

À PROPOS DE L'AUTRICE

Grace L. Chua, M.D., FRCPC, FACC

La D^{re} Grace Chua est cardiologue en milieu communautaire et exerce actuellement au *Mackenzie Health* à Richmond Hill et à Vaughan, en Ontario. Sa formation médicale et cardiologique comprend une formation spécialisée en échocardiographie pour adultes et en épidémiologie clinique à l'Université de Toronto. D^{re} Grace Chua a été Cheffe de la division de cardiologie à *Mackenzie Health* de 2003 à 2017 et elle est à l'origine du développement de la clinique de cardiologie à accès rapide et du service de fonction cardiaque de l'hôpital. Actuellement, elle se consacre pleinement à l'enseignement clinique et l'application des connaissances, en particulier dans le domaine de l'insuffisance cardiaque, ainsi qu'à la prévention des maladies cardiométaboliques. Elle a participé à l'élaboration et à la mise en œuvre de nombreux programmes éducatifs sous différents formats, tant au niveau local que national.



Affiliations de l'autrice :

Cardiologue, *Mackenzie Health*, Maple, Ontario, Canada

LE RÔLE UNIQUE DU MÉDECIN DE FAMILLE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Introduction

L'insuffisance cardiaque (IC) est une épidémie dont le pronostic est pire que celui de certains cancers. La prévention, le diagnostic précoce, la coordination et la mise en œuvre d'un traitement médical optimisé selon les lignes directrices sont impératifs pour endiguer ce tsunami. Le médecin de famille se trouve dans une position unique, critique et de première ligne pour être en mesure d'offrir ces trois éléments. Sa compréhension et la mise en œuvre de ces rôles sont cruciales pour le succès de la lutte contre l'IC. Cette analyse offre une perspective sur le rôle des médecins de famille dans la prise en charge de l'IC.

Définitions et classifications

La définition universelle de l'IC a été récemment établie comme étant un syndrome clinique accompagné de symptômes et/ou de signes causés par une anomalie cardiaque structurelle et/ou fonctionnelle et corroborés par des taux élevés de peptide natriurétique (NP) et/ou des preuves objectives de congestion pulmonaire ou systémique. Les stades de l'IC sont les suivants. Le **stade A**, qui décrit les patients présentant un risque d'IC, mais sans signes actuels ou antérieurs d'IC et sans preuves au niveau structurel ni biomarqueurs

de maladie cardiaque. Le **stade B**, ou pré-HF, décrit les patients présentant une cardiopathie structurelle ou une fonction cardiaque anormale ou des taux élevés de NP, mais sans symptômes ou signes actuels ou antérieurs d'IC. Le **stade C** décrit les patients présentant des symptômes et/ou des signes d'IC, actuels ou antérieurs, causés par une anomalie cardiaque structurelle et/ou fonctionnelle. Le **stade D**, à savoir le stade avancé de l'IC, décrit les patients qui présentent des symptômes ou des signes graves d'IC au repos, qui font l'objet d'hospitalisations récurrentes malgré le traitement médical optimisé selon les lignes directrices, qui sont réfractaires ou intolérants au traitement médical optimisé selon les lignes directrices, qui nécessitent des traitements avancés, par exemple une transplantation, une assistance circulatoire mécanique ou des soins palliatifs. De plus, une classification révisée de l'IC basée sur la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) a été proposée. Cette classification comprend l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (IC-FER), définie comme une IC avec une FEVG $\leq 40\%$; l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément réduite (IC-FEmr), définie comme une IC avec une FEVG de 41 à 49 %; l'IC avec fraction d'éjection préservée (IC-FEp), définie comme une IC avec une FEVG $\geq 50\%$; et l'IC avec fraction d'éjection améliorée (IC-FEa), définie

Définition universelle et classification de l'insuffisance cardiaque (IC)

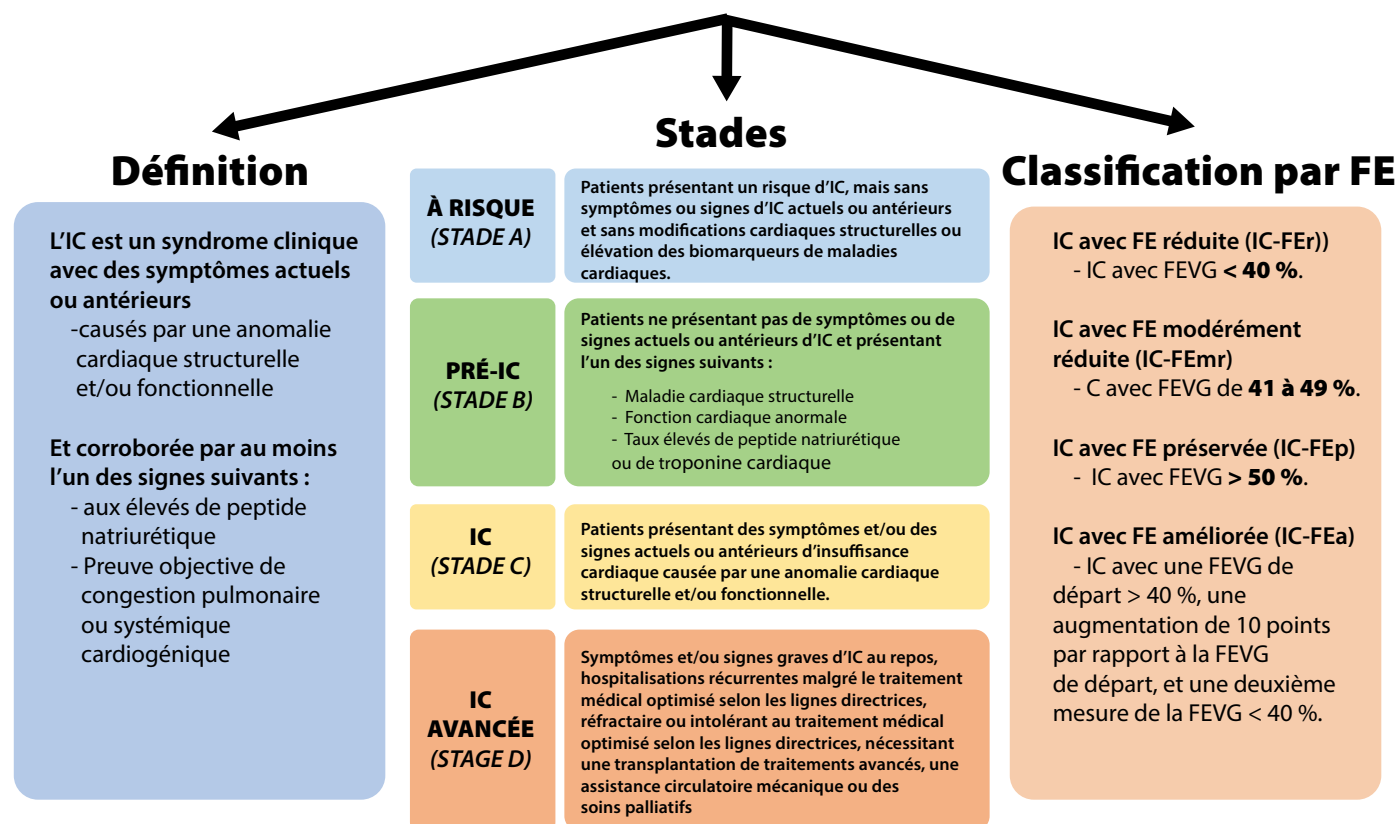


Figure 1. Définition et classification universelles de l'IC. La définition, les stades et la classification par fraction d'éjection de l'IC permettent de normaliser la terminologie et la communication. Elles soulignent également le fait que l'IC n'est pas une maladie statique, mais qu'elle évolue au fil du temps. Il n'existe pas de patient souffrant d'insuffisance cardiaque « stable »; *adapté de Gibson G, Blumer V, Mentz RJ, Lala A. Universal Definition and Classification of Heart Failure : A Step in the Right Direction from Failure to Function. American College of Cardiology, 13 juillet 2021 <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2021/07/12/12/31/Universal-Definition-and-Classification-of-Heart-Failure>.*

comme une IC avec une FEVG de départ < 40 %, une augmentation ≥ 10 points par rapport à la FEVG de départ, et une deuxième mesure de la FEVG > 40 %¹ (**Figure 1**). Les stades et les classifications de l'IC soulignent le fait qu'il s'agit d'une condition dynamique qui s'étend sur un spectre de stades et de FEVG. Le concept d'un patient atteint d'IC stable n'existe pas et doit être évité. Tous les efforts doivent être déployés pour s'assurer que les patients reçoivent le meilleur traitement possible afin d'améliorer les symptômes, la qualité de vie, le pronostic et de prévenir la détérioration de l'IC (aIC), même lorsque les symptômes sont bien contrôlés.

Facteurs de risque, pronostic et fardeau de morbidité

En 2019, on estime que 56,2 millions de personnes dans le monde souffrent d'IC. La prévalence varie de 1 à 3 % de la population totale, avec une augmentation de 29,4 % observée entre 2010 et 2019, variant selon les pays. Les taux d'incidence sont de 2 à 3 cas/1 000 années-personnes en Europe et en Amérique du Nord.² Au Canada, le taux de prévalence 2021–2022 pour les patients d'au moins 40 ans était de 3,9 %, le taux le plus élevé de 17,8 % étant

observé chez les patients âgés de 80 ans ou plus. Le taux d'incidence de l'IC est de 511 pour 100 000 personnes, là encore avec des différences selon l'âge. Il est le plus élevé chez les patients de plus de 80 ans, avec 2 983 pour 100 000 personnes, et 799 pour 100 000 chez les patients 65 à 79 ans.³ Actuellement, plus de 787 000 Canadiens souffrent d'une IC, et plus de 111 000 d'entre eux sont diagnostiqués chaque année. Malgré l'amélioration des traitements fondés sur des données probantes, le taux de réadmission à 30 jours pour l'IC reste de 21 %, avec une durée médiane de séjour à l'hôpital de 7 jours. On estime que l'insuffisance cardiaque coûtera au Canada plus de 2,8 milliards de dollars par an d'ici 2030.⁴⁻⁶

Une méta-analyse de 2019 portant sur des patients d'Europe et d'Amérique du Nord fait état d'un taux de survie à 5 ans de 57 % pour tous les types d'IC. Le taux de survie était plus élevé chez les personnes de moins de 65 ans (79 %), tandis qu'il était de 50 % chez les personnes de plus de 75 ans.⁷ L'hospitalisation laisse présager un pronostic plus sombre, comme le montre une étude menée sur une cohorte de patients de 2005 à 2009,

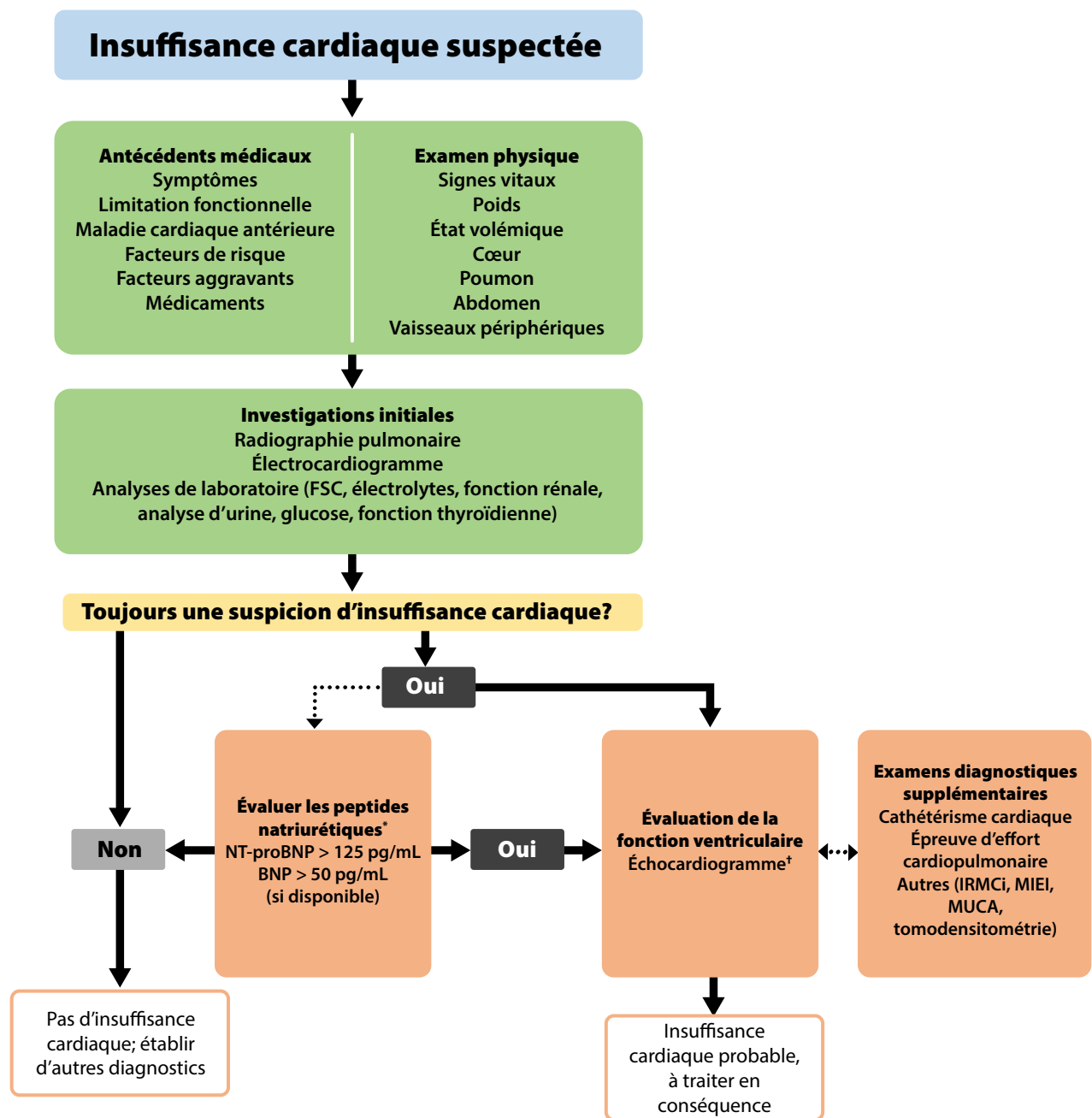


Figure 2. Algorithme suggéré pour le diagnostic de l'IC dans le cadre des soins ambulatoires, selon la Société canadienne de cardiologie; *adapté de* Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, Giannetti N, Grzeslo A, Hamilton PG, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, McKelvie RS, Moe GW, Mrosław R, Swiggum E, Virani SA, Zieroth S, Al-Hesayen A, Cohen-Solal A, D'Astous M, De S, Estrella-Holder E, Fremes S, Green L, Haddad H, Harkness K, Hernandez AF, Kouz S, Leblanc M-H, Masoudi FA, Ross HJ, Roussin A, Sussex B. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can Journal of Cardiology* 33 (2017):342-1433.

Algorithme de diagnostic de l'insuffisance cardiaque dans le cadre des soins ambulatoires. Pour les patients présentant une insuffisance cardiaque, l'anamnèse, l'examen physique et les investigations initiales doivent être complétés par des évaluations des peptides natriurétiques et/ou des examens d'imagerie.

* Les évaluations des peptides natriurétiques ne sont pas disponibles dans toutes les juridictions au Canada.

† Comprends les paramètres systoliques et diastoliques (par exemple, la fraction d'éjection numérique du ventricule gauche, les flux veineux trans mitraux et pulmonaires ou les vitesses de déplacement de l'anneau mitral); une fonction d'éjection préservée lors d'une échocardiographie de routine n'exclut pas le syndrome clinique de l'insuffisance cardiaque. Par conséquent, un jugement clinique est nécessaire si d'autres indicateurs orientent vers un diagnostic d'insuffisance cardiaque. Une valeur seuil de BNP plus basse pour suspecter une insuffisance cardiaque en milieu ambulatoire facilite une mise en œuvre plus rapide d'une prise en charge orientée par les lignes directrices.

Abréviations : BNP : peptide natriurétique de type B, FSC : formule sanguine complète, RMC : résonance magnétique cardiaque

qui fait état d'un taux de mortalité à 5 ans de 75 %, sans qu'aucune différence ne soit observée entre les patients atteints d'IC-Fer et ceux atteints d'IC-FEc.⁸ Les données de l'Ontario en 2007 ont montré que 10 % des patients sont décédés dans les 30 jours suivant une l'hospitalisation pour une HF.⁹ Les taux de survie diminuent considérablement après chaque hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque, passant de 2,4 ans après la première hospitalisation à 0,6 an après la quatrième hospitalisation. Ces données soulignent l'urgence de mettre les patients sous traitement médical optimisé selon les lignes directrices le plus rapidement possible afin de prévenir les hospitalisations et d'améliorer leur pronostic.¹⁰

L'IC est la manifestation terminale de nombreuses formes de maladies cardiaques. Ainsi, les facteurs de risque de l'IC comprennent des facteurs classiques tels que l'âge avancé, l'hypertension, l'hyperlipidémie, le tabagisme, la consommation excessive d'alcool et un mode de vie sédentaire. De plus, d'autres processus pathologiques tels que la cardiopathie ischémique, l'arythmie, l'obésité, le diabète et néphropathie chronique (NPC) contribuent au risque d'IC. Les mécanismes émergents, dus à la découverte de nouveaux traitements, comprennent l'inflammation et la fibrose, la génétique (cardiomyopathie hypertrophique) et l'amyloïdose cardiaque. Avec l'augmentation de la prévalence de l'obésité, du diabète, du syndrome métabolique et des maladies cardiovasculaires, les cas d'IC continuent d'augmenter, atteignant des proportions épidémiques.

Prévention et diagnostic

La prévention et le diagnostic de l'IC commencent par un indice de suspicion très élevé (**Figure 2**). Il convient d'accorder une attention particulière aux patients à haut risque qui présentent des antécédents d'hypertension, de diabète de longue date, de syndrome cardiometabolique, d'obésité, de NPC ou des antécédents de maladie cardiovasculaire (maladie coronarienne/artérielle périphérique, cardiopathie valvulaire, arythmies cardiaques). Une myriade de symptômes typiques tels que dyspnée, fatigue, faiblesse, limitation fonctionnelle, orthopnée, dyspnée paroxystique nocturne, œdème périphérique, ainsi que des symptômes moins typiques tels que toux nocturne, diminution de l'appétit, palpitations, douleurs thoraciques, nycturie/oligurie, vertiges, syncope, délire et confusion doivent tirer la sonnette d'alarme et inciter à approfondir l'examen. Lorsque vous recueillez les antécédents d'un patient, posez des questions quantifiables, telles que (êtes-vous essoufflé après avoir marché du parking au bureau?) plutôt que des questions qui donnent une réponse oui/non (êtes-vous essoufflé?). Il convient de procéder à un examen physique approfondi, axé sur des signes tels que la tachycardie, un pouls irrégulier, la tachypnée, une pression veineuse jugulaire (PVJ) élevée et un reflux hépatojugulaire, un troisième bruit cardiaque, un souffle cardiaque, un œdème périphérique,

des râles, un épanchement pleural, une hépatomégalie et de l'ascite. Le poids peut augmenter de façon aiguë en cas d'œdème ou diminuer en cas d'IC au stade avancé en raison de la cachexie. Les premiers examens doivent comprendre un électrocardiogramme (ECG), une radiographie du thorax et des analyses de laboratoire, notamment une numération formule sanguine complète (FSC), des électrolytes, une estimation du débit de filtration glomérulaire (DFGe), une analyse d'urine, une glycémie, une fonction thyroïdienne et un rapport albumine-créatinine dans l'urine. La NPC, en particulier l'albuminurie, est associée à l'apparition de l'IC et signale des résultats plus défavorables chez les patients déjà atteints d'IC.¹¹⁻¹³

Rôle des peptides natriurétiques

Étant donné qu'un taux élevé de NP est inclus dans la définition universelle de l'IC, il est crucial de mesurer et de comprendre le rôle des NP. Les NP (peptide natriurétique de type B [BNP], peptide natriurétique de type B et son fragment N-terminal [NT-proBNP], peptide natriurétique de type A et son fragment midregional [MR-proANP]) sont des biomarqueurs déclenchés par la pression dans les cavités cardiaques en fin de diastole, l'augmentation des pressions de remplissage intracardiaques et des volumes. Les concentrations plasmatiques élevées de ces biomarqueurs sont fortement corrélées à la présence et à la gravité du stress cardiaque et de l'IC. Les signes physiques tels que les râles, une PVJ élevée et un œdème périphérique, ainsi que l'ECG et la radiographie du thorax ont une sensibilité limitée de 50 à 60 % seulement. Les taux de NP sont très précis pour différencier l'IC des autres causes de dyspnée. **Les taux de NP devraient être mesurés chez tous les patients présentant des symptômes évocateurs d'une IC nouvelle ou s'aggravant, car leur utilisation facilite à la fois le diagnostic précoce et l'exclusion précoce de l'IC.**¹⁴ Cependant, en raison de facteurs confondants (**Tableau 1**), le diagnostic d'IC ne peut être posé uniquement sur la base de taux élevés de NP, et doit être considéré en complément d'autres facteurs cliniques. Les taux diagnostiques de NP varient selon que le patient soit atteint d'une IC aiguë (avec des pressions de remplissage très élevées) ou d'une IC chronique (avec une légère augmentation des pressions de remplissage au repos). Les taux de NT-proBNP sont plus affectés par l'augmentation de l'âge, ce qui entraîne des seuils différents selon l'âge par rapport au BNP (**Tableau 2**). Dans un contexte de soins ambulatoires, un taux de BNP < 50 pg/ml et un taux de NT-proBNP < 125 pg/ml diminuent la probabilité d'une IC, en particulier dans l'IC-Fer où les taux de NP ont tendance à être plus élevés que dans l'IC-FEp. L'obésité, qui est souvent associée à l'IC-FEp, diminue de manière erronée les taux de NP, en raison d'une diminution de la libération de NP par le tissu adipeux. Dans ces circonstances, des taux de NP inférieurs au seuil n'excluent pas définitivement l'IC. Il a été suggéré que les seuils devraient être abaissés jusqu'à 50 % chez les patients

Causes des taux élevés de NP autres que l'IC primaire	
Cause non cardiaque :	
Âge avancé (le NT-proBNP est plus affecté que le BNP)	
Néphropathie	
Anémie sévère	
Maladie métabolique grave (thyrotoxicose, acidocétose diabétique, brûlures graves)	
Maladie pulmonaire (BPCO, pneumonie, embolie pulmonaire)	
Maladie grave (choc, septicémie)	
Maladie hépatique	
Accident vasculaire cérébral	
Médicaments (l'utilisation de Sacubitril/Valsartan augmente le BNP, mais pas le NT-proBNP)	
Cause cardiaque :	
Syndrome coronarien aigu/infarctus du myocarde	
Myocardite	
Maladie cardiaque valvulaire	
Contusion/infiltration cardiaque (tumeur maligne, maladie infiltrante telle que l'amyloïde)	
Troubles héréditaires (cardiopathie congénitale, cardiomyopathie hypertrophique)	
Maladie péricardique	
Cardioversion/choc du DAI	
Arythmie auriculaire ou ventriculaire (la fibrillation auriculaire peut multiplier les taux par 3)	
Hypertension pulmonaire, insuffisance cardiaque droite	
Procédures invasives ou chirurgicales sur le cœur	
Causes des taux inférieurs de NP :	
Obésité ou IMC élevé (la perte de poids entraîne une augmentation des taux de NP)	
Certaines maladies péricardiques (en cas d'épanchement péricardique, les NP peuvent augmenter après une péricardiocentèse).	

Tableau 1. Facteurs autres que l'IC primaire qui peuvent augmenter ou diminuer les taux de NP. Il convient de prêter attention aux facteurs cliniques lorsque l'on examine les taux de NP; *adapté de la référence 1, Bozkurt B, et al. European Journal of Heart Failure (2021) 23, 352-380.*

obèses, une corrélation linéaire indiquant qu'un IMC plus élevé correspond à des valeurs seuils de concentrations plus faibles.¹⁵ Les résultats doivent toujours être interprétés en tenant compte de la fonction rénale et de l'IMC, qui sont les deux facteurs de confusion les plus importants pour les taux de NP.

La NP s'est également révélée utile dans le dépistage pour la prévention d'une IC qui vient de se développer (stade B) chez les patients asymptomatiques. Les taux de NP peuvent être élevés à un stade précoce de la maladie, avant l'apparition des symptômes. Plusieurs essais contrôlés randomisés (ECR) ont montré l'utilité d'utiliser des taux élevés de NP pour intensifier le traitement, y compris le recours accru aux examens cardiovasculaires, aux inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (inhibiteurs du SRAA) et aux bêta-bloquants. Il a été démontré que cette approche permettait de réduire les conséquences telles que l'apparition d'une nouvelle IC, les événements cardiovasculaires indésirables majeurs, les hospitalisations et les décès chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.^{16,17} Les taux de NP sont également utilisés pour évaluer l'augmentation

des symptômes chez les patients atteints d'une IC établie. Pour être efficace, il faut pouvoir mesurer des taux de NP stables sans surcharge liquidienne. Un changement cliniquement pertinent est suggéré par une augmentation d'au moins 30 à 50 %.^{14,18} Une autre utilisation est l'observation des taux de NP avant la sortie chez les patients atteints d'IC aiguë. On doit observer une baisse d'au moins 30 % par rapport au taux de NP à l'admission.¹⁸ Le taux de NP à la sortie est le meilleur indicateur du pronostic chez les patients atteints d'IC aiguë, y compris les risques de décès et de ré-hospitalisation.¹⁴ La persistance de taux élevés de NP, qui ne diminuent pas avec le traitement de l'IC, indique un patient à haut risque avec un pronostic plus défavorable et un risque plus élevé d'événements de détérioration de l'IC qui nécessitent une surveillance plus étroite et une intensification du traitement. Les traitements de l'IC tels que les inhibiteurs du SRAA, les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM), les bêta-bloquants, les diurétiques, les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose-2 (SGLT2i) et la thérapie de resynchronisation cardiaque (TRC), réduisent tous les taux de NP de manière chronique, ce qui entraîne un

Valeurs seuils des peptides natriurétiques pour le diagnostic de l'IC				
	Âge (années)	IC peu probable	IC possible, mais envisager d'autres diagnostics	IC très probable
Milieu de soins aigus				
BNP	Tous les âges	< 100 pg/mL	100–400 pg/mL	> 400 pg/mL
NT-proBNP	< 50	< 300 pg/mL	300–450 pg/mL	> 450 pg/mL
	50–75	< 300 pg/mL	450–900 pg/mL	> 900 pg/mL
	> 75	< 300 pg/mL	900–1 800 pg/mL	> 1800 pg/mL
Milieu de soins ambulatoires				
BNP	Tous les âges	< 50 pg/mL		
NT-proBNP	Tous les âges	< 125 pg/mL		

Tableau 2. Valeurs seuils de NP pour le diagnostic de l'IC; adapté de Ezekowitz JA, et al., 2017. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, Giannetti N, Grzeslo A, Hamilton PG, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, McKelvie RS, Moe GW, Mriostlaw R, Swiggum E, Virani SA, Zieroth S, Al-Hesayen A, Cohen-Solal A, D'Astous M, De S, Estrella-Holder E, Fremes S, Green L, Haddad H, Harkness K, Hernandez AF, Kouz S, Leblanc M-H, Masoudi FA, Ross, HJ, Roussin A, Sussex B. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can Journal of Cardiology* 33 (2017):1342-1433.

Abréviations : **BNP** : peptide natriurétique de type B, **IC** : insuffisance cardiaque, **NT-proBNP** : propeptide N-terminal du BNP

Utilisation des taux de peptides natriurétiques dans l'insuffisance cardiaque :

- 1) Diagnostic de l'IC (aiguë et chronique, IC-FEr et IC-FEp, mais ne diagnostique pas l'étiologie)
- 2) Prévention de l'apparition de symptômes d'IC chez les patients asymptomatiques à haut risque ou chez les patients présentant un dysfonctionnement asymptomatique de la valve ventriculaire gauche
- 3) Différenciation des nouveaux symptômes chez les patients présentant une IC établie (cardiaque ou non cardiaque). Comparé aux taux initiaux de NP lorsque le patient est euvoémique
- 4) Taux de NP avant la sortie de l'hôpital chez les patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë afin d'établir le pronostic
- 5) Pronostic chez les patients à haut risque, identification de ceux qui nécessitent un suivi plus intense et une meilleure prise en charge thérapeutique
- 6) Orientation du traitement de l'IC — méthode controversée, généralement chez les patients ne bénéficiant pas d'un traitement et d'un suivi intensif

Table 3. Utilisation des peptides natriurétiques dans l'insuffisance cardiaque; avec l'aimable autorisation de Grace L. Chua, M.D., FRCPC, FACC.

remodelage du ventricule gauche (VG) et se traduit par une issue plus favorable. Les exceptions comprennent le titrage précoce des bêta-bloquants, qui peut augmenter temporairement les taux de NP, ainsi que l'utilisation du sacubitril/valsartan, qui augmente les taux de BNP, mais diminue les taux de NT-proBNP. Le NT-proBNP est un reflet plus précis de l'état clinique et devrait être utilisé chez les patients prenant du sacubitril/valsartan. L'utilisation des taux de NP pour orienter le traitement de l'IC est controversée, certaines études montrant des bienfaits, d'autres non.^{19,20} La prise en charge de l'IC fait toute la différence. Dans les études où les soins habituels sont très agressifs, avec un traitement médical intensif optimisé selon les lignes directrices, le traitement reposant sur les taux de NP peut ne pas être aussi efficace pour améliorer les résultats. (**Tableau 3**)

Rôle de l'échocardiographie

En cas de suspicion d'IC, l'écho-Doppler cardiaque par voie transthoracique (ETT) est le premier choix pour l'imagerie initiale. L'ETT évalue la taille des cavités, la fonction systolique et diastolique des ventricules gauche et droit, l'état valvulaire, l'épaisseur de la paroi, la masse du ventricule gauche, la FEVG et la maladie péricardique, ce qui facilite le diagnostic. Si l'imagerie n'est pas optimale, on peut recourir à l'échocardiographie de contraste ou à l'angiographie par radionucléides. D'autres modalités, telles que la tomographie par émission de positons cardiaque, l'IRM et le cathétérisme cardiaque, peuvent contribuer au diagnostic et à la détermination de l'étiologie de l'IC. Il est également important de classer les patients dans les catégories suivantes : IC-FEr, l'IC-FEmr et HFfEc, afin d'entamer un traitement et d'en définir les priorités. Le **Tableau 4** résume le calendrier

Moment suggéré pour mesurer la FEVG, en fonction du scénario clinique			
Scénario clinique	Moment de la mesure	Modalité de mesure	Commentaires
IC d'apparition récente	Immédiatement ou dans les 2 semaines pour l'évaluation initiale	ECHO (de préférence si disponible); ou IRMC	Le rapport doit inclure une mesure numérique de la FE ou un intervalle limité de FE et une évaluation de la fonction diastolique
IC stable, après titrage de la trithérapie pour l'IC-FER, ou après avoir envisagé l'implantation d'un DAI/TRC	3 mois après la fin du titrage	ECHO ou IRMC (de préférence la même modalité et les mêmes analyses de laboratoire que lors des premières analyses)	La FEVG peut augmenter après un traitement médical, ce qui rendrait inutile l'utilisation d'un dispositif
IC stable	Environ tous les 1 à 3 ans, et éventuellement moins fréquemment si la FE est constamment > 40 %	ECHO ou IRMC	La justification clinique est d'identifier l'amélioration (meilleur pronostic) ou l'aggravation de la fonction ventriculaire (moins bon pronostic, nécessité d'un traitement supplémentaire comme un DAI ou une TRC)
Après un événement clinique important (c'est-à-dire après une hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque)	Dans les 30 jours, si possible pendant l'hospitalisation; pas nécessaire lorsque des admissions répétées ont lieu sans qu'il soit nécessaire d'identifier une cause	ECHO ou IRMC	Informations fréquemment utiles : FE, degré de dysfonctionnement valvulaire, PSVD, etc.

Tableau 4. Calendrier suggéré pour la mesure de la FEVG; adapté de Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, Giannetti N, Grzeslo A, Hamilton PG, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, McKelvie RS, Moe GW, Mriostlaw R, Swiggum E, Virani SA, Zieroth S, Al-Hesayen A, Cohen-Solal A, D'Astous M, De S, Estrella-Holder E, Fremes S, Green L, Haddad H, Harkness K, Hernandez AF, Kouz S, Leblanc M-H, Masoudi FA, Ross HJ, Roussin A, Sussex B. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can Journal of Cardiology* 33 (2017): 1342-1433.

Les mesures nucléaires, tomодensitométriques ou autres, sont appropriées et acceptables dans certaines circonstances, compte tenu des radiations, du coût et des informations obtenues.

Abréviations : **ECHO** : échocardiogramme, **DAI** : défibrillateur automatique implantable, **FE** : fraction d'éjection, **FEVG** : FE ventriculaire gauche, **IC** : insuffisance cardiaque, **IC-FER** : insuffisance cardiaque avec FE réduite, **IRMC** : imagerie par résonance magnétique cardiaque, **PSVD** : pression systolique ventriculaire droite, **TRC** : thérapie de resynchronisation cardiaque

suggéré pour l'évaluation de la FEVG à l'aide de l'ETT et d'autres modalités.

Une fois l'IC diagnostiquée et catégorisée, il convient d'en déterminer l'étiologie. Bien que les différentes étiologies sortent du cadre de cet article, elles sont énumérées dans la **Figure 3**. Il peut être judicieux d'adresser le patient à un spécialiste en cardiologie pour un bilan et une prise en charge plus approfondis.

Traitement de l'insuffisance cardiaque

Le mode de vie, l'alimentation, la pratique d'une activité physique, le fait de prendre soin de soi et la modification des facteurs de risque sont des éléments importants de la prévention et du traitement de l'IC, bien que ces sujets ne soient pas abordés dans cet article. Le

traitement de l'IC est basé sur la classification de la FEVG. Les données probantes qui servent de base aux lignes directrices actuelles en matière de traitement sont abordées dans d'autres documents et dépassent le cadre de cet article. Pour l'IC-FER, toutes les directives des sociétés savantes recommandent uniformément la mise en place de 4 piliers, à savoir : les inhibiteurs du SRAA (IECA/ARA/inhibiteur de la néprilysine du récepteur de l'angiotensine [ARNI], en donnant la priorité aux INRA), les bêta-bloquants, l'ARM et le SGLT2i.²¹⁻²³ Bien que de nombreuses techniques de séquençage aient été suggérées pour la mise en place de ces 4 piliers, aucune n'a démontré sa supériorité.^{24,25} Les taux élevés de réadmission et d'événements chez les patients atteints d'IC-FER, en particulier dans les 30 jours qui suivent l'admission, et l'efficacité de la quadrithérapie (montrant

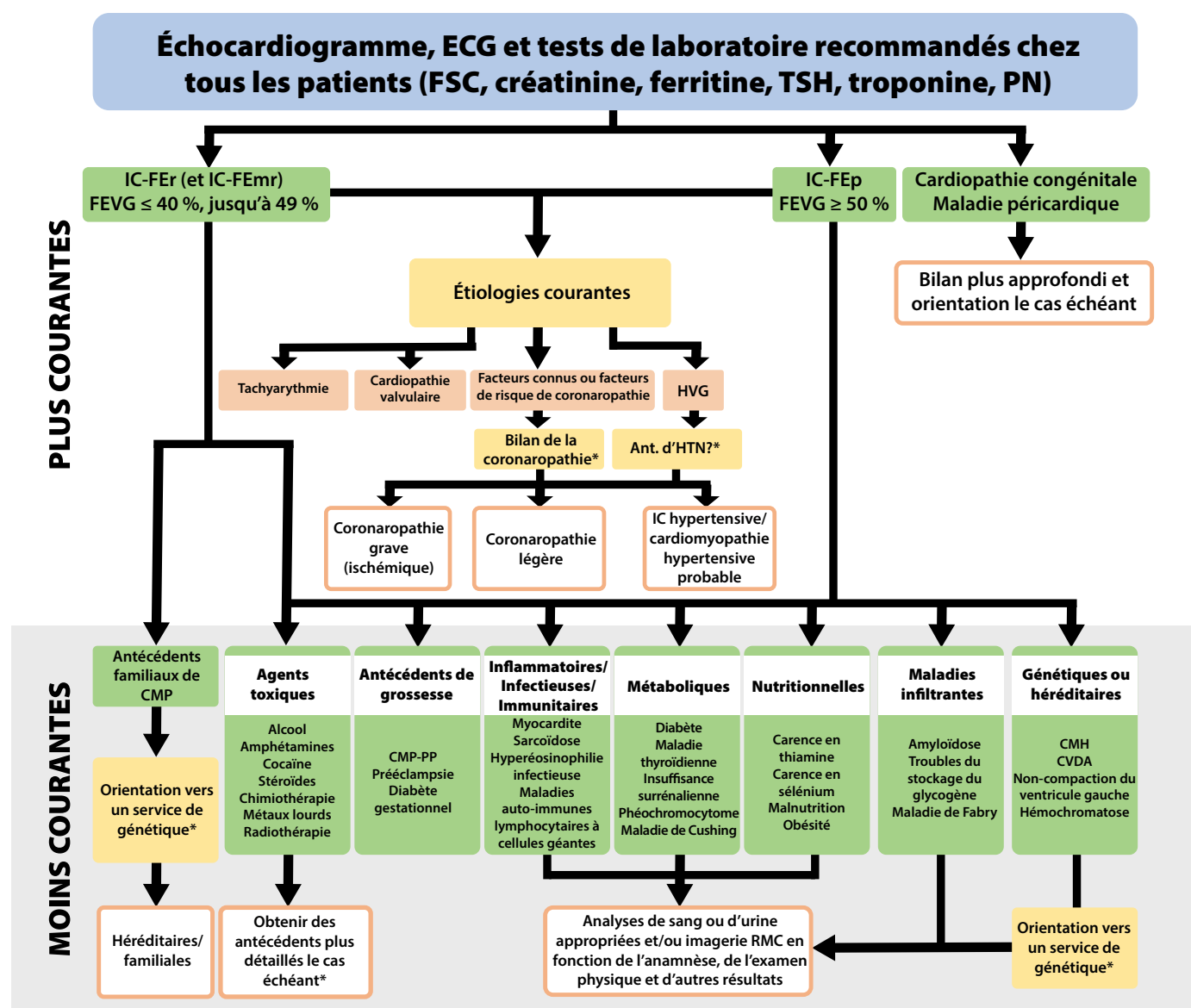


Figure 3. Classification et bilan de l'étiologie de l'IC; d'après Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, Giannetti N, Grzeslo A, Hamilton PG, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, McKelvie RS, Moe GW, Mriolaw R, Swiggum E, Virani SA, Zieroth S, Al-Hesayen A, Cohen-Solal A, D'Astous M, De S, Estrella-Holder E, Fremes S, Green L, Haddad H, Harkness K, Hernandez AF, Kouz S, Leblanc M-H, Masoudi FA, Ross HJ, Roussin A, Sussex B. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can Journal of Cardiology* 33 (2017):1342-1433.

Recommandations générales sur l'établissement du bilan visant à déterminer l'étiologie la plus probable de l'insuffisance cardiaque (IC) chez un patient. À tous les stades, une anamnèse et un examen physique approfondis doivent contribuer au choix d'examen complémentaires. Des antécédents familiaux détaillés s'avèrent très utiles, en particulier chez les patients plus jeunes ou pour lesquels l'étiologie est incertaine. Les tests doivent s'inscrire dans le contexte de la probabilité avant test, de la disponibilité et de la maîtrise du test. Il convient de commencer par envisager les étiologies plus courantes (par exemple, coronaropathie, hypertension), et d'encourager la réalisation de tests supplémentaires en cas de présomption d'une autre étiologie venant s'ajouter à une étiologie plus courante (par exemple, hémochromatose chez un patient présentant une coronaropathie connue).

*Les patients peuvent présenter une étiologie mixte de l'IC. La vérification minutieuse des antécédents médicaux et familiaux peut orienter les examens et doit être effectuée chez tous les patients. Tests directs sur la base de la probabilité avant test, de la disponibilité et de l'expertise.

Abbréviations : Ant. : antécédents; CMH : cardiomyopathie hypertrophique; CMP : cardiomyopathie; CMP-PP : cardiomyopathie du péripartum; CVDA : cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène; ECG : électrocardiogramme; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; FSC : formule sanguine complète; HTN : hypertension; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche; IC-FEmr : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection modérément réduite; IC-FEp : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée; IC-FEr : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite; PN : peptide natriurétique; RMC : résonance magnétique cardiaque; Rx : prescription; TSH : thyroïdostimuline; VG : ventricule gauche.

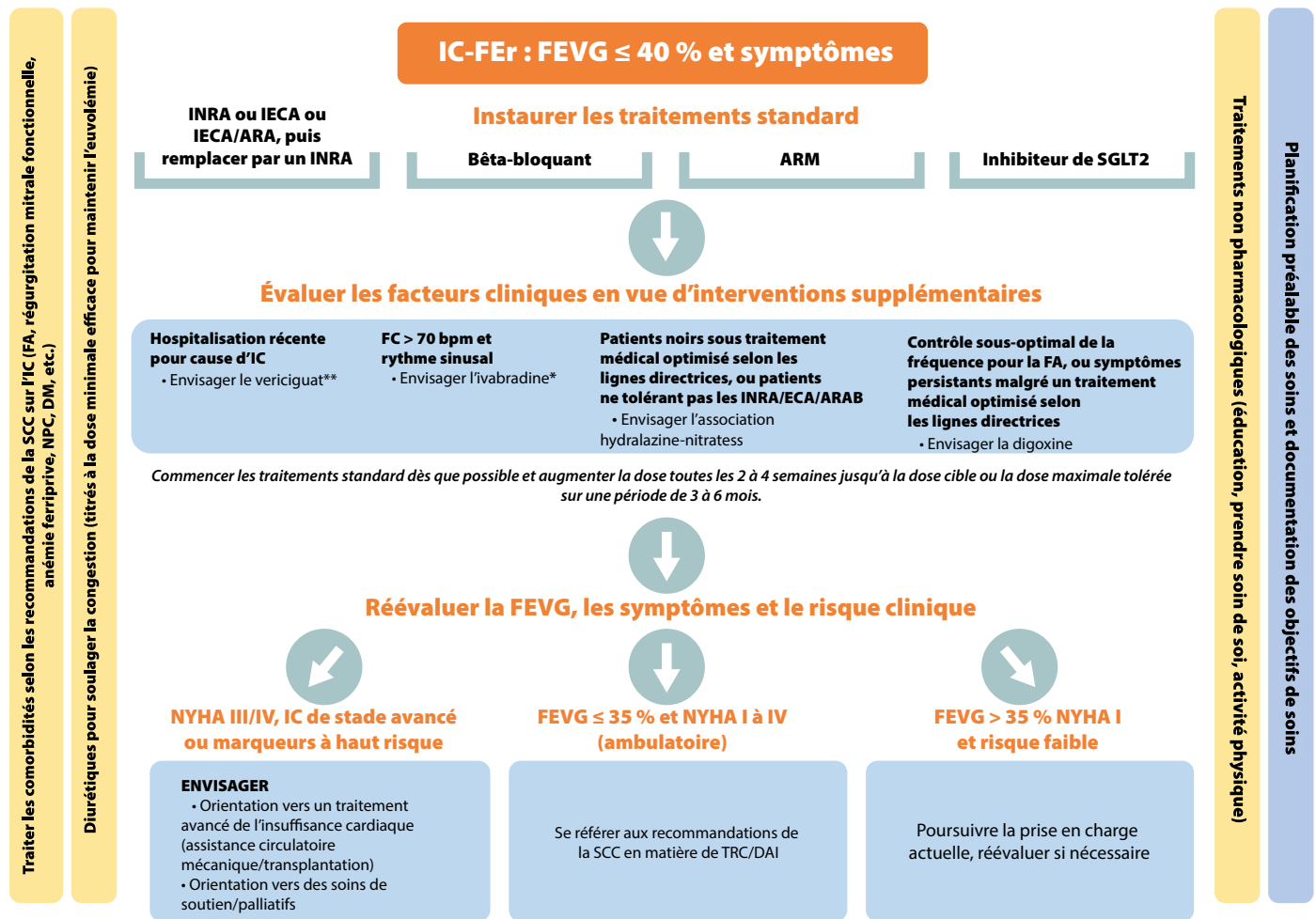


Figure 4. Algorithme de la Société canadienne de cardiologie/Société canadienne d'insuffisance cardiaque pour la prise en charge de l'IC-FER; adapté de McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz J, Giannetti N, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, Mielniczuk L, Moe GW, O'Meara E, Swiggum E, Toma M, Zieroth S, Anderson K, Bray SA, Clarke B, Cohen-Solal A, D'Astous M, Davis, M, De S, Grant ADM, Grzeslo A, Heshka J, Keen S, Kouz S, Lee D, Masoudi, FA, McKelvie R, Parent M-C, Poon S, Rajda M, Sharma A, Siatecki K, Storm K, Sussex B, Van Spall H, Yip AMC, CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New, Pharmacologic Standard of Care of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, Canadian Journal of Cardiology 37(2021) 531-546.

Algorithme de traitement simplifié pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque (IC) avec fraction d'éjection réduite (IC-FER). Les traitements standard sont applicables à la plupart des patients atteints d'IC-FER pour réduire la mortalité cardiovasculaire et l'hospitalisation pour IC. De plus, les traitements pharmacologiques doivent être personnalisés en s'appuyant sur les facteurs cliniques décrits dans le texte. Tout doit être mis en œuvre pour initier et ajuster la posologie des traitements, afin d'optimiser le traitement médicamenteux dans les 3 à 6 mois suivant le diagnostic d'IC-FER. Tout au long du parcours du patient, des traitements non pharmacologiques doivent être prescrits des diurétiques utilisés de manière judicieuse pour maintenir l'euvolémie. Les données probantes soutiennent également les interventions visant à traiter les comorbidités importantes, notamment l'anémie ferriprive, la fibrillation auriculaire (FA) et la régurgitation mitrale fonctionnelle (RM) chez des patients sélectionnés.

* Santé Canada a approuvé l'ivabradine pour les patients présentant une IC-FER et une fréquence cardiaque (FC) ≥ 77 bpm en rythme sinusal.

** L'utilisation du Vericigat n'est pas encore approuvée au Canada.

Abréviations : **ARA** : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, **ARM** : antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes, **DAI** : défibrillateur automatique implantable, **DM** : diabète sucré, **FEVG** : fraction d'éjection ventriculaire gauche, **IECA** : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, **INRA** : inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine, **NPC** : néphropathie chronique, **NYHA** : New York Heart Association, **SCC** : Société canadienne de cardiologie, **SGLT** : transporteur glucose-sodium, **TRC** : thérapie de resynchronisation cardiaque

une réduction de 73 % des décès sur 2 ans),²⁶ ainsi que les réductions absolues importantes de la mortalité et des hospitalisations dans les jours ou semaines qui suivent, soulignent la nécessité d'instaurer un traitement par ces 4 agents aussi rapidement que possible (intervalle recommandé de 4 semaines à 6 mois). Voici quelques principes généraux : **1)** Essayer de commencer par de faibles doses pour autant de traitements que possible (dans les limites de la fréquence cardiaque [FC], de la pression artérielle [PA], de l'état volémique, de la fonction rénale et des taux de potassium) avant d'augmenter les doses, **2)** Certains traitements peuvent améliorer la tolérance, l'adhésion et la poursuite d'autres traitements. Par exemple, le SGLT2i peut abaisser les taux de potassium, ce qui permet de commencer à prendre un ARM. Par rapport aux IECA/ARA, les INRA diminuent l'hyperkaliémie et améliorent la fonction rénale, les SGLT2i et les INRA peuvent augmenter la diurèse, ce qui permet de diminuer ou d'arrêter les diurétiques. **3)** Lorsque la tension artérielle ou la fonction rénale limite l'ajustement du traitement médical optimisé selon les lignes directrices, il faut envisager des traitements potentiels qui ne confèrent pas de bénéfices pronostiques, tels que les diurétiques et les inhibiteurs calciques. **4)** Le séquençage rapide est sûr à condition qu'un suivi soit mis en place rapidement (dans un délai de 1 à 2 semaines) après un changement de traitement. Au cours du suivi, il convient d'évaluer l'état volémique, la FC, la PA, les taux de potassium et la fonction rénale avant de procéder à d'autres changements. En réalité, l'instauration du traitement à l'hôpital s'est avérée sûre et efficace.²⁷⁻²⁹ L'étude STRONG-HF a démontré la preuve de concept d'une augmentation graduelle de la dose de médicaments avec un suivi rapproché en cas d'insuffisance cardiaque aiguë. Le groupe de soins de haute intensité a montré une réduction de 8,1 % des réadmissions pour cause d'insuffisance cardiaque à 180 jours et des décès toutes causes confondues, avec un rapport de risque de 0,66 [IC à 95 %, 0,50-0,86, $p = 0,0021$].³⁰ Une fois le traitement médical optimisé selon les lignes directrices, il convient d'évaluer la nécessité d'un traitement de deuxième intention en fonction des circonstances cliniques. Un ECG et un ETT doivent être réalisés après 3 mois pour évaluer la FEVG, la présence d'une régurgitation mitrale fonctionnelle significative, la durée du complexe QRS et le rythme cardiaque, afin de déterminer si un traitement à l'aide d'un dispositif est nécessaire (**Figure 4**). Cette évaluation doit être réalisée en collaboration avec un cardiologue spécialisé dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

Les preuves concernant l'IC-FEp ne sont pas aussi solides. Les lignes directrices de la Société européenne de cardiologie (ESC) suggèrent l'utilisation de SGLT2i, de diurétiques pour la rétention hydrique, le traitement de l'étiologie et des comorbidités CV et non-CV telles que l'hypertension, la coronaropathie, la FA, le diabète,

l'obésité, l'apnée du sommeil, l'IRC, l'anémie et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).³¹ Il existe des preuves irréfutables de la plus haute qualité soutenant l'efficacité des inhibiteurs du SGLT2 pour le traitement de l'IC sur tout le spectre de la FEVG. Les données concernant d'autres traitements, tels que les ARM, les ARA et les INRA, sont moins probantes pour le traitement de l'IC-FEp. En conséquence, les directives américaines leur attribuent une recommandation de classe 2 b, qui est moins élevée.²³ La FEVG peut varier d'un patient à l'autre, et les 4 piliers du traitement ont une efficacité qui est mieux établie chez les patients présentant une fraction d'éjection réduite, ce qui en fait des traitements recommandés pour l'IC-FEmr. Les patients atteints d'IC-FEa doivent toujours être considérés comme présentant un risque de détérioration de l'IC, et le traitement ne doit pas être interrompu à moins que la seule étiologie de l'IC et de la dysfonction ventriculaire gauche n'ait été éliminée, sans fibrose cardiaque résiduelle ni risque de récurrence. Même dans ce cas, l'arrêt du traitement doit se faire après une discussion approfondie avec le patient sur le risque de détérioration de l'IC et doit s'effectuer de manière progressive, avec une surveillance étroite des symptômes et de la fonction ventriculaire gauche. Un ECR a montré une rechute de l'IC après l'arrêt du traitement de l'IC chez des patients atteints de cardiomyopathie dilatée.³²

De nouveaux traitements apparaissent pour l'IC-FEp et incluent l'agoniste des récepteurs du GLP1 (peptide-1 de type glucagon), le semaglutide, en particulier pour le phénotype de l'obésité.^{33,34,36} De plus, l'ARM non stéroïdien finérone et l'inhibiteur de l'interleukine -6 ziltivekimab sont à l'étude dans des essais de phase III en cours.³⁶

Les principales conclusions des études sont notamment :

- Une amélioration notable du score clinique sommaire du Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-CSS), reflétant une atténuation des symptômes et des limitations physiques.
- Perte de poids plus importante par rapport au groupe sous placebo, avec une réduction nette de 8,4 % du poids corporel à 52 semaines observée dans les études regroupées.
- Amélioration de la capacité fonctionnelle, montrée par une augmentation de la distance de marche pendant 6 minutes.
- Amélioration d'un critère d'évaluation hiérarchique comprenant le décès, les événements liés à l'IC et le score KCCQ-CSS.
- Réduction des marqueurs d'inflammation tels que la protéine C-réactive (CRP)

Dans leur ensemble, ces études sont prometteuses quant à l'utilisation d'ARM non stéroïdiens (finérénone) et d'agonistes des récepteurs du GLP-1 (sémaglutide) pour l'IC-FEp. Elles s'ajoutent aux données probantes déjà observées avec les inhibiteurs du SGLT2. Ces agents apportent des avantages communs dans le traitement du syndrome cardiovasculaire, rénal et métabolique, dont la cause fondamentale est le tissu adipeux inflammatoire et dysfonctionnel.

Rôle des médecins de famille

Les médecins de famille occupent une place unique dans le spectre de prise en charge de l'IC. Leur rôle commence par la prévention et la gestion des facteurs de risque de l'IC. Ils doivent aussi rester vigilants face aux premiers signes pour poser un diagnostic précoce. Ensuite, ils instaurent le traitement par médical optimisé selon les lignes directrices et orientent les patients vers des cardiologues. Au fur et à mesure que l'IC progresse, la coordination des soins devient cruciale, les patients ayant souvent besoin de services multiples, notamment la réadaptation cardiaque, la conciliation des médicaments, les interventions diététiques, les soins à domicile et les soins palliatifs. Les soins en collaboration avec l'équipe de prise en charge de l'IC sont tout aussi importants, ils se concentrent sur l'éducation du patient, la surveillance de son état clinique, les ajustements posologiques, afin d'éviter des événements de détérioration de l'IC, en particulier après une hospitalisation pour IC. Les médecins de famille jouent un rôle crucial pour protéger de la vague de tsunami que représente l'IC.

Coordonnées

Grace Chua, M.D., FRCPC, FACC

Courriel : questions.chua@rogers.com

Divulgaration de renseignements financiers

G.L.C.: Abbott, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly Alliance, Novartis, Novo Nordisk, Servier

Références

1. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23:352-380. doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.022
2. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander KM, Baker WL, Bosak K, Breathett K, et al. Heart failure epidemiology and outcomes statistics: a report of the Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2023; 29(1):1412-1451. doi:10.1016/j.cardfail.2023.07.006
3. Canadian Chronic Disease Surveillance System (CCDSS) [Date modified: 2024 March 20]. Public Health Agency of Canada, Health Infobase <https://health-infobase.canada.ca>.
4. Moghaddam N, Lindsay P, Hawkins NM, Anderson K, Ducharme A, Lee DS, et al. Access to heart failure services in Canada: findings of the Heart and Stroke National Heart Failure Resources and Services Inventory. *Can J Cardiol.* 2023;39(10):1469-1479. doi:10.1016/j.cjca.2023.06.430
5. Poon S, Leis B, Lambert L, MacFarlane K, Anderson K, Blais C, et al. The state of heart failure care in Canada: minimal improvement in readmissions over time despite an increased number of evidence-based therapies. *CJC Open.* 2022;4: 667-675. doi:10.1016/j.cjco.2022.04.011
6. Heart and Stroke Foundation. Falling Short: How Canada is Failing People with Heart Failure—and How We Can Change That. <https://heartstroke.ca/-/media/pdf-files/canada/2022-heart-month/hs-heart-failure-report-2022-final.pdf>.
7. Jones NR, Roalke AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(11):1306-1325. doi:10.1002/ehf.1594
8. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart failure with preserved, borderline and reduced ejection fraction 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2476-2486. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.074
9. Yeung DF, Boom NK, Guo H, Lee DS, Schultz SE, Tu JV. Trends in incidence of outcomes of heart failure in Ontario, Canada:1997 to 2007. *CMAJ.* 2012;184 (14):765-773. doi:10.1503/cmaj.111958
10. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J.* 2007;154(2):260-266. doi:10.1016/j.ahj.2007.01.041
11. Blecker S, Kunihiro M, Kottgen A, Loehr LR, Bertoni AG, Boulware LE, et al. High-normal albuminuria and risk of heart failure in the community. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58(1):47-55. doi:10.1053/j.ajkd.2011.02.391
12. Tao J, Sang D, Zhen L, Zhang X, Li Y, Wang G, et al. Elevated urine albumin-to-creatinine ratio increases the risk of new-onset heart failure in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):70. doi:10.1186/s12933-023-01796-6
13. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B, Michelson EL, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet.* 2009;374 9689:543-550. doi:10.1016/S0140-6736(09)61378-7
14. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715-731. doi:10.1002/ehf.1494

15. Bayes-Genis A, Lloyd-Jones DM, van Kimmenade RRR, Lainchbury JG, Richards AM, Ordonez-Llanos J, et al. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med.* 2007;167(4):400-407. doi:10.1001/archinte.167.4.400
16. Tilson L, Tallon E, O'Connell E, Maurer B, Gallagher J, Murtagh G, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA.* 2013;310(1):66-74. doi:10.1001/jama.2013.7588
17. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(15):1365-1372. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.069
18. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017;33(11):1342-1433. doi:10.1016/j.cjca.2017.08.022
19. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, et al. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction (GUIDE-IT). *JAMA.* 2017;318(8):713-720. doi:10.1001/jama.2017.10565
20. McLellan J, Bankhead CR, Oke JL, Hobbs FDR, Taylor CJ, Perera R. Natriuretic peptide-guided treatment for heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2020; 5(1):33-37. doi:10.1136/bmjebm-2019-111208
21. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz J, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: defining a new pharmacologic standard of care of heart failure with reduced ejection fraction. *Canadian J Cardiol.* 2021;37(4):531-546. doi:10.1016/j.cjca.2021.01.017
22. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36): 3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. [published correction appears in *Eur Heart J.* 2021 Dec 21;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670]. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
23. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145:e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001073 [published correction appears in *Circulation.* 2022 Sep 27;146(13):e185. doi: 10.1161/CIR.0000000000001097] [published correction appears in *Circulation.* 2023 Apr 4;147(14):e674. doi: 10.1161/CIR.0000000000001142]. *Circulation.* 2022;145(18):e895-e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063
24. McMurray JJV, Packer MP. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction? A redefinition of evidence-based medicine. *Circulation.* 2021;143(9):875-877. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926
25. Greene SJ, Bulter J, Fonarow GC. Simultaneous or rapid sequence initiation of quadruple medical therapy for heart failure—optimizing therapy with the need for speed. *JAMA Cardiol.* 2021;6(7):743-744. doi:10.1001/jamacardio.2021.0496
26. Bassi NS, Ziaieian B, Yancy CW, Fonarow GC. Association of optimal implementation of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy with outcome for patients with heart failure. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(8): 948-951. doi:10.1001/jamacardio.2020.0898
27. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. [published correction appears in *N Engl J Med.* 2019 Mar 14;380(11):1090. doi: 10.1056/NEJMoA190009]. *N Engl J Med.* 2019;380(6):539-548. doi:10.1056/NEJMoA1812851
28. DeVore AD, Braunwald E, Morrow DA, Duffy CI, Amrosy AP, Chakraborty H, et al. Initiation of angiotensin-neprilysin inhibition after acute decompensated heart failure; secondary analysis of the open-label extension of the PIONEER-HF trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5(2):202-207. doi:10.1001/jamacardio.2019.4665
29. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* 2022;28(3):568-574. doi:10.1038/s41591-021-01659-1
30. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies of acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet.* 2022; 400(10367):1938-1952. doi:10.1016/S0140-6736(22)02076-1
31. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. [published correction appears in *Eur Heart J.* 2024 Jan 1;45(1):53. doi: 10.1093/eurheartj/ehad613]. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627-3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195
32. Halliday BP, Wassall R, Lata AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open label, pilot, randomised trial. *Lancet.* 2019;393:61-73. doi:10.1016/S0140-6736(18)32484-X
33. Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med.* 2023;389(12):1069-1084. doi:10.1056/NEJMoa2306963
34. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, et al. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2024;390:1394-1407. doi:10.1056/NEJMoa2313917
35. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, Henderson AD, Lam CSP, Pitt B, Senni M, Shah SJ, Voors AA, Zannad F, Abidin IZ, Alcocer-Gamba MA, Atherton JJ, Bauersachs J, Chang-Sheng M, Chiang CE, Cioncel O, Chopra V, Comin-Colet J, Filippatos G, Fonseca C, Gajos G, Golland S, Goncalvesova E, Kang S, Katova T, Kosiborod MN, Latkovskis G, Lee APW, Linssen GCM, Llamas-Esperon G, Mareev V, Martinez FA, Melenovsky V, Merkely B, Nodari S, Petrie MC, Saldarriaga CI, Saraiva JFK, Sato N, Schou M, Sharma K, Troughton R, Udell JA, Ukkonen H, Vardeny O, Verma S, von Lewinski D, Voronkov L, Yilmaz MB, Zieroth S, Lay-Flurrie J, van Gameren I, Amarante F, Kolkhof P, Viswanathan P. *NEJM* September 1, 2024 DOI: 10.1056/NEJMoa2407107
36. Petrie M, Borlaug B, Buckholtz K, Ducharme A, Hvelplund A, Lam CSP, et al. HERMES: Effects of ziltivekimab versus placebo on morbidity and mortality in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction and systemic inflammation. *Journal of Cardiac Failure.* 2024;30(1) P126. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.10.024>