

# Nouveautés dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

## Novel diagnostic approach of the heart failure with preserved ejection fraction

Kammoun Ikram, Bennour Emna, Arfaoui Jaweher, Sghaier Ahmed, Laroussi Lobna, Miled Manel, Boussema Amine, Ben Halima Afef, Addad Faouzi, Marrakchi Sonia, Kachboura Salem

Service de Cardiologie, Hôpital de l'Ariana - Faculté de médecine de Tuins

### Résumé

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée a constitué depuis des années un challenge diagnostique.

Différents algorithmes ont été avancés mais ils étaient associés à un pourcentage non négligeable de patients non classés.

Le nouvel algorithme européen (HFA-PEFF), basé sur le calcul d'un score, a offert une approche par étapes et a introduit les tests invasifs et non invasifs à l'effort chez les patients ayant un score intermédiaire.

### Mots-clés

Diagnostic, insuffisance cardiaque, préservée

### Summary

Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction remains a challenge.

Different algorithm were recommended but the proportion of non-classifiable patients was substantial.

The « HFA-PEFF diagnostic algorithm » proposes a novel stepwise diagnostic approach and includes invasive and non invasive stress tests in patients with an inconclusive score.

### Keywords

Diagnosis, heart failure, preserved

### Correspondance

Ikram Kamoun

kammounikram@yahoo.fr

Service de Cardiologie, Hôpital de l'Ariana

## INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP) touche 4,9% de la population âgée de plus de 60 ans. Elle est la cause de plus de 50% des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (IC) avec une mortalité comparable à celle de l'IC à fraction d'éjection réduite.

Cette forme d'IC continue à poser un challenge diagnostique avec plusieurs algorithmes proposés dans la littérature.

Le premier consensus avancé est celui proposé par les associations de l'échocardiographie et de l'IC de la société européenne de cardiologie en 2007 sur l'insuffisance cardiaque diastolique [1].

Depuis, l'appellation a changé et on parlait d'IC à fraction d'éjection normale puis récemment d'IC à fraction d'éjection préservée [2].

Dans cet algorithme de 2007, le diagnostic était basé sur une combinaison de paramètres. Il adopte en fait des moyens diagnostiques en parallèle démarrant par des paramètres hémodynamiques, des paramètres échographiques et les peptides natriurétiques pouvant donner des résultats différents pour le même patient. En plus, la proportion de patients non classifiables est non négligeable.

Les valeurs cut off des paramètres non invasifs sont souvent basées sur des séries limitées, le diagnostic devait se baser non pas sur un seul paramètre avec une cut off mais plutôt sur une combinaison de paramètres dérivant de données cliniques, biologiques et d'imagerie aboutissant à une probabilité diagnostique.

Depuis ce 1<sup>er</sup> consensus, les concepts ont évolué et on parlait plutôt d'ICFEP et la société européenne de cardiologie a recommandé en 2016 une combinaison de différents indices de dysfonction diastolique et un dosage des peptides natriurétiques, cette approche a une bonne spécificité mais elle a une faible sensibilité [2].

Différentes caractéristiques cliniques et paramètres échographiques ont été récemment testés et ont été confrontés à des tests invasifs à l'effort. En analyse multi variée, deux paramètres échographiques seulement ont été significatifs ( $E/e' > 9$  et  $PAPs > 35 \text{ mmHg}$ ). Un score H2 FPEF a été calculé à partir de ces indices combinés ( $P$  = Pulmonary hypertension,  $F$  = filling pressure) avec les caractéristiques cliniques indépendamment associées à l'ICFEP (qui sont la fibrillation auriculaire =  $F$ , l'obésité= $H$  heavy, l'âge $>60$  ans =  $E$  elderly et

hypertension artérielle avec au moins deux antihypertenseurs=  $H$ ), et s'est avéré une méthode robuste pour estimer la probabilité diagnostique [3]. Ce score varie entre 0 et 9 avec une faible probabilité quand c'est inférieur à 2 et forte probabilité quand c'est supérieur ou égal à 6; A titre d'exemple, un patient âgé de plus de 60 ans, obèse, hypertendu sous deux traitements avec une fibrillation auriculaire paroxystique, aura une probabilité de plus de 90% que sa dyspnée soit liée à une ICFEP. Mais, ce score peut être non concluant en cas de probabilité intermédiaire.

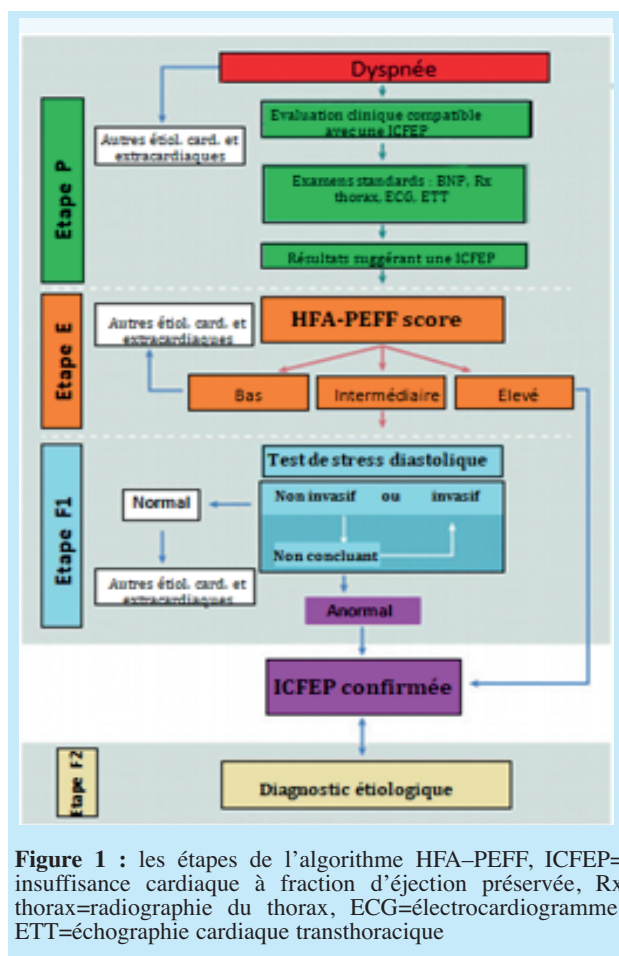
Plus récemment, l'association de l'IC (HFA), branche de la société européenne de cardiologie, a publié un nouvel algorithme révisé (HFA-PEFF) [4] sous forme d'une nouvelle approche par étapes ayant un seul point d'entrée permettant de bien classer le patient.

### Nouvel algorithme (HFA-PEFF)

Les éléments clés de ce consensus sont les suivants:

- Une nouvelle approche diagnostique par étapes partant d'une évaluation clinique initiale à des tests plus spécialisés
- Le diagnostic n'est pas toujours simple, ce qui impose une intégration de différents paramètres issus d'autres domaines diagnostiques dans un nouveau score
- Dans le sous-groupe avec un score non concluant, des tests hémodynamiques et/ou des tests à l'exercice seront nécessaires
- Les altérations physiopathologiques (comme une incompetence chronotrope, une compliance ventriculaire gauche réduite) et certaines étiologies spécifiques (comme l'amylose) sont à considérer.
- Un diagnostic précis à poser est une étape importante du moment que certaines thérapies ciblées de cette forme d'IC sont devenues disponibles pour certains sous-groupes.

Nous allons détailler, dans ce qui suit, étape par étape cet algorithme (figure 1).



### Etape 1 (P) : évaluation Pré-test

L'étape P s'impose devant tout patient se présentant avec des signes ou symptômes compatibles avec le diagnostic d'IC. Il impose une évaluation clinique détaillée, un électrocardiogramme, des tests sanguins, une échocardiographie standard pour exclure les autres diagnostics (en occurrence l'IC à fraction d'éjection réduite et les atteintes valvulaires sévères) et des investigations pour la recherche d'ischémie, d'anémie et de pathologies pulmonaires.

Le but de cette étape est d'identifier les patients ayant potentiellement le diagnostic d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICPEP) et d'exclure les autres causes qui peuvent expliquer leurs symptômes.

- Symptômes et signes : La dyspnée d'effort (classe NYHA) est sensible pour le diagnostic d'IC mais peu spécifique (50%) [5].

- Comorbidités et facteurs de risque :

- Les Facteurs de risque et les comorbidités suivantes sont typiquement présents : l'âge avancé (>70 ans chez l'homme et >75 ans chez la femme), le sexe féminin, le diabète, l'HTA, l'obésité, la broncho-pneumopathie chronique obstructive et le syndrome d'apnée de sommeil, l'insuffisance rénale et l'anémie.

- L'électrocardiogramme : sa valeur diagnostique est faible pour l'ICPEP pouvant montrer une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) ou une hypertrophie auriculaire gauche qui ne sont pas pathognomoniques. L'anomalie fortement prédictive d'ICPEP est la fibrillation auriculaire[6].

- Les tests biologiques : ils comportent le dosage de la natrémie, de la kaliémie, de la créatininémie, des tests hépatiques, une glycémie avec hémoglobine glyquée, une TSH, une formule sanguine complète avec dosage de ferritinémie et de saturation de transferrine. En effet, une anémie associée à une ICPEP en aggrave la symptomatologie et l'intolérance à l'effort [6].

- Les peptides natriurétiques : Les valeurs cut off pour le NTproBNP et le BNP sont 125 et 35 pg/ml respectivement. La bonne valeur prédictive négative est plus valable pour l'ICPEP ; ceci est dû au fait que le trigger de libération de ces peptides est le stress pariétal télédiastolique qui est inversement proportionnel à l'épaisseur myocardique, or dans l'ICPEP on a souvent une HVG qui tend à normaliser le stress pariétal, c'est ainsi que 20% des ICPEP confirmées par mesures hémodynamiques ont des taux de peptides inférieurs aux valeurs cut off, ce qui constitue une limitation dans l'utilisation de ces marqueurs [7].

- L'échographie cardiaque : elle doit être systématique devant toute suspicion d'ICPEP ; à cette étape cet examen est destiné à confirmer la taille normale du ventricule gauche avec une fraction d'éjection préservée>50%. Le diagnostic de l'ICPEP est suggéré devant ces données qui sont souvent associées à un remodelage concentrique ou une hypertrophie du ventricule gauche et à une dilatation atriale gauche. Cet examen permet aussi d'éliminer à cette étape les diagnostics alternatifs comme les valvulopathies sévères et l'IC dans sa forme à fraction d'éjection réduite.

- Les tests à l'effort : les tests d'ischémie myocardique ainsi que l'exploration des coronaires par coroscanner ou coronarographie sont à considérer en cas de suspicion d'une atteinte coronaire. Les faux positifs des tests d'ischémie en rapport avec une atteinte de la microcirculation peuvent se voir, d'autant plus que cette atteinte fait partie de la physiopathologie de l'ICFEP [8].

1. Les tests d'effort permettent aussi d'avoir une idée sur la capacité fonctionnelle à l'effort, sur le profil tensionnel à l'effort, une incompetence chronotrope peut aussi être détectée et est notée dans 33 à 77 % des cas d'ICFEP, elle est définie par une incapacité à atteindre 70 à 80 % de la fréquence maximale théorique [9].

2. Les tests cardiopulmonaires à l'effort permettent une évaluation objective des capacités à l'effort et peuvent distinguer les causes cardiaques des non cardiaques (pulmonaires ou périphériques) de la dyspnée.

**Etape 2 (E): (Echocardiographie et peptides natriurétiques)**

Il n'existe pas un seul critère non invasif pour le diagnostic d'ICFEP, il est recommandé de combiner une évaluation structurelle et fonctionnelle échographique et un dosage des taux de peptides natriurétiques (figure 2).

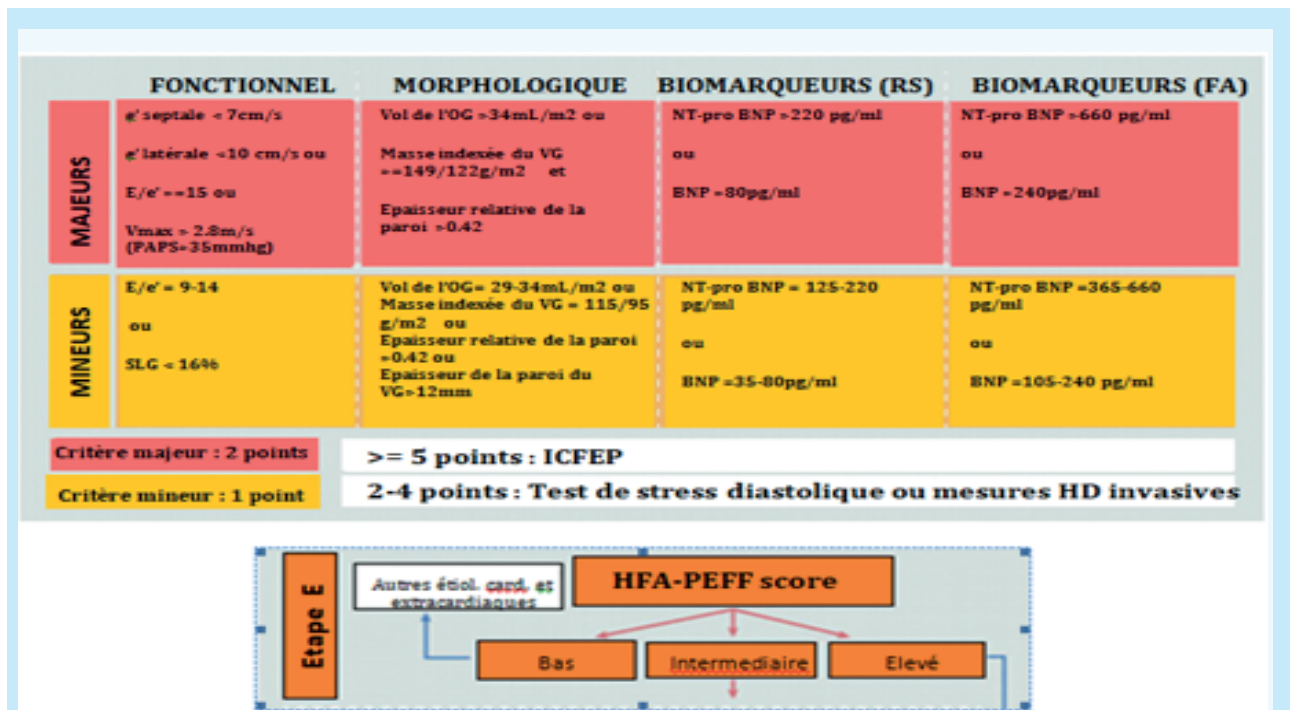
Les valeurs cut off peuvent varier avec l'âge, le sexe, le poids, la fonction rénale, la présence de FA, et pour en tenir compte, on recommande l'utilisation de critère majeur (hautement spécifique) et de critère mineur (qui est plutôt sensible), les cut off dérivent essentiellement d'études qui ont confronté les paramètres échographiques aux mesures hémodynamiques [10].

C'est à cette étape que le score HFA-PEFF va être calculé pour décider de l'étape suivante.

**Critères échographiques :**

Les critères échographiques rappellent le consensus du diagnostic de la fonction diastolique [11].

□ e' reflète la relaxation ventriculaire et les valeurs



**Figure 2 :** les paramètres fonctionnels, structurels échographiques et les biomarqueurs évalués à l'étape 2 pour définir le score HFA-PEFF ; Vol de l'OG= volume de l'oreillette gauche, SLG= strain longitudinal global, Vmax=vitesse maximale, PAPS=pression artérielle pulmonaire systolique, VG=ventricule gauche, HD=hémodynamique

sont plus basses chez le sujet âgé :

Le critère Majeur est défini par : e'septal < 7 cm/s, ou e'lateral < 10 cm/s [sujets <75 ans] ou e'septal < 5 cm/s, ou e'lateral < 7 cm/s [sujets > ou égal à 75 ans]

□ E/e' moyenné reflète la pression capillaire pulmonaire moyenne et est corrélé à la fibrose et à la rigidité myocardique. Il est moins dépendant de l'âge et est fiable à l'exercice.

Le critère majeur est défini par  $E/e' \geq 15$

Le critère mineur est défini par E/e' entre 9 et 14

□ vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide (Vmax IT) ou pression artérielle pulmonaire systolique

Les critères majeurs sont définis par  $V_{max} IT > 2.8$  m/s ou  $PASP > 35$  mmHg

□ le strain longitudinal global du ventricule gauche (SLG)

Le critère mineur est défini par  $SLG < 16\%$  ; la sensibilité d'un  $SLG < 16\%$  est de 62% et sa spécificité est de 56% [3].

□ le volume de l'oreillette gauche (VOG)

Le critère majeur est défini par  $VOG > 34$  mL/m<sup>2</sup> [en rythme sinusal]

Le critère majeur est défini par  $VOG > 40$  mL/m<sup>2</sup> [en fibrillation auriculaire]

Le critère mineur est défini par  $VOG 29 - 34$  mL/m<sup>2</sup> [en rythme sinusal]

Le critère mineur est défini par  $VOG 34 - 40$  mL/m<sup>2</sup> [en fibrillation auriculaire]

Le VOG maximal indexé à la surface corporelle et mesuré en télé systole, reflète les pressions de remplissage du VG et c'est un marqueur d'un remodelage atrial chronique.

En cas d'ICFEP associée à une fibrillation auriculaire permanente, le VOG est 35% plus large qu'en cas d'un rythme sinusal [12].

□ La masse ventriculaire gauche indexée (MVGi) et l'épaisseur pariétale relative :

Le critère majeur est défini par  $MVGi \geq 149$  g/m<sup>2</sup> chez l'homme ou  $\geq 122$  g/m<sup>2</sup> chez la femme et épaisseur pariétale relative > 0.42

Le critère mineur est défini par  $MVGi \geq 115$  g/m<sup>2</sup> chez l'homme ou  $\geq 95$  g/m<sup>2</sup> chez la femme ou épaisseur pariétale télédiastolique du VG  $\geq 12$  mm.

En cas d'ICFEP, l'HVG concentrique et le remodelage concentrique peuvent être observés, mais l'absence d'HVG n'exclut pas le diagnostic [3].

□ Les peptides natriurétiques :

### Les peptides natriurétiques :

Le critère majeur est défini par □ NT-proBNP > 220 pg/ml ou BNP > 80 pg/ml [en rythme sinusal]

Le critère majeur est défini par □ NT-proBNP > 660 pg/ml ou BNP > 240 pg/ml [en fibrillation auriculaire]

Le critère mineur est défini par □ NT-proBNP 125-220 pg/ml ou BNP 35 - 80 pg/ml [en rythme sinusal]

Le critère mineur est défini par □ NT-proBNP 375-660 pg/ml ou BNP 105 - 240 pg/ml [en fibrillation auriculaire]

Dans l'étape 1, une seule valeur cut off basse des peptides natriurétiques a été définie, dans un but d'avoir un marqueur sensible, mais dans l'étape 2 et pour améliorer la spécificité, des valeurs cut off plus importantes ont été recommandées comme critère majeur et ces valeurs ont été stratifiées selon la présence ou non de FA où on considère que les valeurs sont 3 fois supérieures qu'en rythme sinusal [13].

### Le calcul du score HFA-PEFF

Pour établir le scoring, trois domaines sont ainsi définis, et dans chaque domaine le critère majeur est égal à 2 et le mineur est égal à 1 (figure 3). Si un ou plusieurs majeurs dans le même domaine le compte reste 2, si aucun critère majeur n'existe avec un ou plusieurs mineurs, le compte est 1. A titre d'exemple, un rapport  $E/e' \geq 15$  et une  $V_{max}$  de l'insuffisance tricuspide  $> 2.8$  m/s sont deux critères majeurs du même domaine, on n'attribue que 2 points dans le score.

Il n'y a pas d'effet additif dans le même domaine et ainsi il n'est pas obligatoire que tous les paramètres du même domaine soient déterminés.

Le HFA-PEFF score peut donc être calculé sans avoir à évaluer tous les paramètres, ce qui rend encore ce score plus utile.

Un score  $\geq 5$  permet de porter le diagnostic d'ICFEP avec une forte probabilité, un score  $< 1$  rend le diagnostic très peu probable et incite à faire d'autres explorations pour une alternative diagnostique et les patients avec un



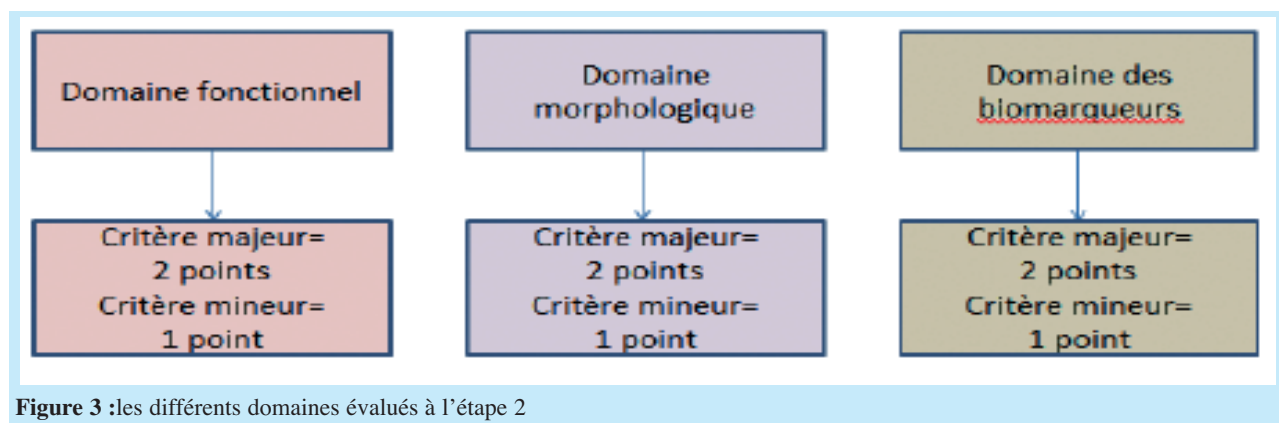


Figure 3 : les différents domaines évalués à l'étape 2

score intermédiaire entre 2 et 4 nécessitent de pousser vers d'autres tests pour confirmer le diagnostic ; c'est l'étape 3.

### Etape 3 (F1) : échographie de stress et mesures invasives (figure 4)

Au cours de l'exercice, l'altération de la relaxation précoce, la réduction du phénomène de succion et la faible complaisance du VG aboutissent à une augmentation inadéquate du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque à l'effort, à une augmentation des pressions de remplissage et de la PAPs. Une proportion de patients ayant une ICPEP peuvent n'être symptomatique que lors de l'exercice, l'écho d'effort peut ainsi démasquer la dysfonction diastolique à l'effort.

Les 2 paramètres les plus étudiés sont le rapport E/e' et la Vmax de l'IT qui indiqueraient une augmentation de la PCPm et de la PAPs respectivement. Il n'existe pas de protocole universellement adopté; l'EACVI et l'ASE recommandent un protocole démarrant à 25 watts à 60 tours /min avec une augmentation progressive de 25 watts toutes les 3 minutes jusqu'à atteindre la charge maximale ou la fréquence maximale théorique pour l'âge ou si le patient développe des symptômes, certains patients ne peuvent pas réaliser ce protocole pour lesquels on démarre à 15 watts et on augmente de 5 watts toutes les minutes avec une fréquence cible de 100-110/min ou jusqu'à l'apparition des symptômes[14]. E/e' et Vmax IT doivent être recueillis à l'état de base, à chaque stade de l'exercice incluant le pic et le niveau sous maximal avant la fusion de E et A ou durant les 2 premières minutes de récupération quand E et A ne sont plus fusionnées et les pressions de remplissage sont

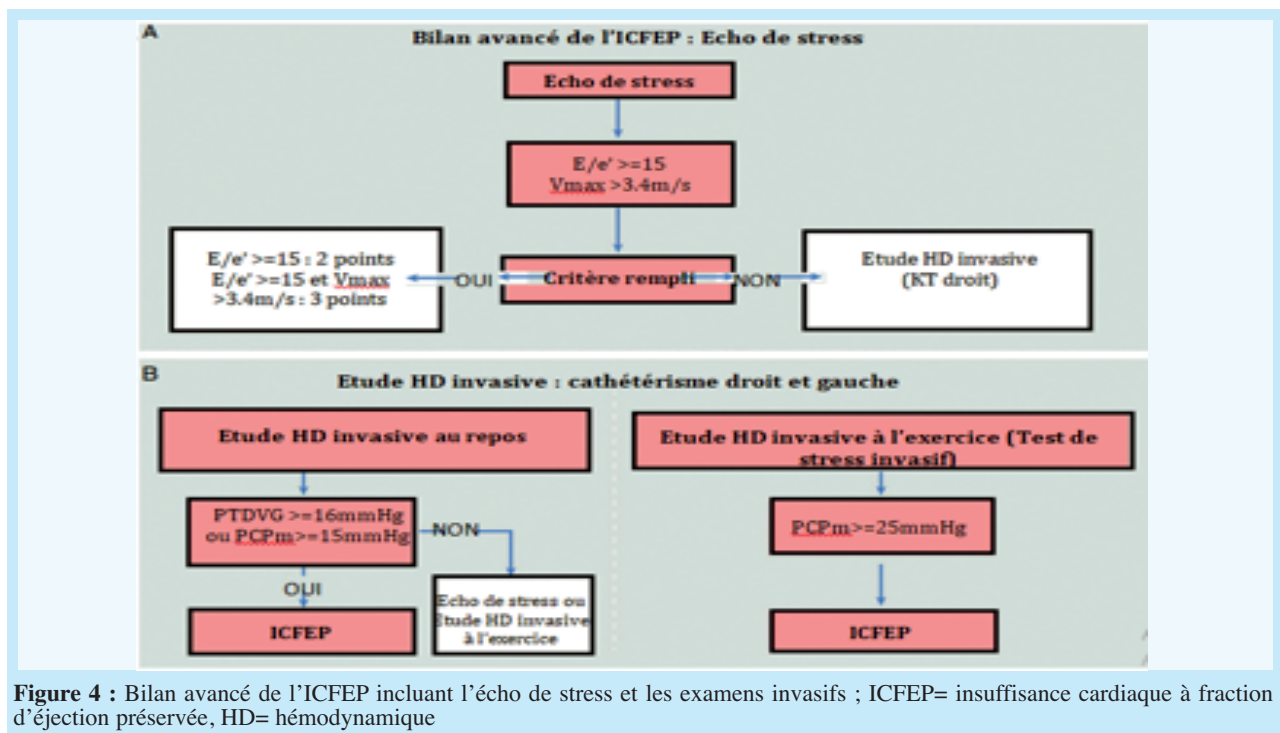
encore élevées. L'écho d'effort est considérée anormale quand le rapport E/e' est  $\geq 15$  avec ou sans Vmax IT  $> 3.4$  m/s [15], [16]. L'élévation isolée de Vmax IT  $> 3.4$  m/s ne peut pas porter le diagnostic d'ICPEP (elle peut être expliquée par une réponse hyperdynamique normale à l'exercice avec une augmentation du flux sanguin pulmonaire en l'absence de dysfonction diastolique). Le rapport E/e'  $\geq 15$  ajoute 2 points au score HFA-PEFF et si E/e'  $\geq 15$  est associé à une Vmax IT  $> 3.4$  m/s, on ajoute 3 points au score.

Mais, l'écho de stress a certaines Limites ; le rapport E/e' peut être non mesurable dans 10 à 20 % des cas, la Vmax IT est mesurable dans seulement 50 % des cas, avec une possibilité de 20% de faux positifs [16].

Au bout de cet examen de stress non invasif, le score HFA-PEFF calculé en combinant le score de l'étape E et celui de l'étape F peut être  $\geq 5$  et là le diagnostic d'ICPEP est confirmé, si par contre il est  $< 5$  il faut passer aux tests invasifs.

Cette exploration hémodynamique peut révéler une PTDVG  $\geq 16$  mmHg ou une PCPm  $\geq 15$ mmHg au repos confirmant ainsi le diagnostic d'ICPEP, par contre des taux normaux de ces paramètres au repos n'excluent pas le diagnostic (comme chez les malades déplétés ou sous diurétiques).

Dans le cas où les pressions sont normales au repos, il faut compléter par une mesure invasive à l'exercice surtout si le score est intermédiaire ou si l'écho d'effort ne peut être faite ; une PCPm  $< 25$ mmHg lors de l'exercice exclut une origine cardiaque à la dyspnée, par contre une augmentation rapide de la PCPm  $\geq 25$ mmHg est une réponse hémodynamique typique de l'ICPEP, la valeur de PCP au repos et à l'exercice ont une valeur



**Figure 4 :** Bilan avancé de l'ICFEP incluant l'écho de stress et les examens invasifs ; ICFEP= insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, HD= hémodynamique

pronostique (mortalité de 28,8% si PCPm normale au repos et élevée à l'exercice et passe à 35% si PCPm élevée au repos et à l'exercice) [17].

#### Etape 4 (F2) : bilan étiologique

La majorité des cas d'ICFEP est liée aux facteurs de risque et aux comorbidités mais il faut toujours chercher s'il y a une étiologie spécifique et c'est l'objectif de l'étape F2 (figure 5).

FIGURE 5: démarche étiologique devant une ICFEP ; TA=tension artérielle, ICFEP= insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, IRM= imagerie par résonance magnétique

#### 3/ Validation et application en pratique des algorithmes diagnostiques

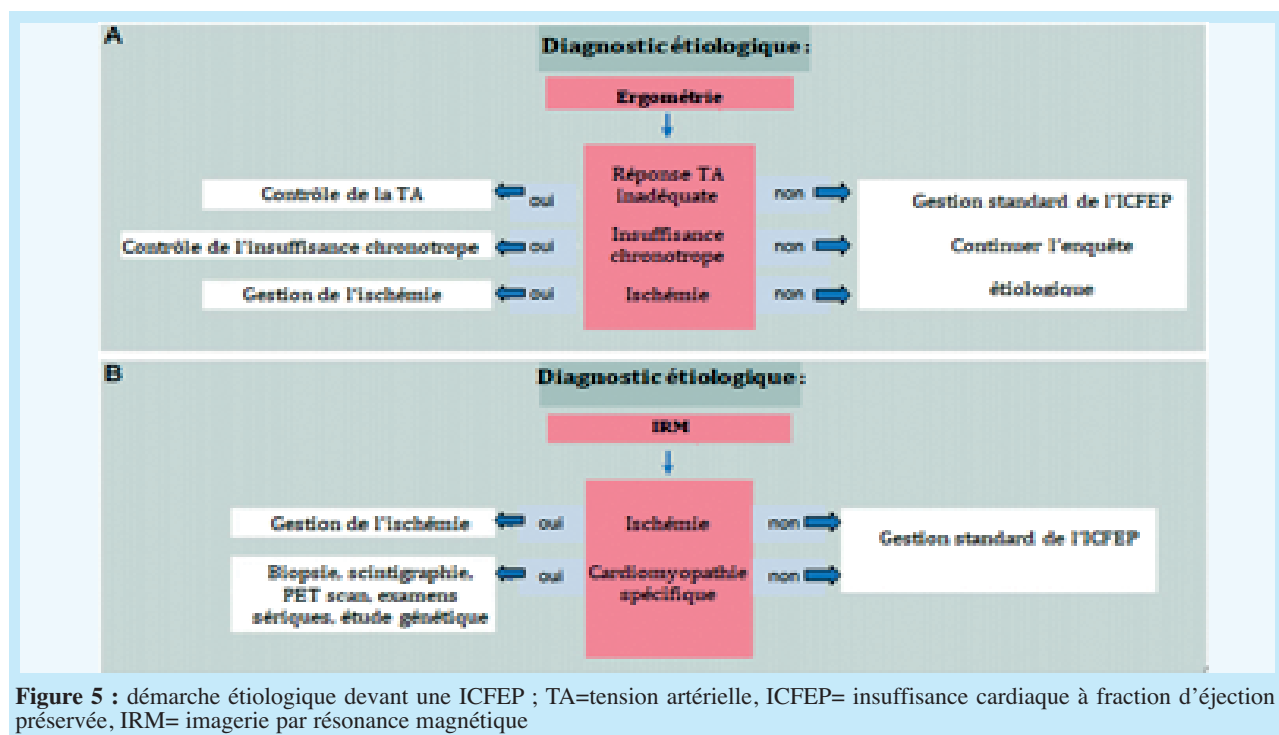
La performance diagnostique du score H2FPEF a été excellente avec une probabilité >90 % pour un score  $\geq 6$ . Un score H2FPEF élevé a été corrélé à un risque élevé de mortalité et d'hospitalisations pour poussée d'IC [18] et une majoration de 1 point de ce score est indépendamment associée à une augmentation de 18 % du risque de survenue d'évènements cliniques [19].

Une corrélation significative a été notée entre le score H2FPEF et le pic du strain atrial longitudinal aussi bien en présence qu'en absence de FA [18].

En effet, le strain atrial longitudinal global, reflétant la compliance de l'oreillette gauche, est considéré actuellement comme un marqueur précoce de dysfonction diastolique, son altération définie par une valeur  $\leq 20\%$ , peut même précéder les autres paramètres échographiques communs. L'altération de la fonction réservoir a été inversement corrélée aux pressions de remplissage du VG, au stade NYHA et au grade de la dysfonction diastolique [18, 19]. Il est proposé récemment comme paramètre pouvant contribuer et améliorer les algorithmes diagnostiques de l'ICFEP et ceci particulièrement dans les situations de probabilité intermédiaire [20, 21].

Quant à l'algorithme européen HFA-PEFF, c'est l'étude d'Aizpurua qui était la première à avoir testé ce score en pratique [23].

Dans cette étude, deux cohortes indépendantes de population ont été incluses ; l'une européenne avec une IC de primo découverte en ambulatoire et la deuxième américaine avec des antécédents d'hospitalisation pour IC (stade plus avancé). Globalement ce score était



**Figure 5 :** démarche étiologique devant une ICFEP ; TA=tension artérielle, ICFEP= insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, IRM= imagerie par résonance magnétique

performant pour la discrimination diagnostique avec une aire sous la courbe de 0,90 et les résultats étaient comparables entre les 2 cohortes. La valeur prédictive positive était bonne (98%) mais la valeur prédictive négative était moyenne (73%) confirmant le rôle des examens avancés chez les patients à risque intermédiaire (notés dans 36 % des cas dans la série d'Aizpurua), mais ces tests n'ont pas été réalisés dans cette étude qui s'est limitée à l'étape 2 de l'algorithme [24].

Par ailleurs, des discordances ont été notées en appliquant ces deux scores pour la même population dans la large étude épidémiologique de Selvaraj [25], ce dernier a montré sur un groupe de 641 patients ayant une dyspnée inexpliquée que 28% avaient des résultats discordants et seulement 4% avaient à la fois un score H2FPEF $\geq$ 6 et un score HFA-PEFF $\geq$ 5.

Le score HFA-PEFF est plus complexe que le score H2FPEF à six variables, il implique les peptides natriurétiques mais donne moins de poids à la FA qui est dotée d'un chiffre 3 dans le score H2FPEF. Il permet avec l'introduction des tests d'effort et des tests invasifs de mieux classer les patients à probabilité intermédiaire.

## CONCLUSION

A présent, les nouveaux scores diagnostiques H2 FPEF et HFA-PEFF paraissent utiles en pratique mais tout en sachant que le gold standard pour le diagnostic d'ICFEP reste un sujet de débat avec des changements potentiels à venir.

En effet, le nouvel algorithme HFA-PEFF nous a fourni une approche par étapes avec implication de tests d'effort en cas de difficultés diagnostiques. Il est défendable mais il peut aussi être perfectionné.

Certains indices sont déjà un sujet de controverse quant à leur apport dans l'évaluation non invasive des pressions de remplissage du ventricule gauche comme le rapport E/e' mais il continue à être largement utilisé en pratique. En contrepartie, d'autres indices peuvent être une alternative en particulier le strain longitudinal atrial gauche.



## REFERENCES

1. W. J. Paulus et al., « How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology », p. 12.
2. P. Ponikowski 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.*, vol. 37, no 27, p. 2129-2200, juill. 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Y. N. V. Reddy, R. E. Carter, M. Obokata, M. M. Redfield, et B. A. Borlaug, « A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction », *Circulation*, vol. 138, no 9, p. 861-870, août 2018, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
4. B. Pieske et al., « How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) », *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 22, no 3, p. 391-412, mars 2020, doi: 10.1002/ejhf.1741.
5. J. Mant et al., « Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care », *Health Technol. Assess.*, vol. 13, no 32, juill. 2009, doi: 10.3310/hta13320.
6. Y. N. V. Reddy, M. Obokata, B. J. Gersh, et B. A. Borlaug, « High Prevalence of Occult Heart Failure with Preserved Ejection Fraction among Patients with Atrial Fibrillation and Dyspnea », *Circulation*, vol. 137, no 5, p. 534-535, janv. 2018, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030093.
7. W. C. Meijers, T. Hoekstra, T. Jaarsma, D. J. van Veldhuisen, et R. A. de Boer, « Patients with heart failure with preserved ejection fraction and low levels of natriuretic peptides », *Neth. Heart J.*, vol. 24, no 4, p. 287-295, avr. 2016, doi: 10.1007/s12471-016-0816-8.
8. S. J. Shah et al., « Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF », *Eur. Heart J.*, vol. 39, no 37, p. 3439-3450, oct. 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehy531.
9. T. T. Phan et al., « Impaired Heart Rate Recovery and Chronotropic Incompetence in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction », *Circ. Heart Fail.*, vol. 3, no 1, p. 29-34, janv. 2010, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.877720.
10. Y. N. V. Reddy, T. P. Olson, M. Obokata, V. Melenovsky, et B. A. Borlaug, « Hemodynamic Correlates and Diagnostic Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction », *JACC Heart Fail.*, vol. 6, no 8, p. 665-675, août 2018, doi: 10.1016/j.jchf.2018.03.003.
11. S. F. Nagueh et al., « Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging », *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 29, no 4, p. 277-314, avr. 2016, doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
12. C. S. P. Lam et al., « Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction », *JACC Heart Fail.*, vol. 5, no 2, p. 92-98, févr. 2017, doi: 10.1016/j.jchf.2016.10.005.
13. S. van Doorn et al., « Opportunistic screening for heart failure with natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of individual participant data of four screening studies », *Heart*, vol. 104, no 15, p. 1236.1-1237, août 2018, doi: 10.1136/heartjnl-2017-312781.
14. T. Erdei, O. A. Smiseth, P. Marino, et A. G. Fraser, « A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group », *Eur. J. Heart Fail.*, p. 17, 2014.
15. S. F. Nagueh et al., « Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging », *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 29, no 4, p. 277-314, avr. 2016, doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
16. M. Obokata, G. C. Kane, Y. N. V. Reddy, T. P. Olson, V. Melenovsky, et B. A. Borlaug, « Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study », *Circulation*, vol. 135, no 9, p. 825-838, févr. 2017, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822.
17. S. Dorfs et al., « Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction », *Eur. Heart J.*, vol. 35, no 44, p. 3103-3112, nov. 2014, doi: 10.1093/eurheartj/ehu315.
18. I.-C. Hwang et al., « H2FPEF Score Reflects the Left Atrial Strain and Predicts Prognosis in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction », *J. Card. Fail.*, oct. 2020, doi: 10.1016/j.cardfail.2020.09.474.
19. D. Sueta et al., « H2FPEF Score as a Prognostic Value in HFpEF Patients », *Am. J. Hypertens.*, vol. 32, no 11, p. 1082-1090, 16 2019, doi: 10.1093/ajh/hpz108.
20. J. J. Silbiger, « Pathophysiology and Echocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Diastolic Dysfunction », *J.*

- Am. Soc. Echocardiogr., vol. 32, no 2, p. 216-232.e2, févr. 2019, doi: 10.1016/j.echo.2018.11.011.
21. M. Cameli, G. E. Mandoli, et S. Mondillo, « Left atrium: the last bulwark before overt heart failure », *Heart Fail. Rev.*, vol. 22, no 1, p. 123-131, janv. 2017, doi: 10.1007/s10741-016-9589-9.
  22. G. E. Mandoli, N. Sisti, S. Mondillo, et M. Cameli, « Left atrial strain in left ventricular diastolic dysfunction: have we finally found the missing piece of the puzzle? », *Heart Fail. Rev.*, vol. 25, no 3, p. 409-417, mai 2020, doi: 10.1007/s10741-019-09889-9.
  23. A. Barandiarán Aizpurua et al., « Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction », *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 22, no 3, p. 413-421, 2020, doi: 10.1002/ejhf.1614.
  24. P. L. Myhre, M. Vaduganathan, et S. J. Greene, « Diagnosing heart failure with preserved ejection fraction in 2019: the search for a gold standard », *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 22, no 3, p. 422-424, 2020, doi: 10.1002/ejhf.1638.
  25. S. Selvaraj et al., « Application of Diagnostic Algorithms for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction to the Community », *JACC Heart Fail.*, vol. 8, no 8, p. 640-653, août 2020, doi: 10.1016/j.jchf.2020.03.013.