

CARDIOLOGIE

Conférences scientifiques^{MD}

Applications pratiques de l'inhibition du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite

Par JONATHAN G. HOWLETT, M.D., FRCPC, ANIQUE DUCHARME, M.D., M.Sc., FRCPC
et GORDON MOE, M.D., FRCPC

L'association d'un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et d'un inhibiteur de la néprilysine sacubitril/valsartan augmente la survie, réduit les hospitalisations et améliore la qualité de vie et le sentiment de bien-être comparativement à l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine énalapril chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite. En raison de la complexité du plan de l'étude de référence PARADIGM-HF et des multiples modes d'action de l'association sacubitril/valsartan, l'utilisation de ce médicament peut parfois sembler difficile pour les médecins, en particulier lors de l'initiation. Dans le présent numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, nous examinons les stratégies pratiques pour maximiser les bénéfices de l'association sacubitril/valsartan et prévenir les complications potentielles associées à son utilisation.

Plus de 600 000 Canadiens sont atteints d'insuffisance cardiaque (IC) et 50 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année¹. Actuellement, 50 % des patients décèdent de cette maladie dans les 5 années suivantes et représente 9% de tous les décès au Canada ou environ 22 000 décès annuellement². L'IC est également la deuxième principale cause d'hospitalisation au Canada chez les patients âgés de plus de 65 ans³. En 2012, les coûts directs associés au traitement de l'IC étaient estimés à 2,89 milliards de dollars par année⁴.

Bien que l'on ait pu ralentir la progression des symptômes d'IC au moyen de pharmacothérapies et de modifications du mode de vie, qui peuvent allonger la vie et améliorer la qualité de vie, aucun progrès important n'a été effectué dans le traitement de l'IC depuis plusieurs années. L'association sacubitril/valsartan qui porte le nom commercial d'Entresto[®], est un tout premier agent de la classe des inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine (ARNi). Un comprimé deux fois par jour de sacubitril/valsartan améliore les effets protecteurs des peptides natriurétiques, tout en supprimant simultanément l'activité néfaste du système rénine-angiotensine-aldérostérone⁵. Le sacubitril/valsartan a été approuvé par Santé Canada sur la base des résultats de l'étude de référence PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of ARNi with ACEi to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*)⁶.

En bref, PARADIGM-HF⁶ était une étude à double insu, dans laquelle 8442 patients atteints d'IC de classes II-IV de la *New York Heart Association* (NYHA) et présentant une fraction d'éjection réduite ($\leq 40\%$) (ICFER) ont été répartis au hasard pour recevoir le sacubitril/valsartan 97 mg/103 mg deux fois par jour ou l'énalapril 10 mg deux fois par jour. Le paramètre principal d'évaluation était composé des décès de causes cardiovasculaires (CV) ou des hospitalisations pour IC. Cependant, l'étude était conçue pour détecter une différence dans les taux de décès d'origine CV. L'étude PARADIGM-HF a été arrêtée prématurément – suivi médian de 27 mois – après que la limite d'un bénéfice démarqué avec le sacubitril/valsartan a été atteinte. Lors de l'arrêt de l'étude, les résultats ont démontré que le sacubitril/valsartan était associé à une réduction de 20 % du risque du paramètre principal, qui était survenu chez 21,8 % des patients dans le groupe sacubitril/valsartan et chez 26,5 % des patients dans le groupe énalapril. Le rapport des risques instantanés pour le paramètre principal dans le groupe sacubitril/valsartan était de 0,80 (intervalle de confiance à 95 % 0,73-0,87; $p < 0,001$).

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES
SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE
CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL,
UNIVERSITÉ DE TORONTO

Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD
Kamran Ahmad, MD
Abdul Al-Hesayen, MD
Luigi Casella, MD
Asim Cheema, MD
Robert J. Chisholm, MD
Chi-Ming Chow, MD
Paul Dorian, MD
Neil Fam, MD
David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)
Michael R. Freeman, MD
Shaun Goodman, MD
Anthony F. Graham, MD
John J. Graham, MD
Robert J. Howard, MD
Victoria Korley, MD
Michael Kutryk, MD
Anatoly Langer, MD
Howard Leong-Poi, MD
Iqwal Mangat, MD
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)
Thomas Parker, MD (chef)
Arnold Pinter, MD
Trevor I. Robinson, MD
Andrew Yan, MD

Hôpital St. Michael

30 Bond St.,
Suite 7049, Queen Wing
Toronto, Ont. M5B 1W8
Télécopieur : (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Terrence Donnelly Heart Centre



Tableau 1 : Paramètres et marqueurs d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque (IC) dans laquelle le sacubitril/valsartan a été plus efficace que l'énalapril

- Détérioration symptomatique
- Mort prématurée, soit subite soit due à une aggravation de l'IC
- Biomarqueurs indiquant un stress de la paroi cardiaque et des lésions des myocytes
- Nécessité d'intensifier le traitement oral/d'ajouter un traitement intraveineux (IV)
- Visites aux urgences
- Hospitalisation
- Transfert vers une unité de soins intensifs lors de l'admission
- Nécessité d'un traitement IV ou d'un dispositif/d'une chirurgie en raison d'une aggravation de l'IC/d'une IC terminale (non statistiquement significative)

Le traitement par le sacubitril/valsartan était également associé aux conséquences suivantes :

- Réduction de 20 % du risque de mortalité de causes CV (13,3 % vs 16,5 % avec l'énalapril; $p < 0,001$)
- Réduction de 16 % du risque de mortalité toutes causes (17,0 % vs 19,8 % avec l'énalapril; $p < 0,001$)
- Diminution de 21 % des hospitalisations pour IC (12,8 % vs 15,6 % pour l'énalapril; $p < 0,001$)

L'impact du sacubitril/valsartan sur l'état clinique des patients a également été publié⁷⁻¹⁰. La probabilité de la présence de paramètres et de marqueurs d'une aggravation clinique non mortelle, tel qu'indiqué dans le tableau 1, était moins élevée chez les patients recevant le sacubitril/valsartan comparativement à ceux recevant l'énalapril.

Une analyse a posteriori de l'étude PARADIGM-HF a évalué les variations des scores applicables à la qualité de vie liée à la santé (QdVLS) obtenus au *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* chez des patients qui étaient hospitalisés et chez ceux qui n'étaient pas hospitalisés pour une IC et en fonction du traitement médical¹¹. La baisse de la QdVLS associée à l'hospitalisation liée à une IC parmi les patients recevant le sacubitril/valsartan était moins importante que pour les patients recevant l'énalapril ($-5,11 \pm 1,62$ vs $-10,77 \pm 1,15$, respectivement). Une seconde analyse a posteriori de l'ensemble de la population à l'étude a montré une association entre la diminution des scores de la QdVLS et un risque accru de décès d'origine CV et d'hospitalisation pour IC¹². Les analyses de sensibilité ont également démontré que le sacubitril/valsartan peut demeurer efficace par rapport au coût avec l'énalapril^{13,14}.

Sur la base des données recueillies dans cette étude, des lignes directrices de pratique clinique sur l'IC recommandant l'utilisation du sacubitril/valsartan plutôt que des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) chez les patients atteints d'ICFEr ont été élaborées¹⁵⁻¹⁷. Cependant, les multiples mécanismes d'action du médicament et la complexité du plan de l'étude PARADIGM-HF pourraient rendre difficile l'utilisation de ce médicament par les médecins praticiens. Les cas cliniques suivants illustrent les aspects pratiques de l'utilisation du sacubitril/valsartan.

Cas 1

Un homme âgé de 65 ans ayant des antécédents de cardiomyopathie ischémique, de pontage aorto-coronarien en 2011 et chez qui l'on a implanté un défibrillateur automatique à des fins de prévention primaire en 2007, fait l'objet d'un suivi dans une clinique d'IC. Il présente de longs antécédents de diabète sucré mal contrôlé, traité actuellement par de l'insuline. Son diabète s'est compliqué par une rétinopathie pour laquelle il a subi 4 séances de traitement au laser et par une insuffisance rénale chronique (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] de 45 mL/min/1,73 m²). Il souffre également de dyslipidémie, d'hypertension et d'obésité. De plus, il a présenté un accident vasculaire cérébral en 2006, probablement embolique, dû à un thrombus apical au site d'un anévrisme ventriculaire gauche (VG) et a été placé sous anticoagulant oral depuis cette date. Un échocardiogramme récent montre un ventricule gauche dilaté (61/50 mm), une FEVG de 32 % et de légère régurgitation mitrale et tricuspide ainsi qu'une hypertension pulmonaire modérée (pression artérielle pulmonaire systolique estimée de 55 mmHg).

Le patient est resté symptomatique et présentait des symptômes de la classe III de la NYHA, bien qu'il recevait les doses maximales tolérées d'une pharmacothérapie recommandée dans les lignes directrices : bisoprolol 5 mg une fois par jour avec une fréquence cardiaque (FC) de 55 batt./min, lisinopril 20 mg une fois par jour, éplérénone 25 mg une fois par jour (augmentation des doses limitées par l'hyperkaliémie) et furosémide 60 mg une fois par jour. Au cours des trois derniers mois, il a présenté deux épisodes d'IC décompensée aiguë nécessitant l'administration de diurétique par voie intraveineuse à la clinique d'IC. Ses signes vitaux étaient stables, avec une tension artérielle (TA) de 104/60 mmHg et une FC de 55 batt./min. Le lisinopril a été remplacé par le sacubitril/valsartan 24 mg/26 mg deux fois par jour.

Le patient a développé initialement de légers étourdissements et une détérioration de la fonction rénale. Son taux de créatinine sérique a augmenté de 145 mmol/L à 179 mmol/L. La dose de son traitement diurétique par le furosémide a été réduite à 40 mg une fois par jour, ses symptômes ont disparu et son taux de créatinine s'est amélioré. Lors d'une visite 2 mois après l'initiation du traitement, il a été constaté que le patient était

euvolémiq ue et présentait des symptômes de la classe II de la NYHA, son taux de pro-peptide natriurétique de type b N-terminal (NT-proBNP) avait baissé de 2588 à 1645 pg/mL, mais il avait présenté de multiples épisodes hypoglycémiques. Son taux d'hémoglobine A1C avait baissé de 8,1 % à 7,5 %, ce qui nécessitait de réduire la dose d'insuline de 50 %. Nous avons augmenté sa dose de sacubitril/valsartan à 49 mg/51 mg deux fois par jour et il a été suivi ensuite tous les mois pour que l'on continue à optimiser sa dose.

Ce cas illustre plusieurs caractéristiques pouvant se présenter après l'initiation du sacubitril/valsartan. Voici les points clés qui nous ont été enseignés :

1. Les étourdissements après l'initiation du sacubitril/valsartan ne sont pas rares et ne reflètent généralement pas une intolérance au nouvel agent, mais plutôt la nécessité de réduire la dose de diurétique⁶. Ils sont causés par l'action vasodilatatrice de l'antagonisme exercée par la valsartan sur les récepteurs de l'angiotensine (ARA), associé à l'action diurétique de l'inhibition de la néprilysine par le sacubitril. Il est donc important d'en informer le patient à l'avance. Une autre stratégie aurait consisté à réduire la dose de furosémide dès le début, mais dans ce cas, nous étions hésitants en raison de la récente décompensation du patient. En commençant le traitement à une faible dose et en augmentant graduellement celle-ci, les symptômes auraient pu être progressivement atténués.
2. Comme d'habitude, la détérioration de la fonction rénale doit être évaluée dans le contexte clinique. Bien que notre patient ait récemment présenté deux épisodes de décompensation aiguë avec le développement d'un syndrome cardiorenal, cela n'a pas été le cas après l'initiation du sacubitril/valsartan, étant donné que ces épisodes étaient probablement dus en partie à une contraction volémique.
3. Chez les patients hypertendus obèses, le sacubitril/valsartan, mais non l'amlodipine, est associé à une augmentation significative de l'indice de sensibilité à l'insuline¹⁸. Par conséquent, nous pensions qu'il ne s'agissait pas simplement d'un phénomène d'interaction médicamenteuse, mais de l'effet particulier du sacubitril. La néprilysine est exprimée dans tous les organes, même dans les adipocytes et son activité dans le plasma est corrélée aux mesures de l'obésité et de la résistance à l'insuline¹⁹. De plus, l'angiotensine II favorise la résistance à l'insuline et le blocage des récepteurs de l'angiotensine AT-1 améliore légèrement la sensibilité à l'insuline et la fonction des cellules bêta pancréatiques chez l'être humain²⁰.

La non-reconnaissance des points ci-dessus aurait pu entraîner l'arrêt inutile du nouveau médicament et aurait pu accélérer la progression de l'IC.

Cas 2

Un homme retraité âgé de 69 ans, fumeur, atteint de cardiomyopathie dilatée non ischémique chez qui on a implanté un défibrillateur avec fonction de resynchronisation en 2012 a consulté pour la première fois à la clinique d'IC au début de 2016. Il a de longs antécédents de diabète sucré de type II et d'insuffisance rénale chronique (TFGe 33 mL/min/1,73 m²), d'hypertension, d'hyperplasie bénigne de la prostate, d'arthrite et de maladie vasculaire périphérique. Lorsque le diagnostic a été établi pour la première fois en 2014, le patient a été traité par du furosémide, du carvedilol 25 mg deux fois par jour et de la spironolactone 12,5 mg une fois par jour. À un certain moment dans le passé, la spironolactone a été arrêtée. Le patient prenait également de la sitagliptine, de la metformine et de la doxazosine, et occasionnellement il prenait un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) en vente libre et de la glucosamine. Une échocardiographie récente montre un ventricule gauche dilaté (57/49) avec une FEVG de 26 % (initialement 15 % en 2014), une régurgitation tricuspide insignifiante et une régurgitation mitrale modérée.

Le patient a rapporté des symptômes de la classe II de la NYHA et une qualité de vie satisfaisante au cours des deux dernières années, bien qu'il n'ait pas pu effectuer une partie de golf sans l'aide d'une voiturette de golf. Il a été hospitalisé pour IC en raison d'une hypertension mal contrôlée et d'une surcharge volémique lors d'une visite à des membres de la famille en automne 2015. Ses signes vitaux étaient stables, avec une TA de 130/80 mmHg et une FC de 62 batt./min et il ne présentait aucun signe de surcharge volémique.

La décision a été prise de remplacer l'inhibiteur de l'ECA que prenait le patient par le sacubitril/valsartan plutôt que d'essayer d'ajouter de la spironolactone en raison de son taux de potassium élevé ainsi que de son TFGe réduit et de la prise périodique d'AINS. Il a toléré le changement de médicament sans autre intervention pour contrôler son taux de potassium et la dose a été augmentée 4 semaines plus tard. Lors du dernier suivi, sa TA systolique s'était améliorée, son taux de NT-pro BNP avait baissé de 1499 pg/mL à 1103 pg/mL, et il n'utilisait plus une voiturette pour faire sa partie de golf. Les résultats des analyses biologiques sont indiqués dans le tableau 2.

Dans ce cas, trois points importants peuvent être identifiés :

1. De nombreux patients atteints d'ICFEr présentent un risque d'événements indésirables malgré des symptômes apparemment bien contrôlés⁷. De fait, un grand nombre de ces patients ne signalent pas spontanément leurs symptômes, à moins qu'on les interroge pour obtenir des renseignements spécifiques sur leur capacité à exercer leurs activités. Notre patient avait initialement rapporté une bonne qualité de vie, mais il était

Tableau 2 : Cas 2 – Résultats des analyses biologiques

Dates	17-mars-14	24-mars-14	30-mars-16	7-mai-16	7-juin-16	12-sept-16
Médicaments	Périndopril 8 mg Furosémide 40 mg qd	Périndopril 8 mg Spironolactone 12,5 mg qd Furosémide 40 mg qd	Périndopril 8 mg Furosémide 40 mg qd	Sacubitril/ valsartan 24/26 mg Furosémide 40 mg qd	Sacubitril/ valsartan 49/51 mg Furosémide 40 mg qd	Sacubitril/ valsartan 97/103 mg Furosémide 40 mg qd
Créatinine sérique ($\mu\text{mol/L}$)	172	190	166	160	172	160
Potassium sérique ($\mu\text{mol/L}$)	4.6	5.8	4.8	4.7	4.6	4.9
TA (mmHg)	116/84	120/80	130/80	124/76	120/76	118/74
NT-proBNP (pg/mL)	5644	–	1499	–	–	1103

malgré tout limité dans l'exercice des activités de la vie quotidienne. De plus, il avait été hospitalisé et son taux de NT-pro-BNP était demeuré élevé alors qu'il prenait un traitement pour l'IC

- Bien que le sacubitril/valsartan et les inhibiteurs de l'ECA puissent augmenter les taux de potassium sérique et de créatinine ainsi que réduire la TA systolique, il existe d'importantes différences entre les deux traitements. Dans l'étude PARADIGM-HF, le sacubitril/valsartan était associé à une réduction de l'incidence de l'hyperkaliémie et de l'aggravation de la fonction rénale⁶, malgré une plus grande baisse de la TA systolique. De fait, le remplacement de l'inhibiteur de l'ECA par le sacubitril/valsartan n'a pas entraîné d'aggravation de la fonction rénale ou du taux de potassium sérique et la dose cible a été atteinte avec succès.
- Les lignes directrices de pratique clinique actuelle de la Société canadienne de cardiologie (SCC) sur le traitement de l'ICFEm recommandent un traitement par un inhibiteur de l'ECA, un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) et un bêta-bloquant²¹. Les toutes dernières lignes directrices recommandent également de remplacer l'inhibiteur de l'ECA par le sacubitril/valsartan lorsque cela est possible⁵⁻⁷. Dans l'étude PARADIGM-HF, il a été constaté que le sacubitril/valsartan offrait un bénéfice relatif par rapport à l'inhibition de l'ECA, indépendamment de l'utilisation initiale ou non d'un ARM^{6,22}. Les études randomisées n'ont pas permis de déterminer quel médicament doit être amorcé initialement. Le

document d'accompagnement sur l'IC de la SCC (*Compagnon IC*) publié en 2015 indique que l'ordre d'introduction des médicaments pour l'IC doit être individualisé selon les caractéristiques du patient²³. Dans notre cas, le patient avait des antécédents de taux normal élevé de potassium et de multiples facteurs de risque d'hyperkaliémie avec l'ajout de la spironolactone. L'équipe a donc choisi de passer au sacubitril/valsartan avec l'intention de réadministrer l'ARM à l'avenir et des résultats favorables ont été obtenus.

Cas 3

Un homme de 59 ans suivi à la clinique d'IC a été évalué lors d'une visite habituelle. Il présentait des symptômes de la classe I-II de la NYHA. Il avait également des antécédents de diabète et d'infarctus du myocarde et avait subi antérieurement l'implantation de stents coronariens. Il prenait du ramipril 5 mg une fois par jour, du furosémide 40 mg une fois par jour ainsi que deux hypoglycémifiants oraux. Son TFGe était de 40 mL/min/1,73 m² et son taux de NT-proBNP était de 2580 pg/mL. Sa FEVG mesurée par ventriculographie radioisotopique était de 48 %. Il avait entendu parler du sacubitril/valsartan et se demandait si ce médicament pouvait lui convenir. Le sacubitril/valsartan n'a pas été prescrit à ce patient.

Dans ce dernier cas, le point suivant vaut la peine d'être mentionné : ce patient était atteint d'IC avec une fraction d'éjection moyenne (ICFEm)²⁴. Bien que sa fonction systolique soit altérée, le fait que sa

FEVG soit supérieure à 40 % indique qu'il aurait été exclu de l'étude PARADIGM-HF et ainsi le bénéfice du sacubitril/valsartan n'était pas évident. À noter que chez les patients atteints d'IC et présentant une FEVG réduite qui ont été recrutés dans l'étude PARADIGM-HF, la FEVG était un prédicteur important et indépendant de tous les paramètres d'évaluation. Il est important de noter que le sacubitril/valsartan a été efficace pour réduire les décès d'origine CV et les hospitalisations pour IC dans tout le spectre des valeurs de la FEVG²⁵. Le rôle du sacubitril/valsartan dans la prise en charge de l'IC avec fraction d'éjection préservée (ICFep) fait actuellement l'objet d'une évaluation dans l'étude PARAGON-HF (*Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction*)²⁶.

Points clés sur l'utilisation optimale du sacubitril/valsartan

À titre de guide d'utilisation du sacubitril/valsartan, les médecins doivent connaître les informations suivantes :

- La dose initiale du sacubitril/valsartan est de 49/51 mg deux fois par jour, à moins que le patient ait reçu des doses d'IECA ou d'ARA inférieures à celles recommandées dans les lignes directrices avant que le traitement par le sacubitril/valsartan soit initié ou présente des facteurs de risque d'hypotension (incluant les patients âgés ≥ 75 ans et ceux ayant une faible TA systolique); chez ces derniers, le traitement peut être initié à une dose de 24/26 mg deux fois par jour
- La dose cible est de 97 mg/103 mg deux fois par jour
- Après 2 à 4 semaines, augmenter la dose avec l'objectif final d'atteindre la dose cible
- Surveiller la TA systolique, la fonction rénale et le taux de potassium, comme pour le traitement par un inhibiteur de l'ECA ou par un ARA
- Si nécessaire, envisager un intervalle entre l'administration du sacubitril/valsartan et d'autres traitements vasoactifs
- Réévaluer les doses de diurétiques basés sur le statut volémique

D'autres points révélés durant l'étude clinique du sacubitril/valsartan chez des patients atteints d'ICFep doivent être soulignés. Tout d'abord, l'impact positif du sacubitril/valsartan par rapport à l'énalapril sur les paramètres cliniques est évident peu après la randomisation²³. Cela semble indiquer qu'il est assez urgent de remplacer les inhibiteurs de l'ECA par le sacubitril/valsartan chez les patients appropriés. De

fait, dans le deuxième cas, il était donc approprié de passer au sacubitril/valsartan avant de prescrire un ARM. Deuxièmement, l'étude PARADIGM-HF a révélé que le sacubitril/valsartan était aussi efficace que l'énalapril, quel que soit le risque perçu pour les patients²⁷. Troisièmement, l'âge des patients ne semble pas avoir un impact sur l'effet bénéfique du sacubitril/valsartan sur les paramètres cliniques. Les patients âgés bénéficient autant du traitement que les patients plus jeunes²⁸.

Conclusion

Le sacubitril/valsartan, premier agent de sa classe (ARNi), représente un nouveau traitement prometteur pour les patients atteints d'IC, comme le démontrent les données probantes d'études cliniques. L'inhibition des récepteurs de l'angiotensine/de la néprilysine demeure un nouveau concept pour les médecins praticiens. Une attention particulière aux détails, notamment ceux décrits dans ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, permettra d'optimiser le statut clinique et la qualité de vie des patients tout en limitant les complications potentielles.

Le Dr Howlett est professeur de clinique, Départements de sciences cardiaques et de médecine, Libin Cardiovascular Institute of Alberta et Université de Calgary, Calgary, Alberta. La Dr^e Ducharme est directrice de la Clinique d'insuffisance cardiaque, Institut de cardiologie de Montréal et professeur de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec. Le Dr Moe est directeur du Programme d'insuffisance cardiaque, Hôpital St Michael et professeur, Département de médecine, Université de Toronto, Toronto, Ontario.

Références

1. Blais C, Dai S, Waters C, et coll. Assessing the burden of hospitalized and community-care heart failure in Canada. *Can J Cardiol.* 2014;30(3):352-358 and Statistics Canada, Population by sex and age group, 2013, accessed at: <http://www.statcan.gc.ca/tables-tableaux/sum-som/101/cst01/demo10a-eng.htm>
2. Brophy JM. Epidemiology of congestive heart failure: Canadian data from 1970 to 1989. *Can J Cardiol* 1992;8:495-498.
3. Canadian Institute for Health Information (CIHI), A Snapshot of Health in Canada as Demonstrated by Top 10 Lists, 2011, p. 10. Available at: https://secure.cihi.ca/free_products/Top10Report-EN-Web.pdf. Accessed on November 11, 2016.
4. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol.* 2014; 171:368-376.
5. Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today.* 2012;9:e131-e139.
6. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et coll; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.
7. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et coll; PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015; 131:54-61.

8. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et coll; PARADIGM-HF Committees and Investigators. A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcomes in heart failure. *Eur Heart J*. 2015;36:434-439.
9. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et coll; PARADIGM-HF Committees and Investigators. Baseline characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail*. 2014;16:817-825.
10. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et coll; PARADIGM-HF Committees and Investigators. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1062-1073.
11. Lewis EF, Claggett B, McMurray JJ, et coll. Sacubitril/valsartan associated with lower declines in health-related quality of life compared with enalapril in patients with heart failure hospitalization. *J Card Fail*. 2016;22(8 Suppl):S24.
12. Lewis EF, Claggett B, McMurray JJ, et coll. Association between Baseline, and Changes in, Health-Related Quality of Life and Death and HF Hospitalization in PARADIGM-HF. *J Card Fail*. 2016;22(8 Suppl):S92.
13. Gaziano TA, Fonarow GC, Claggett B, et coll. Cost-effectiveness analysis of sacubitril/valsartan vs enalapril in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2016;1:666-672.
14. King JB, Shah RU, Bress AP, Nelson RE, Bellows BK. Cost-effectiveness of sacubitril-valsartan combination therapy compared with enalapril for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4:392-402.
15. Moe GW, Ezekowitz JA, O'Meara E, et coll; Canadian Cardiovascular Society. The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: anemia, biomarkers, and recent therapeutic trial implications. *Can J Cardiol*. 2015;31:3-16.
16. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et coll. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2016;134:e282-e293.
17. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et coll; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
18. Jordan J, Stinkens R, Jax T, et coll. Improved insulin sensitivity with angiotensin receptor neprilysin inhibition in individuals with obesity and hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2016 Aug 20 [Epub ahead of print].
19. Standeven KF, Hess K, Carter AM, et coll. Neprilysin, obesity and the metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35:1031-1040.
20. van der Zijl NJ, Moors CC, Goossens GH, Hermans MM, Blaak EE, Diamant M. Valsartan improves [beta]-cell function and insulin sensitivity in subjects with impaired glucose metabolism: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2011;34:845-851.
21. McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, et coll. The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure. *Can J Cardiol*. 2013;29:168-181.
22. Okumura N, Jhund PS, Gong J, et coll; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Effects of sacubitril/valsartan in the PARADIGM-HF trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) according to background therapy. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e003212.
23. Howlett JG, Chan M, Ezekowitz JA, et coll; Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Guidelines Panels. The Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Companion: bridging guidelines to your practice. *Can J Cardiol*. 2016;32:296-310.
24. Lam CSP, Teng TH. Understanding heart failure with mid-range ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4:473-476.
25. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, et coll. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure with reduced ejection fraction: the Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9(3):e002744.
26. Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction (PARAGON-HF). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01920711>.
27. Simpson J, Jhund PS, Silva Cardoso J, et coll; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Comparing LCZ696 with enalapril according to baseline risk using the MAGGIC and EMPHASIS-HF risk scores: an analysis of mortality and morbidity in PARADIGM-HF. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2059-2071.
28. Jhund PS, Fu M, Bayram E, et coll; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2015;36:2576-2584.

Le D^r Howlett est consultant pour AstraZeneca, Bayer, Novartis, Servier, Medtronic, St. Jude Medical, Otsuka, Pfizer, BMS et Merck, et conférencier pour AstraZeneca, Bayer, Novartis, Servier, Medtronic, St. Jude Medical, BMS et Merck. Il a reçu des subventions de recherche d'AstraZeneca, Bayer, Novartis, Servier, Medtronic et Otsuka. La D^{re} Ducharme est membre du bureau des conférenciers pour Abbott Vascular, Novartis, Pfizer, Roche, Servier et St. Jude Medical, et a reçu des subventions de recherche et a été membre des comités de direction pour Edwards Medical, Novartis, St. Jude Medical et Sorin. L'établissement du D^r Moe a reçu des fonds de recherche pour mener à bien l'étude PARADIGM-HF et le D^r Moe est membre du Conseil consultatif au sein de Novartis.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par la D^{re} Anique Ducharme, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation sans restrictions de Novartis Pharmaceuticals Canada

© 2017 Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. TM *Cardiologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Cardiologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.