



Insuffisance cardiaque chez les sujets âgés de plus de 80 ans

Emmanuelle Berthelot¹, Charlotte Nouhaud², Carmelo Lafuente-Lafuente³, Patrick Assayag¹, Luc Hittinger^{4,5}

Disponible sur internet le :
22 février 2019

1. AP-HP, hôpital Bicêtre, service de cardiologie, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France
2. AP-HP, hôpital Louis-Mourier, service de gériatrie, 92700 Colombes, France
3. AP-HP, Sorbonne université, hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière-Charles-Foix, faculté de médecine, service de gériatrie à orientation cardiologique et neurologique, 94205 Ivry-sur-Seine, France
4. AP-HP, hôpital Henri-Mondor, service de cardiologie, 94000 Créteil, France
5. Paris-Est-Créteil University (UPEC), IMRB Inserm U955, 94000 Créteil, France

Correspondance :

Emmanuelle Berthelot, AP-HP, hôpital Bicêtre, pôle thorax, service de cardiologie, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France.
emmanuelle.berthelot@aphp.fr

■ Points essentiels

L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome clinique associant des signes cliniques parfois atypiques chez le sujet de plus de 80 ans, une augmentation des peptides natriurétiques et des anomalies de la structure cardiaque qui résulte du vieillissement cardiaque dans beaucoup de cas.

Au-delà de 80 ans, les comorbidités doivent être prises en compte.

Les symptômes les plus communs sont regroupés selon l'acronyme « EPOF » (essoufflement, prise de poids, œdème, fatigue).

L'incidence et la prévalence de l'IC augmentent de façon notable avec l'âge et fait de l'IC le motif d'hospitalisation le plus commun chez les personnes âgées de plus de 80 ans, et un poste de dépense de santé publique important.

La prise en charge de l'IC, nécessairement pluridisciplinaire, avec une évaluation gériatrique, s'est améliorée avec le temps du fait de traitements ciblés efficaces, mais la mortalité, l'hospitalisation et les taux de réhospitalisation restent élevés.

L'éducation thérapeutique et le suivi des patients pour l'optimisation des traitements sont nécessaires.

■ Key points

Heart failure in patients over 80 years old

Heart failure (HF) is a clinical syndrome that associates clinical signs in people over 80 years of age, an increase in natriuretic peptides and abnormal cardiac structures that result from cardiac aging in many cases.

The most common symptoms are grouped according to the acronym "EPOF" (shortness of breath, weight gain, edema, fatigue).

Over the age of 80, comorbidities must be taken into account.

The incidence and prevalence of HF significantly increases with age and makes HF the most common reason for hospitalization for people over 80, and an important health expense.

The management of HF, necessarily multidisciplinary with a geriatric evaluation, has improved over time due to effective targeted treatment, but mortality, hospitalization and readmission rates remain high.

Therapeutic education and patient follow-up for treatment optimization are needed.

Épidémiologie chez la personne âgée : une pathologie grave et fréquente

L'insuffisance cardiaque (IC) est une épidémie mondiale dont la prévalence est estimée à 40 millions d'individus dans le monde entier, ce qui représente 1 à 2 % de la population adulte dans les pays développés [1,2]. Cette prévalence s'élève à plus de 10 % chez les patients de plus de 70 ans dans les pays occidentaux [3,4]. Grâce aux progrès thérapeutiques, l'âge moyen d'apparition de l'IC a reculé et notamment avec l'amélioration de la prise en charge de la cardiopathie ischémique [2].

L'IC représente la première cause d'hospitalisation chez les plus de 65 ans [5]. En France le nombre d'hospitalisations pour IC s'élevait à 217 490 en 2010 [6]. Aux États-Unis, 75 % des hospitalisations pour IC surviennent chez les plus de 65 ans avec un âge médian à 75 ans [7]. Aux États-Unis le coût est évalué à 30 milliards de dollars annuellement [8]. En France, l'âge moyen des patients hospitalisés pour IC aiguë selon le registre OFICA est de 79 ans avec une durée moyenne de séjour de 13 jours (8-20 j) [9].

Le pronostic de l'IC est sévère chez le sujet âgé. Après un premier épisode d'hospitalisation pour IC aiguë, 40 % des patients sont à risque d'être réhospitalisés à 1 an avec une mortalité de 41 % à 3 ans et un taux de mortalité de 19 décès par patient année [10,11]. Indépendamment du type d'IC, les patients de plus de 70 ans ont un taux de mortalité annuelle supérieur à ceux de moins de 70 ans (22 % versus 13,7 %). Environ 30 000 décès par an sont dus à l'IC dont 90 % concernent des patients de plus de 75 ans [12,13].

Le facteur prédictif de mauvais pronostic associé avec la mortalité à un an chez les patients hospitalisé pour IC est en premier lieu l'âge associé à une augmentation de 2,8 % des décès à chaque année d'âge [14]. Les autres facteurs indépendamment de l'âge sont les antécédents d'infarctus, le taux élevé de créatinine et le taux de sodium bas [15,16].

Chez la personne âgée, la forme la plus fréquente d'IC est celle où la fraction d'éjection est normale et dans laquelle il existe une anomalie du remplissage (ICFEP) [17]. La qualité de vie, les antécédents de cardiopathie ischémique et de pathologies respiratoires chroniques, la fréquence cardiaque et la présence

d'une insuffisance rénale sont des facteurs de mauvais pronostic de l'ICFEP indépendamment de l'âge [16-19]. Chez les patients de 80 ans et plus, ce sont les femmes qui sont les plus touchées avec environ 13,5 % contre 10,6 % d'hommes [20]. La prévalence des comorbidités associées à l'IC du sujet âgé est élevée. Les pathologies associées favorisent l'ICFEP, l'aggravent et rendent plus compliquée sa prise en charge (insuffisance rénale, ACFA, HTA) [21].

Physiopathologie du vieillissement cardiaque

L'IC résulte d'anomalies structurelles et fonctionnelles cardiaques qui diminuent le fonctionnement normal du cœur, lié à un défaut de remplissage ou d'éjection du sang avec pour conséquence l'apparition de symptômes cliniques dont les principaux sont la dyspnée et les œdèmes des membres inférieurs (congestion) [1].

La physiopathologie de l'IC chez la personne âgée est complexe car au-delà des modifications cardiovasculaires liées au vieillissement naturel, il existe de nombreux facteurs liés aux comorbidités.

Le vieillissement cardiaque peut contribuer indépendamment à la détérioration de la fonction diastolique [22].

D'une part, le vieillissement artériel (rigidité) et la fréquence de l'hypertension artérielle chez les sujets âgés (notamment l'HTA systolique associée au vieillissement artériel) s'accompagnent d'une hypertrophie myocytaire [23]. Au niveau vasculaire, l'augmentation des dépôts de tissu conjonctif dans la média et l'adventice des artères diminue l'élasticité vasculaire et augmente l'impédance à l'éjection du ventricule gauche [24,25]. Ces changements conduisent à une progressive augmentation de la pression artérielle systolique qui à son tour contribue au développement de l'hypertrophie ventriculaire gauche et à l'altération de la fonction diastolique. Ces modifications conduisent à une augmentation des pressions de remplissage ventriculaire gauche ainsi qu'à une augmentation de la taille de l'oreillette gauche prédisposant les patients âgés à la fibrillation atriale [26].

D'autre part, le vieillissement s'accompagne d'une fibrose myocardique [27,28]. Avec l'âge, il existe une augmentation du contenu intracardiaque et interstitiel en collagène. De plus, le collagène subit au cours du vieillissement une glycation non enzymatique et la formation de ponts entre les fibres qui le rendent davantage rigide. S'y associent des altérations des protéines membranaires et des flux calciques intracellulaires. Hypertrophie et fibrose myocardique induisent des anomalies significatives de la compliance et de la relaxation diastolique du ventricule gauche chez l'animal comme chez l'homme [29-31], responsables d'une élévation des pressions de remplissage VG. Ceci favorise l'insuffisance cardiaque en cas de remplissage excessif, ou de facteur associé (poussée hypertensive...). Chez l'homme, la rigidité ventriculaire gauche augmente avec le vieillissement normal, malgré un bon contrôle de la pression artérielle et la réduction de la masse [32]. À ces phénomènes, et s'ajoutant à la fibrose, une infiltration de la paroi cardiaque par la substance amyloïde aboutissant à une augmentation progressive de son épaisseur et de sa rigidité [26].

Les désordres neurohormonaux participent également au vieillissement cardiaque. Le vieillissement mène à la désensibilisation β -adrénergique [33]. Bien que cela puisse n'avoir aucun effet sur la fréquence cardiaque, la contractilité, ou le débit cardiaque au repos, ce phénomène peut estomper la capacité d'améliorer le débit cardiaque en réponse à l'exercice. Les perturbations du système rénine-angiotensine-aldostérone conduisent à accroître la pression artérielle, favoriser l'accumulation du collagène au niveau cardiaque et vasculaire et altérer la régulation du sel et de l'eau au niveau rénal [22]. La dégénérescence du nœud sinusal et du système de conduction atrial mène à un déclin progressif de la fonction du nœud sinusal et à l'augmentation des arythmies atriales. L'altération de la vasodilatation endothéliale au niveau coronaire favorise l'ischémie myocardique notamment lors d'épisodes de stress même en l'absence de lésion coronaire. L'ensemble de ces anomalies s'associent les unes aux autres pour altérer l'adaptation du débit cardiaque. S'ajoutent au vieillissement cardiaque des comorbidités sous la forme de pathologies chroniques ou d'épisodes intercurrents aigus. Parmi ces comorbidités, on retrouve le diabète (environ 30 % des patients), l'insuffisance rénale (entre 20 à 30 % des patients), la BPCO (entre 10 à 20 % des patients) et les troubles neuro-cognitifs (36 %), la dépression (17 %) [34]. Ces comorbidités qui altèrent le bon fonctionnement du cœur, du fait d'anomalies de la régulation du sel et de l'eau par le rein, de la diminution des apports en oxygène par le poumon, ou des anomalies de la réponse aux stress du fait des anomalies neurohormonales sont des facteurs précipitants le développement ou les décompensations de l'IC observés notamment dans l'excès d'apports en sel, les épisodes de surinfections bronchiques ou les stress familiaux [35]. Ceux-ci peuvent modifier la présentation clinique de l'IC en présentant au premier plan des symptômes pulmonaires ou neuropsychiques.

La personne âgée va ainsi développer plus fréquemment une IC de type « fraction d'éjection préservée » de par les modifications liées au vieillissement tissulaire et aux comorbidités multiples [36,37]. Dans ce cas, le ventricule gauche ne se dilate pas, il existe une altération de la fonction diastolique sans altération de la fonction systolique. Les mécanismes impliqués sont un ralentissement de la relaxation ventriculaire, une altération de la compliance ventriculaire diastolique et une perte de la systole auriculaire [38]. La fréquence élevée de l'ICFEP dans la population gériatrique, ainsi que ses implications systémiques et multi-organiques ont conduit à la reconnaissance de l'ICFEP comme un véritable syndrome gériatrique [38]. Récemment, il a été montré sur une série de cas autopsique que 5 % des cas d'ICFEP étaient liés à une amylose cardiaque à transthyrétique [39]. Cela laisse supposer plusieurs mécanismes à l'ICFEP.

Parmi les étiologies de l'IC chez la personne âgée, la cardiopathie ischémique reste la première cause d'IC [40,41]. Elle est suivie par l'hypertension artérielle puis par les cardiomyopathies non ischémiques et valvulaires [42].

Un diagnostic pas toujours évident

La reconnaissance précoce de l'IC chez la personne âgée est d'une importance cruciale car elle permet de mettre en route un traitement spécifique à cette pathologie et ainsi d'en réduire la morbi-mortalité. Selon les dernières recommandations européennes le diagnostic de l'IC est fondé sur trois éléments : la présence de symptômes cliniques typiques associés à une élévation des peptides natriurétiques et l'évidence d'une anomalie structurelle ou fonctionnelle du cœur au repos à l'échocardiographie qui conduit à une baisse du débit cardiaque et/ou à une élévation des pressions de remplissage au repos ou à l'effort [1]. En pratique quotidienne, un problème essentiel est le retard diagnostique des patients âgés en IC puisque les symptômes sont moins présents tant par leur nombre que leur intensité mais aussi atypiques [43].

Récemment, dans le cadre de la prévention de l'insuffisance cardiaque, le groupe de travail sur l'insuffisance cardiaque de la Société française de cardiologie a développé une communication autour de ces quatre symptômes EPOF afin de faciliter la reconnaissance de l'insuffisance cardiaque par les médecins (Essoufflement, Prise de poids, Œdèmes, Fatigue).

Dans la majorité des cas chez le patient âgé, l'absence de *wheezing*, un index de masse corporelle faible et la perte d'appétit peuvent être des symptômes d'alerte d'IC [44]. La dyspnée n'est pas toujours au premier plan notamment lorsque la perte d'autonomie est associée à la sédentarité. Les œdèmes ne se situent pas toujours aux membres inférieurs mais aux lombes. Le poids est alors le meilleur marqueur d'œdème. L'asthénie est peu exprimée. Le diagnostic peut être aussi évoqué devant des signes généraux non spécifiques de l'IC mais spécifiques du sujet âgé tels qu'une confusion, une désorientation temporospatiale, des chutes ou une perte d'autonomie

[44,45]. L'imbrication en cascade des insuffisances d'organes doit également être éclaircie par le gériatre.

Les peptides natriurétiques (BNP ou NTproBNP), produits par les oreillettes et les ventricules en cas d'augmentation des pressions de remplissage pour accroître la diurèse sont de bons marqueurs biologiques de l'IC chez les patients de moins de 65 ans [46]. Chez les patients plus âgés, ils sont souvent plus élevés du fait de l'âge et du sexe féminin, mais aussi parfois du fait des comorbidités (cardiopathie ischémique, fibrillation atriale, insuffisance rénale chronique, maladies respiratoires chroniques) et de ce fait sont parfois difficiles d'interprétation [47]. La présence de symptômes combinés au dosage du peptide natriurétique permet avec une assez grande fiabilité d'identifier la présence ou l'absence d'IC chez la majeure partie des patients [48,49]. La sensibilité pour le diagnostic d'IC est de 90 % pour un seuil de BNP de 100 ng/litre. Une spécificité de 90 % est atteinte pour des taux de BNP supérieur à 800 ng/mL au lieu de 400 ng/mL proposé dans les études chez le patient d'âge moyen [50]. Dans l'étude BED (patients âgés de plus de 80 ans) bien que le taux de BNP était plus élevé chez les patients avec une dyspnée d'origine cardiaque, le BNP n'était pas statistiquement plus efficace pour discriminer une dyspnée d'origine cardiaque versus respiratoire [51]. Chez les sujets âgés, le BNP par rapport au NTproBNP a montré les meilleures performances diagnostiques (AUC = 0,98 [0,97-1,00]) et la galectin-3 a montré la meilleure performance pronostiques (AUC = 0,74 [0,62-0,87]) chez des sujets âgés de plus de 75 ans hospitalisés en France [52]. Les meilleurs seuils de positivités diagnostiques de l'œdème aigu pulmonaire cardiogénique étaient de 250 pg/mL pour le BNP et 1500 pg/mL pour le NTproBNP chez des patients de plus de 65 ans [53]. Dans l'ICFEP, les taux de peptides natriurétiques sont plus bas que dans l'IC avec FE réduite. Il est notable que les taux de peptides natriurétiques sont inversement corrélés au BMI, sachant que l'obésité est une comorbidité fréquente dans l'ICFEP [54].

Le diagnostic d'insuffisance cardiaque évoqué, l'échographie cardiaque trans-thoracique (ETT) doit être réalisée au plus tôt afin de confirmer le diagnostic par l'évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (basse si FEVG < 40 %, préservée si FEVG > 50 %, modérément altérée si FEVG entre 40 et 50 %) mais aussi pour en préciser l'étiologie (ischémique, non ischémique, hypertrophique, valvulaire). L'ETT permet aussi une évaluation des pressions de remplissage et de la volémie. Dans l'ICFEP, une augmentation de l'épaisseur des parois du ventricule gauche, une dilatation de l'oreillette, une élévation du rapport E sur E', et de la vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide sont associées à un mauvais pronostic [34,55].

Dans l'étude ARIC menée sur 6118 participants dans une communauté de patients âgés de 67 à 91 ans, 50 % des patients avaient des anomalies structurelles symptomatiques ou non. Dans deux tiers des cas, la fraction d'éjection était normale mais la présence d'une dysfonction diastolique et des anomalies du

strain longitudinal (déformation du myocarde) pouvaient donner une valeur diagnostic et pronostic meilleure pour identifier les patients à risque d'hospitalisation et de décès [34]. À l'inverse, l'accès limité à l'ETT comme c'est le cas dans les services gériatriques rend le diagnostic plus difficile.

Enfin, l'IC peut s'intégrer dans le cadre d'une valvulopathie sévère. Les progrès thérapeutiques permettent aujourd'hui une prise en charge non invasive ou peu invasive de certaines valvulopathies. Pour prendre l'exemple du rétrécissement aortique, le *transcatheter aortic valve implantation* (TAVI) est maintenant devenu le traitement de référence chez les patients âgés fragiles avec un RAC serré [56]. Il est indispensable d'intégrer une évaluation gérontologique incluant des éléments médicaux et psychosociaux dans la prise en charge de l'insuffisant cardiaque âgé en particulier lorsqu'on envisage la mise en place d'une prothèse par voie percutanée.

Prise en charge : considérer le patient dans sa globalité

Les patients de plus de 80 ans sont habituellement exclus des essais randomisés contrôlés mais les registres nous indiquent une prise en charge sous optimale chez ces patients [57]. Les objectifs de la prise en charge sont de soulager les symptômes, améliorer la qualité de vie et la capacité fonctionnelle, de diminuer les hospitalisations et d'améliorer la survie (*encadré 1*). La première évaluation vise à diagnostiquer et évaluer la sévérité de la maladie et rechercher d'éventuels facteurs déclenchant ou causes réversibles.

Approche non pharmacologique

Les mesures générales reposent sur l'éducation thérapeutique du patient à ses symptômes (EPOF) avec explication de la nécessité de se peser régulièrement pour dépister rapidement la récurrence de congestion, et l'importance de l'observance médicamenteuse. C'est un point essentiel, qui peut demander l'implication des aidants et de la famille. L'insuffisance cardiaque est cause de nombreuses hospitalisations et ré hospitalisations, qui dégrade la qualité de vie et engendre une perte d'autonomie. L'activité physique doit être maintenue autant que possible. Plusieurs essais randomisés ont été réalisés chez le patient âgé atteints d'une ICPEF et démontrent une très nette amélioration des symptômes et de la qualité de vie.

Le régime hyposodé avec un apport de 4 à 6 grammes de sel est recommandé. Le régime strict chez les sujets âgés de plus de 80 ans engendre un risque de dénutrition et les bénéfices sont non prouvés [58]. Un régime hypocalorique doit être proposé aux patients obèses avec des effets positifs sur la qualité de vie et l'activité physique [59].

L'organisation du parcours de soin du patient atteint d'IC est un enjeu majeur pour le patient âgé, afin de diminuer les hospitalisations. Ce parcours a fait l'objet d'un rapport publié par la HAS en 2014 qui met l'accent sur le rôle des professionnels et la

ENCADRÉ 1

Principes généraux de prise en charge des patients âgés avec une insuffisance cardiaque

- Réduire les symptômes, diminuer la progression de la maladie, prévenir les hospitalisations et améliorer la survie.
- Incorporer la balance bénéfique/risque et privilégier la qualité de vie.
- Rechercher les comorbidités comme l'anémie, la BPCO, le diabète, l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale chronique.
- Dépister le syndrome gériatrique : déclin cognitif, dépression, anxiété, risque de chute, incontinence urinaire et capacité fonctionnelle.
- Envisager une consultation de conciliation médicamenteuse entre les phases de transition domicile-hôpital et Hôpital-Domicile et la transition vers la prise en charge en soins de longs séjours.

coordination des acteurs (médecins, infirmiers, autres) [60]. Il est important de planifier au mieux la sortie, et de suivre attentivement les patients, surtout dans les premières semaines qui suivent l'hospitalisation pour éviter les réhospitalisations. Des consultations de titration spécifiques rapprochées couplées à des séances d'éducation thérapeutique doivent être envisagées quand cela est possible. Elles ont pour objectif de réaliser une éducation thérapeutique, optimiser les doses de diurétique et des autres traitements. En France, le programme PRADO vise à évaluer l'intérêt après la sortie d'hospitalisation pour IC à l'aide du passage d'un infirmier à domicile régulièrement, associé à un carnet de suivi et à une consultation chez le médecin généraliste à 1 semaine et chez le cardiologue à 1 mois. Les patients de plus de 80 ans les plus dynamiques, les mieux insérés socialement et avec peu de comorbidités peuvent bénéficier de ce type de programme. Des programmes reposant sur de la télémédecine sont en cours d'évaluation.

Traitements pharmacologiques

Le traitement de l'IC à fraction d'éjection basse de la personne âgée est basé sur les recommandations, c'est-à-dire en première ligne l'utilisation de bêtabloquants et d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone plus ou moins associé à des diurétiques [1]. Le *tableau 1* résume les résultats des principales études.

Dans l'étude Seniors, les patients avaient en moyenne 75 ans, et l'utilisation du bêtabloquant, le nébivolol, permettait une diminution des événements type mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation sur un suivi de plus de 2 ans [61]. Dans une sous-analyse de l'étude Seniors, le traitement par nébivolol réduisait l'incidence des syndromes coronaires aigus chez les patients qui avaient une cardiopathie ischémique [62]. Dans l'étude CHARM comparant le traitement par un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2, le candesartan a montré une diminution

du risque de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC notamment chez le sujet âgé. Le bénéfice absolu était supérieur chez les patients en IC plus âgés [63]. Les résultats d'une méta-analyse montrent que les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes améliorent les résultats cliniques dans certaines cohortes de patients âgés atteints d'IC à FE réduite sous réserve de la tolérance clinique et biologique (dyskaliémies et insuffisances rénales) [64]. Dans une sous étude selon l'âge de PARADIGM, l'effet bénéfique du LCZ696, un inhibiteur de l'angiotensine 2 associé à un vasodilatateur (sacubitril) ayant un effet diurétique en comparaison de l'énalapril sur la morbi-mortalité était retrouvé en particulier dans le sous-groupe de patients de plus de 80 ans [65]. Il n'y a pas eu d'étude spécifiquement dédiée à la personne de plus de 80 ans sur la resynchronisation cardiaque (CRT).

Les études dans l'ICFEP montrent l'inefficacité des thérapeutiques habituelles quel que soit l'âge. Les traitements indiqués visent la prise en charge de l'hypertension artérielle, de la fibrillation auriculaire et de l'ensemble des comorbidités. Seule l'étude CHARM-preserved a montré un bénéfice à l'utilisation des inhibiteurs de l'angiotensine 2 dans l'ICFEP. Dans l'étude Aldo-DHF, et dans une sous-analyse de TOPCAT, la spironolactone pourrait avoir son utilité dans la prise en charge des ICFEP [66]. Les traitements visant le ralentissement de la fréquence cardiaque et l'allongement de la diastole sont inefficaces, notamment les bêtabloquants, possiblement du fait d'une incompétence chronotrope et d'un effet négatif sur le débit cardiaque en lien avec la diminution de la fréquence cardiaque. Dans l'étude EDIFY dans l'IC à fraction d'éjection préservée, les patients étaient âgés de 72 ans en moyenne, et l'ivabradine, un agent bradycardisant inhibiteur des canaux if, n'a pas montré son intérêt pour améliorer le pronostic des patients [67].

Dans la pratique, les patients de plus de 75 ans avec IC sont souvent moins traités que les patients plus jeunes, du fait de leurs comorbidités, et des effets secondaires des traitements notamment liés à l'hypotension orthostatique. Dans le registre OFICA, les taux de prescription des traitements par IEC/AA2 ont augmenté entre l'admission et la sortie (de 63 % à 80 % des patients traités) mais seulement 50 % des patients reçoivent plus de 50 % de la dose. Pour les bêtabloquants, le taux de prescription passe de 40 à 70 % entre l'admission et la sortie, mais seuls 20 % des patients reçoivent plus de 50 % de la dose. Les minéralocorticoïdes n'étaient prescrits que dans 25 % des cas dans cette étude [68]. Pourtant, seuls les traitements de fond de l'insuffisance cardiaque (IEC, AA2, bêtabloquants, anti-aldostérone...) ont démontré une amélioration des symptômes et une diminution de la mortalité à long terme mais pas les diurétiques [69].

Il est souvent difficile de prédire l'espérance de vie dans les 6 mois chez une personne de plus de 80 ans. En conséquence, de nombreux patients très âgés ne bénéficient probablement pas des mesures de confort parce qu'elles ne sont pas

TABLEAU I
Principales études et résultats dans les traitements médicaux de l'IC

Étude	Médicament	Année	Type d'IC	Âge moyen		Signification
J-MELODIC [68]	Azotemide vs furosemide	2012	Tout	71 (11)	Diminution de la mortalité/hospitalisation	HR : 0,55, IC95 % : 0,32-0,95, $p = 0,03$ HR : 0,60, IC95 % : 0,56-0,99, $p = 0,05$
RALES [69]	Spironolactone	1999	Tout	65 (12)	Diminution de la mortalité/hospitalisation	RR : 0,70, IC95 % : 0,60-0,82, $p = 0,001$ RR : 0,65, IC95 % : 0,54-0,77, $p = 0,001$
EMPHASIS-HF [70]	Eplerenone	2011	Systolique	69 (8)	Diminution de la mortalité/hospitalisation	HR : 0,63, IC95 % : 0,54-0,74, $p = 0,001$
ALDO-DHF [71]	Diurétiques	2013	Diastolique	67 (8)	Amélioration du remodelage Diminution de la masse VG	$p = 0,001$ $p = 0,009$
TOPCAT [72]	Spironolactone	2015	Diastolique	68,6 (9,6)	Mortalité cardiovasculaire, arrêt cardiaque, hospitalisation pour IC	HR : 0,89 ; IC95 % : 0,77-1,04 ; $p = 0,14$
DIG STUDY [74]	Diurétiques	2008	Tout	71,5 (5,2)	Augmentation de la mortalité CV	HR : 1,50, IC95 % : 1,15-1,96, $p = 0,003$
SOLVD [75]	Enalapril	1991	Systolique	61	Réduction de la mortalité toutes causes	RR : 16 %, IC95 % : 5-26 %, $p = 0,004$
PEP-CHF [76]	Perindopril	2005	Tout	76 (5)	Réduction de la mortalité toutes causes Diminution des hospitalisations pour IC	HR : 0,92, IC95 % : 0,70-1,21, $p = 0,55$ HR : 0,63, IC95 % : 0,41-0,97, $p = 0,03$
ELITE II [77]	Losartan vs captopril	2000	Systolique	71,4 (6,7)	Réduction de la mortalité toute cause	HR : 1,13, IC95 % : 0,95-1,35, $p = 0,16$
VAL-HEFT [78]	Valsartan	2001	Systolique	62,4 (11,1)	Réduction de la mortalité toute cause	RR : 0,87, IC95 % : 0,77-0,97, $p = 0,009$
OPTIMAAL [79]	Losartan vs captopril	2002	Systolique	67,4 (9,8)	Réduction de la mortalité toute cause	RR : 1,13, IC95 % : 0,99-1,28, $p = 0,07$
CHARM-ALTERNATIVE [80]	Candesartan	2003	Systolique	66,3 (11)	Réduction de la mortalité toute cause et des hospitalisations pour IC	HR : 0,70, IC95 % : 0,60-0,81, $p = 0,0001$
VALIANT [81]	Valsartan vs captopril vs valsartan et captopril	2003	Systolique	65,0 (11,8)	Augmentation de la mortalité CV	HR : 0,98, IC97,5 % : 0,89-0,93, $p = 0,73$
CHARM-PRESERVED [82]	Candesartan	2003	Diastolique	67,2 (11,1)	Réduction de la mortalité toutes causes Diminution des hospitalisations pour IC	HR : 0,95, IC95 % : 0,76-1,18, $p = 0,635$ HR : 0,84, IC95 % : 0,70-1,0, $p = 0,047$
I-PRESERVE [83]	Irbesartan	2008	Diastolique	72 (7)	Réduction de la mortalité toutes causes Diminution des hospitalisations pour IC	HR : 1,00, IC95 % : 0,88-1,14, $p = 0,98$ HR : 0,95, IC95 % : 0,85-1,08, $p = 0,44$

TABLEAU I (Suite).

Étude	Médicament	Année	Type d'IC	Âge moyen		Signification
COPERNICUS [84]	Carvedilol	2001	Systolique	63,2 (11,4)	Réduction de la mortalité toutes causes	RR : 35 %, IC95 % : 19-48, $p = 0,001$
CIBIS II [85]	Bisoprolol	2001	Systolique	61 (10,5)	Réduction de la mortalité toutes causes et hospitalisation	HR : 0,68, IC95 % : 0,48-0,97, $p = 0,001$
MERIT-HF [74]	Metoprolol	1999	Systolique	63,9 (9,6)	Réduction de la mortalité toutes causes Diminution des morts subites	RR : 0,66, IC95 % : 0,53-0,81, $p = 0,001$ RR : 0,66, IC95 % : 0,53-0,81, $p = 0,001$
SENIORS [61]	Nebivolol	2005	Systolique et diastolique	76 (5)	Réduction de la mortalité toutes causes et hospitalisation	HR : 0,86, IC95 % : 0,74-0,99, $p = 0,04$
B-CONVINCED [86]	Poursuite ou arrêt des bêtabloquants pendant une hospitalisation pour IC	2009	Systolique	72 (12)	Durée d'hospitalisation, rehospitalisation, décès	Semblable dans les 2 groupes $p = 0,02$
DIG Study [87]	Digoxin	1997	Systolique	63,4 (11)	Réduction de la mortalité Diminution des hospitalisations	RR : 0,99, IC95 % : 0,99-1,07, $p = 0,80$ RR : 0,72, IC95 % : 0,66-0,79, $p = 0,001$
DIG Study [88]	Digoxin	2006	Diastolique	63,4 (11)	Réduction de la mortalité toutes causes et hospitalisation	HR : 0,82, IC95 % : 0,63-1,07, $p = 0,136$
SHIFT Study [89]	Ivabradine	2010	Systolique	60,7 (11,2)	Réduction de la mortalité par IC	HR : 0,74, IC95 % : 0,58-0,94, $p = 0,014$
EDIFY [67]	Ivabradine	2017	Diastolique	72 (9)	Test de marche 6 minutes, E/e', NTproBNP	HR : 1,4 ; IC95 % : 0,3-2,5, $p = 0,135$
PARADIGM [65]	Inhibiteur de la neprilysine/valsartan	2014	Systolique	63,8 (11,2)	Réduction de la mortalité et hospitalisation pour IC	HR : 0,80 ; IC95 % : 0,73-0,87, $p < 0,001$

IC : intervalle de confiance ; IC : insuffisance cardiaque.

ENCADRÉ 2

Critères de considération clinique dans la prise en charge pharmacologique du traitement de l'insuffisance cardiaque du patient âgé

1. Symptômes (classe NYHA)
2. Fonction rénale
3. Comorbidité (BPCO, anémie)
4. Durée de vie
5. Temps nécessaire pour atteindre les effets escomptés
6. Préférences du patient
7. Fréquence cardiaque et pression artérielle (concentration augmenter ou diminuer et effets secondaires potentiels)

correctement identifiées. Les patients avec des signes congestifs peuvent être temporairement améliorés avec les diurétiques de l'anse, mais peuvent à nouveau se dégrader rapidement. Il est utile d'avoir une discussion concertée entre cardiologues et gériatres pour discuter de l'ajustement des traitements, du niveau d'hydratation et du régime alimentaire. En phase d'insuffisance cardiaque terminale, il est utile d'adjoindre au cardiologue et au gériatre l'équipe de soins palliatifs afin d'accompagner au mieux le patient dans ces derniers instants. L'encadré 2 résume les critères cliniques à considérer dans la

prise en charge pharmacologique du traitement de l'insuffisance cardiaque du patient âgé.

Conclusion

L'IC est une maladie fréquente chez les personnes âgées de plus de 80 ans.

Son diagnostic est plus difficile que chez le patient plus jeune, du fait des symptômes plus variés et atypiques. Les comorbidités associées complexifient le diagnostic et la prise en charge.

L'association des signes EPOF permet d'évoquer le diagnostic d'IC. Ces symptômes associés à une élévation franche des peptides natriurétiques doivent conduire à une échocardiographie qui permettra de confirmer ou d'infirmer le diagnostic et en préciser certaines caractéristiques.

Le traitement de l'IC à fraction d'éjection basse du sujet âgé reprend les grands principes des patients de moins de 75 ans, même si le niveau de preuve est moindre. Le traitement de l'ICFEP, reste comme chez le patient de moins de 75 ans peu codifiée même si la prise en charge d'une hypertension et d'une fibrillation auriculaire sont nécessaires.

Une prise en charge pluridisciplinaire, la coordination du parcours de soin et la surveillance régulière au domicile est indispensable. L'évaluation gériatrique standardisée de l'insuffisant cardiaque âgé permettra une prise en charge adaptée.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 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;37:2129-200.
- [2] Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808-17.
- [3] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:e38-60.
- [4] Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillière Y, et al. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: a national observational study. *Arch Cardiovasc* 2014;107:165-8.
- [5] Blecker S, Paul M, Taksler G, Ogedegbe G, Katz S. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1259-67.
- [6] Gabet A, Juillière Y, Lamarche-Vadel A, Vernay M, Olié V. National trends in rate of patients hospitalized for heart failure and heart failure mortality in France, 2000-2012. *Eur J Heart Fail* 2015;17:583-90.
- [7] Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA* 2011;306:1669-78.
- [8] Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013;6:606-19.
- [9] Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M, Seronde MF, de Groote P, Jondeau G, et al. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail* 2013;15:435-76.
- [10] Zannad F, Mebazaa A, Juillière Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, et al. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA study. *Eur J Heart Fail* 2006;8:697-705.
- [11] Carson PE, Anand IS, Win S, Rector T, Haass M, Lopez-Sendon J, et al. The hospitalization burden and post-hospitalization mortality risk in heart failure with preserved ejection fraction: results from the I-PRESERVE Trial (Irbesartan in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction). *JACC Heart Fail* 2015;3:429-41.
- [12] Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC). Interrogation des données sur les causes de décès de 1979 à 2009 [Disponible à : <http://www.cepdcvsesinetpinsermpfr>].
- [13] Hanon O. Heart failure, a disease of the elderly. *Presse Med* 2004;33:1079-82.
- [14] Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L, Lucci D, Gorini M, Leggio F, et al. Clinical features

- and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J* 2002;143:45-55.
- [15] Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010;12:1076-84.
- [16] Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:239-48.
- [17] Bursi F, Weston SA, Redfield MM. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006;296:2209-16.
- [18] Komajda M, Carson PE, Hetzel S, McKelvie R, McMurray J, Ptaszynska A, et al. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). *Circ Heart Fail* 2011;4:27-35.
- [19] Manzano L, Babalis D, Roughton M, Shibata M, Ankler S, Ghio S, et al. Predictors of clinical outcomes in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:528-36.
- [20] Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:217-23.
- [21] Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghide M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768-77.
- [22] Fleg JL, Strait J. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: a fertile milieu for future disease. *Heart Fail Rev* 2012;17:545-54.
- [23] Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res* 1991;68:1560-8.
- [24] Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139-46.
- [25] Semba RD, Sun K, Schwartz AV, et al. Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with arterial stiffness in older adults. *J Hypertens* 2015;33:797-803.
- [26] Shah AM, Shah SJ, Anand IS, Sweitzer NK, O'Meara E, Heitner JF, et al. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial. *Circ Heart Fail* 2014;7(1):104-15.
- [27] Besse S, Robert V, Assayag P, Delcayre C, Swynghedauw B. Non-synchronous changes in myocardial collagen mRNA and protein during aging. Effect of DOCA-salt hypertension. *Am J Physiol* 1994;267:H2237-44.
- [28] Assayag P, Charlemagne D, de Leiris J, Boucher F, Valère P-E, Lortet S, et al. Senescent heart compared with pressure overload-induced hypertrophy. *Hypertension* 1997;29:15-21.
- [29] Rozenberg S, Tavernier B, Riou B, Swynghedauw B, Page CL, Boucher F, et al. Severe impairment of ventricular compliance accounts for advanced age-associated hemodynamic dysfunction in rats. *Exp Gerontol* 2006;41:289-329.
- [30] Burgess ML, McCrea JC, Hedrick HL. Age-associated changes in cardiac matrix and integrins. *Mech Ageing Dev* 2001;122:1739-56.
- [31] Borlaug B, Redfield M, Melenovsky V, Kane G, Karon B, Jacobsen S, et al. Longitudinal changes in left ventricular stiffness: a community-based study. *Circ Heart Fail* 2013;6:944-52.
- [32] Eghbali M, Eghbali M, Robinson TF. Collagen accumulation in heart ventricles as a function of growth and aging. *Cardiovasc Res* 1989;23:723-9.
- [33] Yaniv Y, Ahmet I, Tsutsui K, Behar J, Moen JM, Okamoto Y, et al. Deterioration of autonomic neuronal receptor signaling and mechanisms intrinsic to heart pacemaker cells contribute to age-associated alterations in heart rate variability in vivo. *Aging Cell* 2016;15(4):716-24.
- [34] Shah AM, Claggett B, Loefer LR, Chang PP, Matsushita K, Kitzman D, et al. Heart failure stages among older adults in the community: the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation* 2017;135:224-40.
- [35] He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001;161:996-1002.
- [36] Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(4):263-71.
- [37] Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C, et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;4(4):312-24.
- [38] Upadhyay B, Pisani B, Kitzman DW. Evolution of a geriatric syndrome: pathophysiology and treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Geriatr Soc* 2017;65(11):2431-40.
- [39] Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2014;2(2):113-22.
- [40] Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1628-37.
- [41] Avery CL, Loefer LR, Baggett C, Chang PP, Kucharska-Newton AM, Matsushita K, et al. The population burden of heart failure attributable to modifiable risk factors: the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1640-6.
- [42] Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol* 2001;87:413-9.
- [43] Van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* 2014;16:772-7.
- [44] Oudejans I, Mosterd A, Bloemendaal JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011;13:518-27.
- [45] Lien CT, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo ME. Heart failure in frail elderly patients: diagnostic difficulties, comorbidities, polypharmacy and treatment dilemmas. *Eur J Heart Fail* 2002;4:91-8.
- [46] Maisel A, Mueller C, Adams Jr K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824-39.
- [47] Knudsen CW, Riis JS, Finsen AV, Eikvar L, Müller C, Westheim A, et al. Diagnostic value of a rapid test for B-type natriuretic peptide in patients presenting with acute dyspnea: effect of age and gender. *Eur J Heart Fail* 2004;6:55-62.
- [48] Ray P, Arthaud M, Lefort Y, Birolleau S, Beigelman C, Riou B, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide in elderly patients with acute dyspnea. *Intensive Care Med* 2004;30:2230-6.
- [49] Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:537-41.
- [50] Su Q, Liu H, Zhang X, DangW, Liu R, Zhao X, et al. Diagnostic values of NTproBNP in acute dyspnea among elderly patients. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:13471-76.

- [51] Plichart M, Orvoën G, Jourdain P, Quinquis L, Coste J, Escande M, et al. Brain natriuretic peptide usefulness in very elderly dyspnoeic patients: the BED study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:540-8.
- [52] Teixeira A, Arrigo M, Vergaro G, Cohen-Solal A, Mebazaa A. Clinical benefits of natriuretic peptides and galectin-3 are maintained in old dyspnoeic patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2017;68:33-8.
- [53] Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation* 2007;115:1982-90.
- [54] Stavrakis S, Pakala A, Thomas J, Chaudhry MA, Thadani U. Obesity, brain natriuretic peptide levels and mortality in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Am J Med Sci* 2013;345(3):211-7.
- [55] Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, O'Meara E, et al. Cardiac structure and function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circ Heart Fail* 2014;7:740-51.
- [56] Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med* 2012;366:1705-15.
- [57] Komajda M, Hanon O, Hochadel M, Lopez-Sendon JL, Follath F, Ponikowski P, et al. Contemporary management of octogenarians hospitalized for heart failure in Europe: Euro Heart Failure Survey II. *Eur Heart J* 2009;30:478-86.
- [58] Doukky R, Avery E, Mangla A, Collado FM, Ibrahim Z, Poulin MF, et al. Impact of dietary sodium restriction on heart failure outcomes. *JACC Heart Fail* 2016;4(1):24-35.
- [59] Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(1):36-46.
- [60] https://www.hassante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1242983.
- [61] Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
- [62] Ambrosio G, Flather MD, Böhm M, Cohen-Solal A, Murrone A, Mascagni F, et al. b-blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure. *Heart* 2011;97:209-14.
- [63] Cohen-Solal A, McMurray JJ, Swedberg K, Pfeffer MA, Puu M, Solomon SD, et al. Benefits and safety of candesartan treatment in heart failure are independent of age: insights from the Candesartan in Heart Failure—Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Programme. *Eur Heart J* 2008;29:3022-8.
- [64] Japp D, Shah A, Fiskén S, Denvir M, Shenkin S, Japp A. Mineralocorticoid receptor antagonists in elderly patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2017;46:18-25.
- [65] Jhund PS, Fu M, Bayram E, Chen CH, Negrusz-Kawecka M, Rosenthal A, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J* 2015;36:2576-84.
- [66] Anand IS, Claggett B, Liu J, Shah AM, Rector TS, Shah SJ, et al. Interaction between spironolactone and natriuretic peptides in patients with heart failure and preserved ejection fraction: from the TOPCAT Trial. *JACC Heart Fail* 2017;4:241-52.
- [67] Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1495-503.
- [68] Berthelot E, Eicher JC, Salvat M, Seronde MF, de Grootte P, Jondeau G, et al. Medical inertia in the optimization of heart failure treatment after discharge and its relationship to outcome. *Health Care Curr Rev* 2018;6:1.
- [69] Masuyama T, Tsujino T, Origasa H, Yamamoto K, Akasaka T, Hirano Y, et al. Superiority of long acting to short-acting loop diuretics in the treatment of congestive heart failure: the J-Melodic study. *Circ J* 2012;76:833-42.
- [70] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- [71] Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
- [72] Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with preserved ejection fraction (The Aldo-DHF randomized controlled trial). *JAMA* 2013;309:781-91.
- [73] Ahmed A, Young JB, Love TE, Levesque R, Pitt B, et al. A propensity matched study of the effects of chronic diuretic therapy on mortality and hospitalization in older adults with heart failure. *Int J Cardiol* 2008;125:246-53.
- [74] Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
- [75] The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- [76] Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338-45.
- [77] Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure randomized trial—The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
- [78] Cohn NJ, Tognoni G, for the Valsartan heart failure trial investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan on chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
- [79] Dickstein K, Kjershus J, OPTIMAAL steering committee of the study OPTIMAAL group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. Optimal trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II antagonist Losartan. *Lancet* 2002;360:752-60.
- [80] Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function, intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-ALTERNATIVE trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
- [81] Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
- [82] Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.
- [83] Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456-67.
- [84] Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. The effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
- [85] Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS

- II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:469-79.
- [86] Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, et al. B-CONVINCED: Betablockers Continuation vs. Interruption in patients with congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J* 2009;30:2186-92.
- [87] Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
- [88] Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the Ancillary Digitalis Investigation Group Trial. *Circulation* 2006;114:266-70.
- [89] Bohm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:888-94.