leur posologie minimale efficace, une diminution de 30 % de leur dose peut être réalisée lors de l'introduction des iSGLT2 chez les patients stables en stade II.

Gestion des traitements médicamenteux de deuxième intention

Il s'agit des classes thérapeutiques réduisant le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, sans impact sur la mortalité totale ou cardiovasculaire (classe IIa). En dehors du fer carboxymaltose IV dont l'utilisation s'impose en cas de carence martiale (dont la recherche annuelle doit être systématique), retrouvée chez environ 50 % des insuffisants cardiaques chroniques (classe IIa, niveau A), le recours aux autres classes thérapeutiques dépend du profil phénotypique des patients (fig. 1) :

>>> Chez les sujets en rythme sinusal dont la fréquence cardiaque demeure > 70 bpm malgré une posologie maximale tolérée de bêtabloquants, l'ivabradine doit être envisagée à la posologie initiale de 5 mg × 2/j puis éventuellement augmentée à 7,5 mg × 2/j en fonction de l'évolution de la fréquence cardiaque (classe IIa, niveau B).

>>> Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique aggravée, ayant nécessité une hospitalisation pour décompensation dans les 6 mois précédents, l'utilisation d'un stimulateur de la guanylate cyclase, le vériciguat, qui va lutter contre la dysfonction endothéliale spécifique de l'insuffisance cardiaque en augmentant la formation de GMP cyclique, pourra être envisagée dans les mois à venir si la PAS est > 100 mmHg (classe IIb, niveau B). Initié à la plus faible posologie de 2,5 mg/j, il sera augmenté tous les 15 jours jusqu'à la dose de 10 mg/j si la tolérance tensionnelle l'autorise.

>>> Chez les patients en fibrillation atriale dont la fréquence cardiaque reste ≥ 90 bpm malgré une posologie maximale tolérée de bêtabloquant, l'adjonction de digoxine sera envisagée, à une dose adaptée à la fonction rénale, et les anticoagulants oraux directs privilégiés pour assurer l'anticoagulation en l'absence de contre-indication (classe I, niveau A).

>>> Enfin, dans les pays en disposant, ce qui n'est pas le cas de la France, une combinaison de vasodilatateurs purs (veineux, avec le dinitrate d'isosorbide, et artériel, avec l'hydralazine) pourra être associée aux bloqueurs du SRA chez les sujets à peau noire restant en classe III ou IV de la NYHA malgré le traitement de première ligne.

Le traitement médicamenteux de l'ICFER est donc devenu complexe, véritable spécialité à l'intérieur de la cardiologie, nécessitant d'être mise en œuvre par des équipes pluriprofessionnelles spécialisées, comportant si possible des infirmières spécialisées en insuffisance cardiaque. La titration des posologies, le dépistage des effets secondaires potentiels, cliniques ou biologiques, requièrent une surveillance étroite, chronophage. Chez des patients éduqués, au mieux appareillés de dispositifs de télésurveillance, elle peut être réalisée en partie en distanciel. L'efficacité sur la morbi-mortalité du suivi des recommandations, permettant l'utilisation des différentes classes thérapeutiques de première intention à leur posologie optimale, a été de multiples fois démontrée. Par rapport au placebo, l'association ARNi, bêtabloquants, ARM et iSGLT2 fait gagner 7,9 ans à 50 ans et 5 ans à 70 ans [14]. Il faut maintenant que les pouvoirs publics favorisent ces prises en charge spécialisées.

BIBLIOGRAPHIE

1. McDONAGH T, METRA M, GARDNER RS *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with a special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2021;42:3599-3726.
2. VELAZQUEZ EJ, MORROW DA, DEVORE AD *et al.*; PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Nepilysin inhibition in acutely decompensated heart failure. *NEngl J Med*, 2019;380:539-548; Erratum in:

NUMÉRO THÉMATIQUE – Insuffisance cardiaque

- Angiotensin-Nepriylsin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*, 2019;380:1090.
3. JANUZZI JL, PRESCOTT MF, BUTLER J *et al.*; PROVE-HF Investigators. Association of change in N-terminal Pro-B-Type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA*, 2019;322:1085-1095.
4. LEE YH, CHIOU WR, HSU CY *et al.* Different left ventricular remodelling patterns and clinical outcomes between non-ischaemic and ischaemic aetiologies in heart failure patients receiving sacubitril/valsartan treatment. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2022;8:118-129.
5. WACHTER R, SENNI M, BELOHLAVEK J *et al.*; TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION Study. *Eur J Heart Fail*, 2019;21:998-1007.
6. McMURRAY JJV, SOLOMON SD, INZUCCHI SE *et al.*; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2019;381:1995-2008.
7. PACKER M, ANKER SD, BUTLER J *et al.*; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*, 2020;383:1413-1424.
8. BHATT DL, SZAREK M, STEG PG *et al.*; SOLOIST-WHT Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*, 2021;384:117-128.
9. TROMP J, PONIKOWSKI P, SALSALI A *et al.* Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail*, 2021;23:826-834.
10. ROSANO GMC, MOURA B, METRA M *et al.* Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2021;23:872-881.
11. DOCHERTY KF, JHUND PS, INZUCCHI SE *et al.*; on behalf of the DAPA-HF Investigators and Committees. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*, 2020;41:2379-2392.
12. VERMA S, DHINGRA NK, BUTLER J *et al.* Empagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in addition to background therapies and therapeutic combinations (EMPEROR-Reduced): a post-hoc analysis of a randomised, double-blind trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022;10:35-45.
13. VOORS AA, ANGERMANN CE, TEERLINK JR *et al.* The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomised trial. *Nature Medicine*, 2022;28:568-574.
14. TROMP J, OUWERKERK W, VAN VELDHUISEN DJ *et al.* A systematic review and network meta-analysis of pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*, 2022;10:73-84.

M. Galinier a déclaré les liens d'intérêts suivants: participation à des boards ou à des interventions pour les laboratoires AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Vifor Pharma, Servier.
Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.