Enfin ! Du nouveau pour les patients avec insuffisance cardiaque à FEVG préservée

Dr Luc Cormier
Cardiologue, CHU Dr-Georges-L-Dumont
Moncton (NB)

Webinaire SSVQ
le 14 septembre 2022

Divulgations

de conflits d'intérêts potentiels :

- Honoraires de consultation avec AstraZeneca, Bayer, Novartis, Pfizer, Servier.
- Honoraires de presentation avec Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bayer, Bristol-Meyers-Squibb, HLS Therapeutics, Novartis, Pfizer, Servier.

Avertissement

Ces diapositives peuvent renfermer des renseignements n’ayant pas été revus par Santé Canada. Prière de consulter les monographies canadiennes des agents pharmacologiques respectifs pour obtenir les renseignements posologiques spécifiques.

Objectifs

En 45-50 minutes, nous allons :

01

Définir
Distinguer les différents types d'insuffisance cardiaque

02

Diagnostiquer
Diagnostiquer l'insuffisance cardiaque à fraction d'ejection préservée

03

Traiter
Connaître et initier le nouveau traitement en insuffisance cardiaque à FeVG préservée

01

Définir

Distinguer les différents types d'insuffisance cardiaque

Comment définir l'IC

Défini comme un syndrome clinique (symptomes et signes cliniques) dû à des anomalies structurelles ou fonctionnelles

SYMPTOMES

Dyspnée
Fatigue
Orthopnée
Dyspnée paroxystique nocturne
Intolérance à l'effort
Toux
Gain ponderal
Nycturie

SIGNES CLINIQUES

Distension veines jugulaires
Oedèmes périphériques
Augmentation du tour de taille
Crépitants pulmonaires
B3

ANOMALIES STRUCTURELLES

Dysfonction systolique VG
Pathologie valvulaire
HVG ou remodelage
Dilatation oreillette gauche

ANOMALIE FONCTIONNELLE

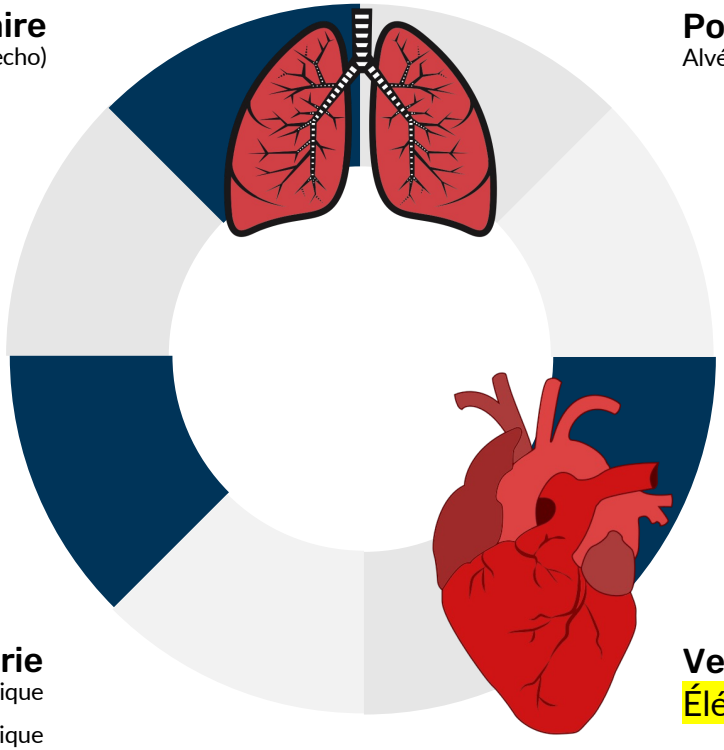
Fibrillation auriculaire
Anomalies de relaxation/diastolique du VG
Élévation PAP systolique
Ischémie myocardique aigue

Physiologie congestion cardiaque

Le phénomène de congestion cardiaque droite ou gauche est presque toujours dû à un phénomène de pression de remplissage élevée dans la cavité

Artère pulmonaire
Hypertension pulmonaire (Vél jet IT echo)

Poumon
Alvéoles et lymphatiques



Ventricule droit
Dilatation cavité

Dysfonction systolique VD

Peut mener à “IT sévère fonctionnelle”

Veines pulmonaires
Élévation pression

Oreillette droite et VCI
TVC augmentée

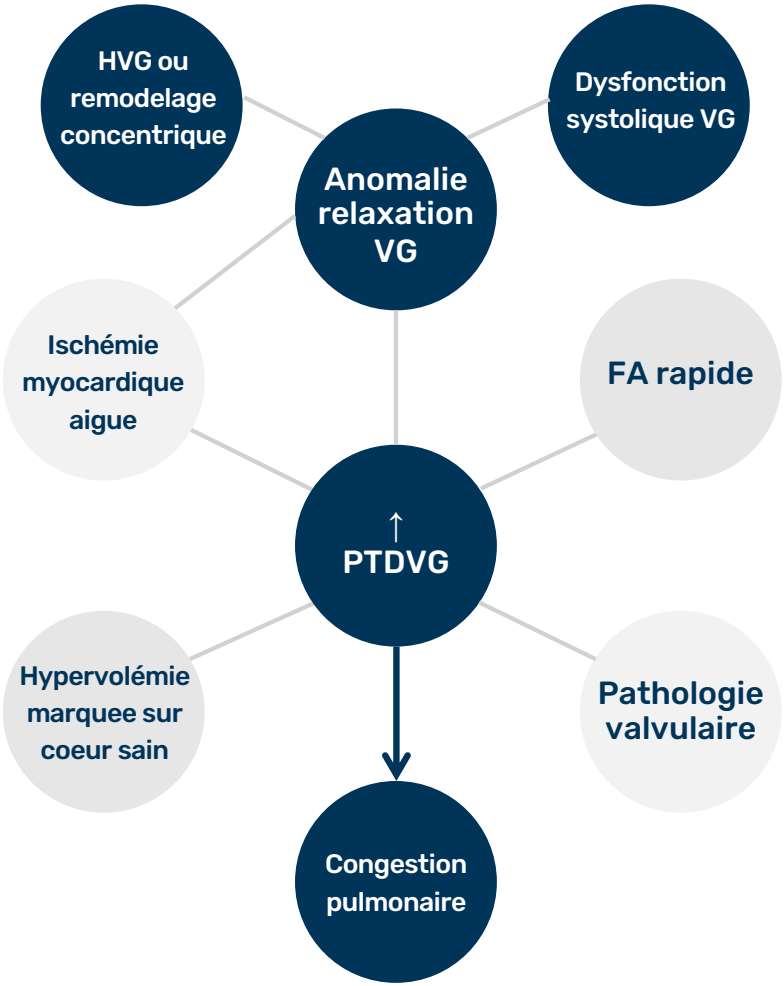
Oreillette gauche
Élévation pression remplissage VG (E/E’ echo)

Périphérie
Oedèmes périphérique

Congestion reseau splanchnique

Ascite

Ventricule gauche
Élévation PTDVG (KT)



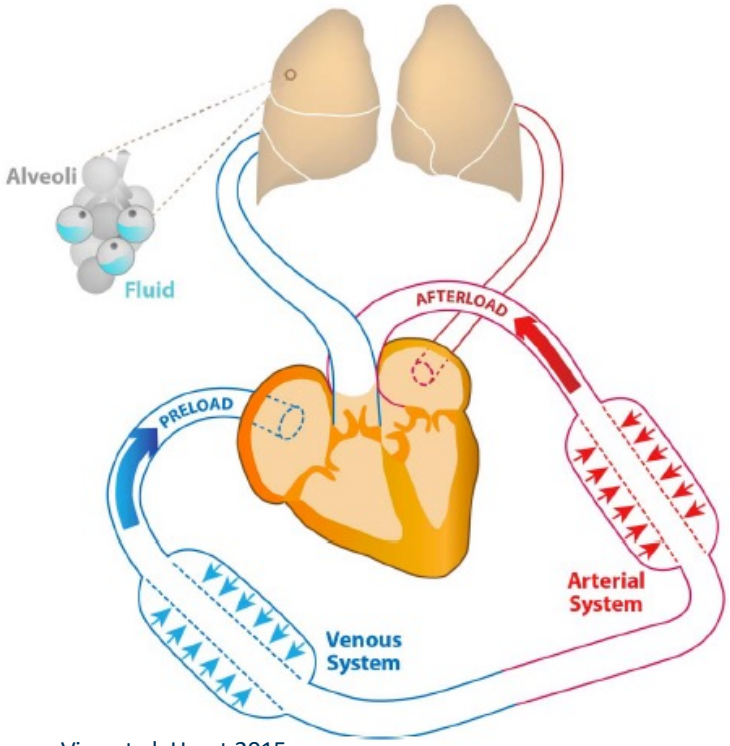
PTDVG

Pression télédiastolique du ventricule gauche

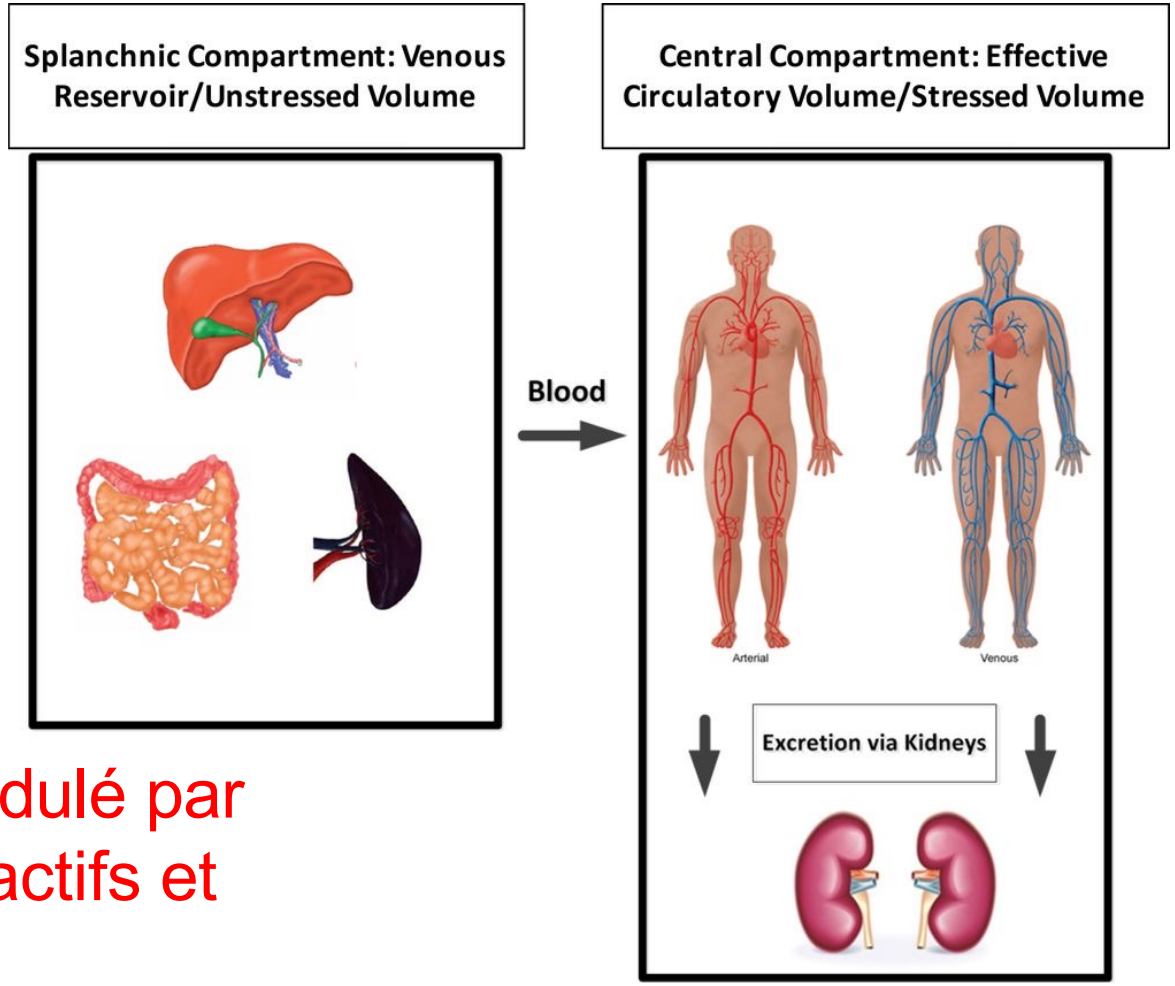
C'est l'élément central qui mène à des signes cliniques congestifs gauche.

IC décompensée

En réalité, les mécanismes qui mène à une decompensation aigue sont bien plus complexes qu'un phénomène de "mécanique" ou "jeu de pressions".

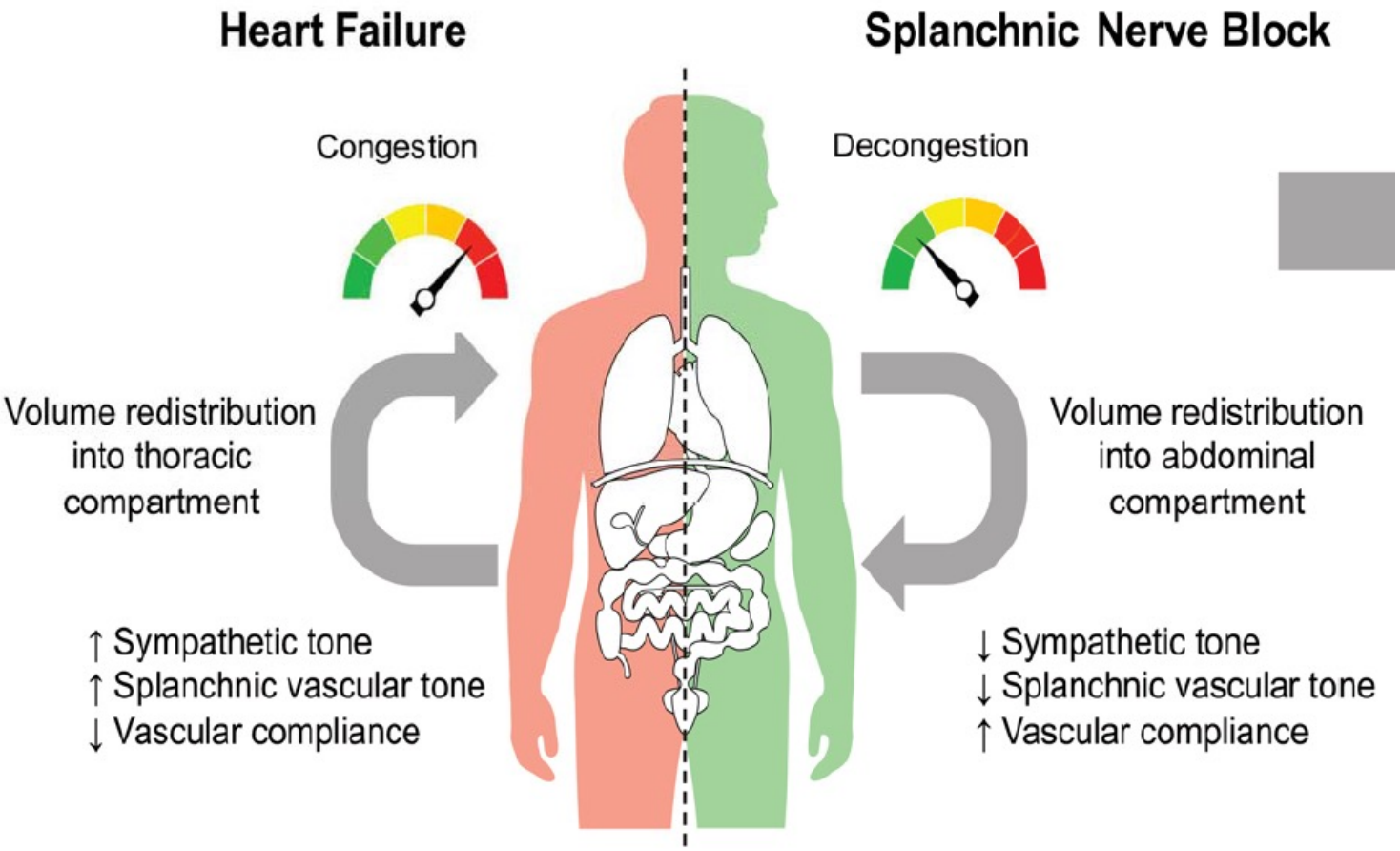


Viau et al. Heart 2015



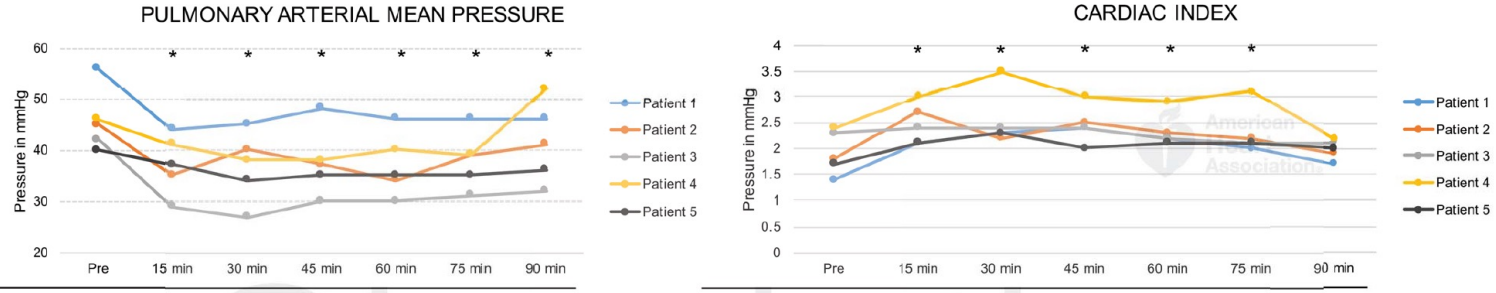
Ce système est modulé par des phénomènes actifs et passifs

A: Concept



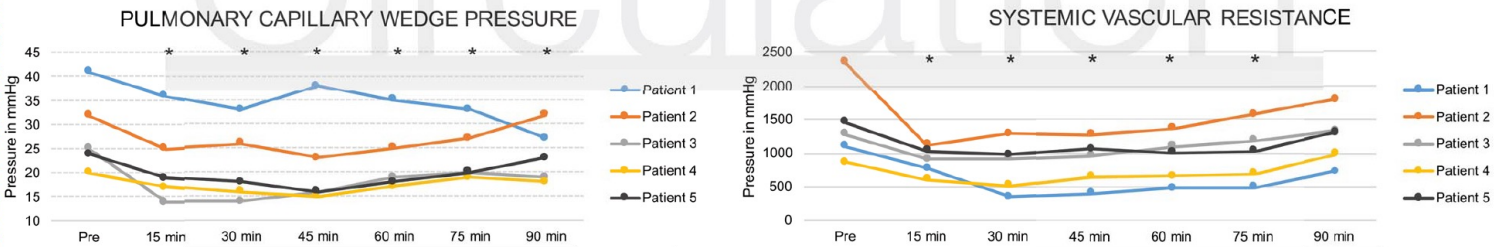
Fundim et al. Circ 2018

C: Hemodynamics



	Pre	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min	90 min
Mean in mmHg	46	37	37	38	37	38	41
95% CI	40-52	31-43	31-43	32-44	31-43	32-44	35-47

	Pre	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min	90 min
Mean in l/min/m²	1.9	2.5	2.5	2.5	2.3	2.3	2
95% CI	1.6-2.3	2.1-2.8	2.2-2.9	2.1-2.8	2-2.7	1.9-2.7	1.6-2.3



	Pre	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min	90 min
Mean in mmHg	28	22	21	22	23	24	24
95% CI	22-36	15-29	14-29	14-29	16-30	17-31	17-31

	Pre	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min	90 min
Mean in dynes·sec·cm^{-5}	1407	887	808	874	921	998	1232
95% CI	1041-1772	521-1252	442-1173	508-1239	556-1287	633-1364	867-1598

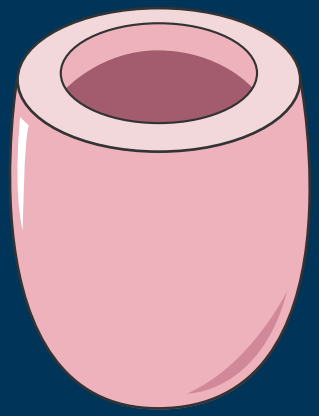
Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ by guest on July 8, 2018

Fundim et al. Circ 2018

Anomalies structurelles du VG

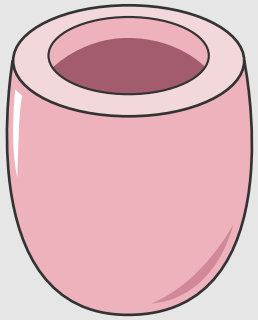
Il existe tout un spectre d'anomalie lié à un remodelage du VG associée avec de l'insuffisance cardiaque. Au Canada, des admissions pour IC, la distribution entre FeVG normale et abaissée est d'environ 50/50.

IC FeVG abaissé



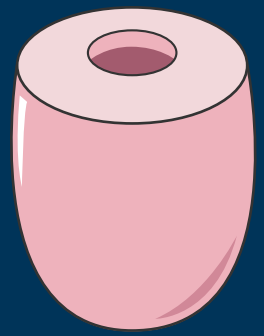
- Dilatation cavité ventriculaire
- FeVG abaissée
- Pressions remplissage élevées

Coeur sain



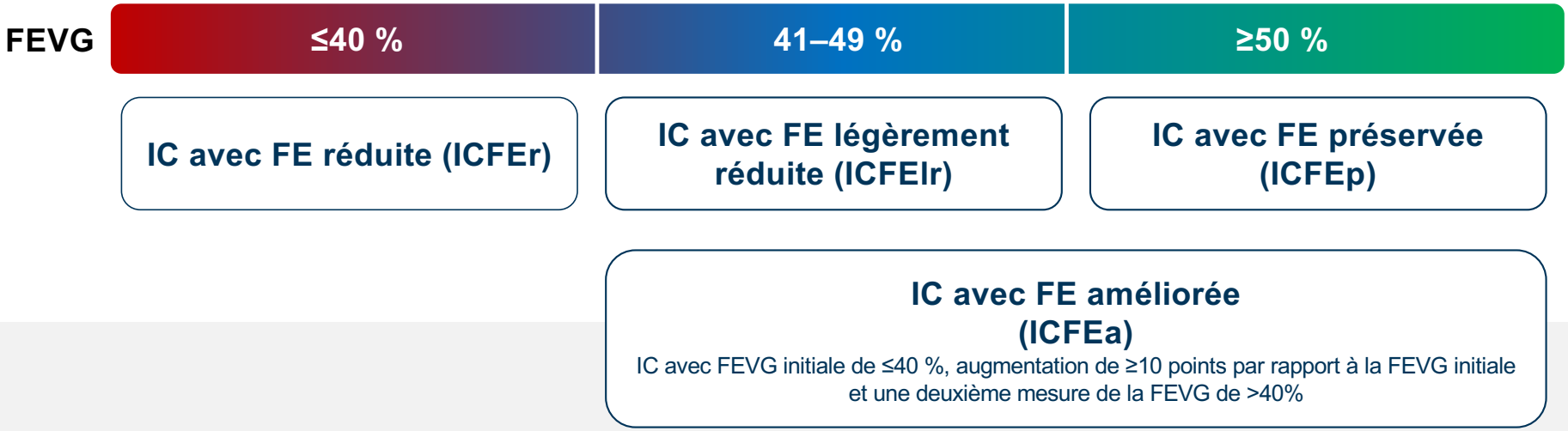
The Figure was partly generated using Servier Medical Art, provided by Servier, licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 unported license

IV FeVG préservé



- Remodelage concentrique du VG
- Petite cavité, parois épaissies
- Pressions remplissage élevées
- FeVG normale

La nouvelle définition universelle de l'insuffisance cardiaque catégorise les différents phénotypes en fonction de la FEVG



Bozkurt B *et al*. *Eur J Heart Fail.* 2021.

02

Diagnostiquer

Diagnostiquer l'insuffisance à FeVG préservée

Présentations cliniques de l'ICFEp

Ces exemples de scenarios cliniques devraient vous faire penser à un patient ayant potentiellement de l'insuffisance cardiaque

Oedème pulmonaire et congestion systémique

Généralement à l'urgence ou hospitalisation

Plainte de dyspnée

Généralement bureau ou cliniques externes

Utilisation de diurétiques de l'anse

Valider si furosemide semble utilisée de façon appropriée pour des OMI

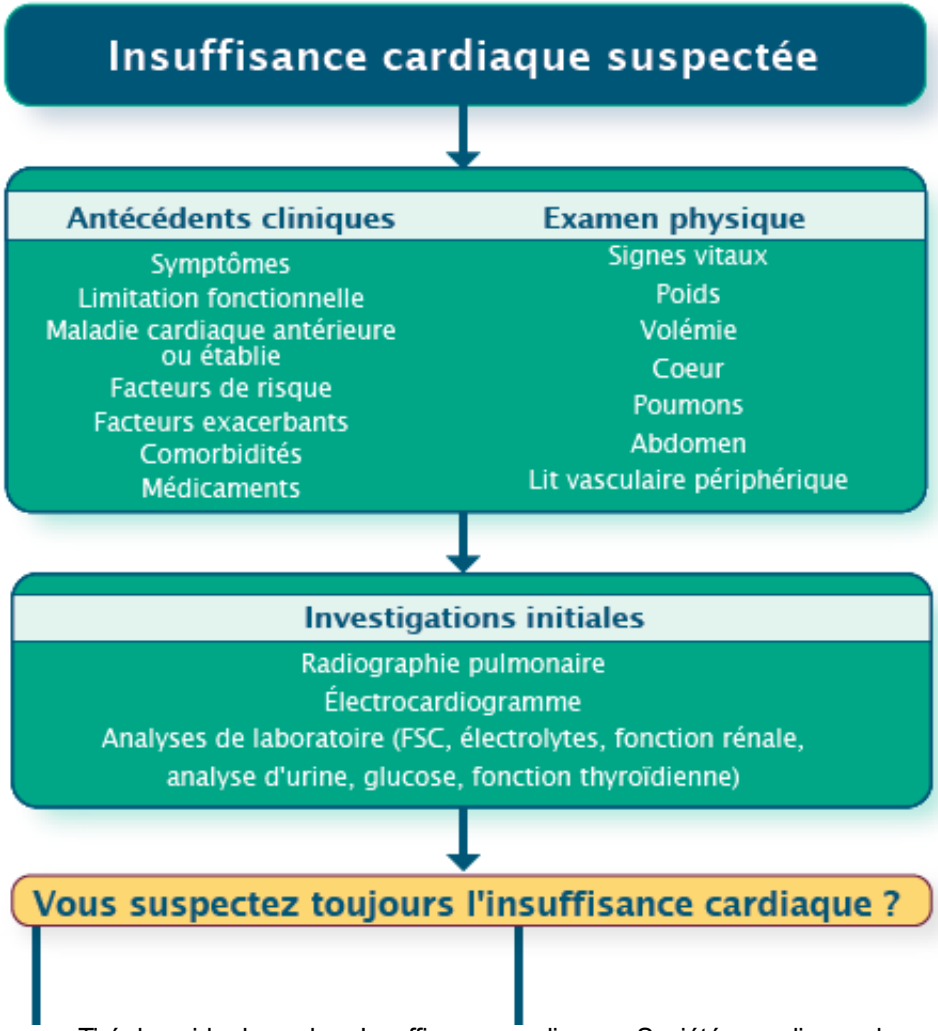
Épanchements pleuraux

Surtout si bilateral, IC fortement probable…

Dyspnée

Caractériser la dyspnée cliniquement :

- Durée/évolution
- Déclenchement de la sensation de la dyspnée :
  - Repos/OTP/DPN
  - À l'effort immédiat
  - Après quelques minutes d'effort
  - En se penchant
  - En montant les escaliers



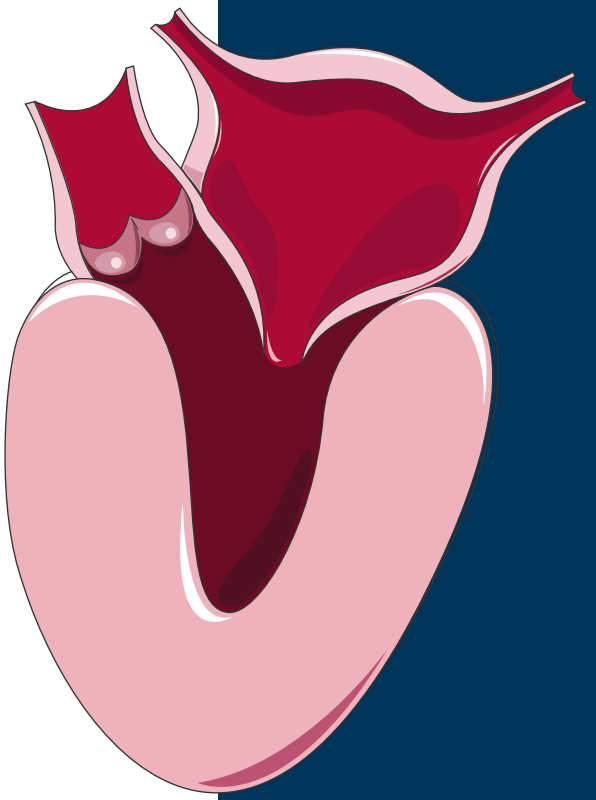
Tiré du guide de poche. Insuffisance cardiaque. Société canadienne de cardiologie 2021

Facteurs de risques

Au développement de l'IC à FeVG préservée :

- Âge avancé
- Femmes
- Obésité
- HTA
- Diabète
- IRC
- FA
- HVG
- Pacemaker
- MPOC
- Apnée du sommeil
- Anémie et carence en fer

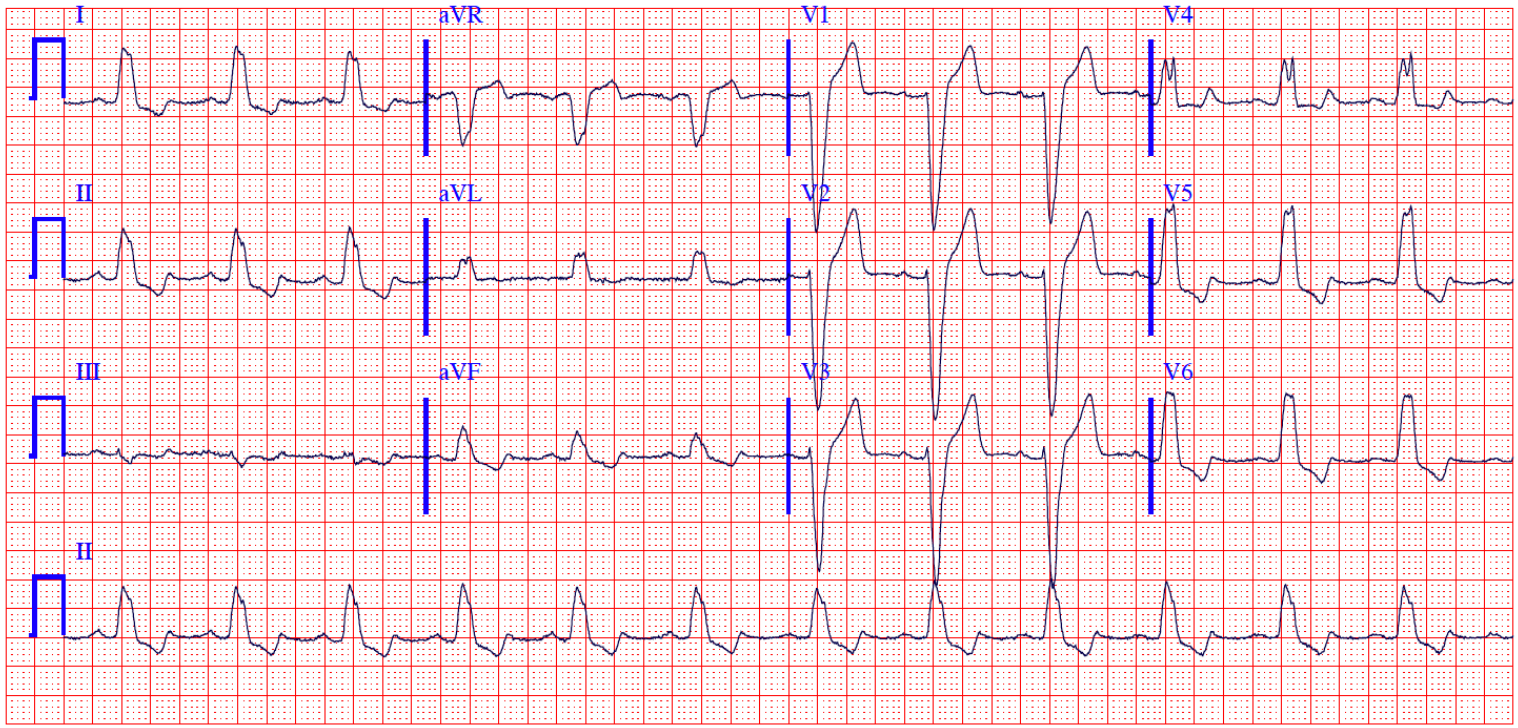
Pieske B. et al. EHJ (2019) 40, 3297-3317



The Figure was partly generated using Servier Medical Art, provided by Servier, licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 unported license

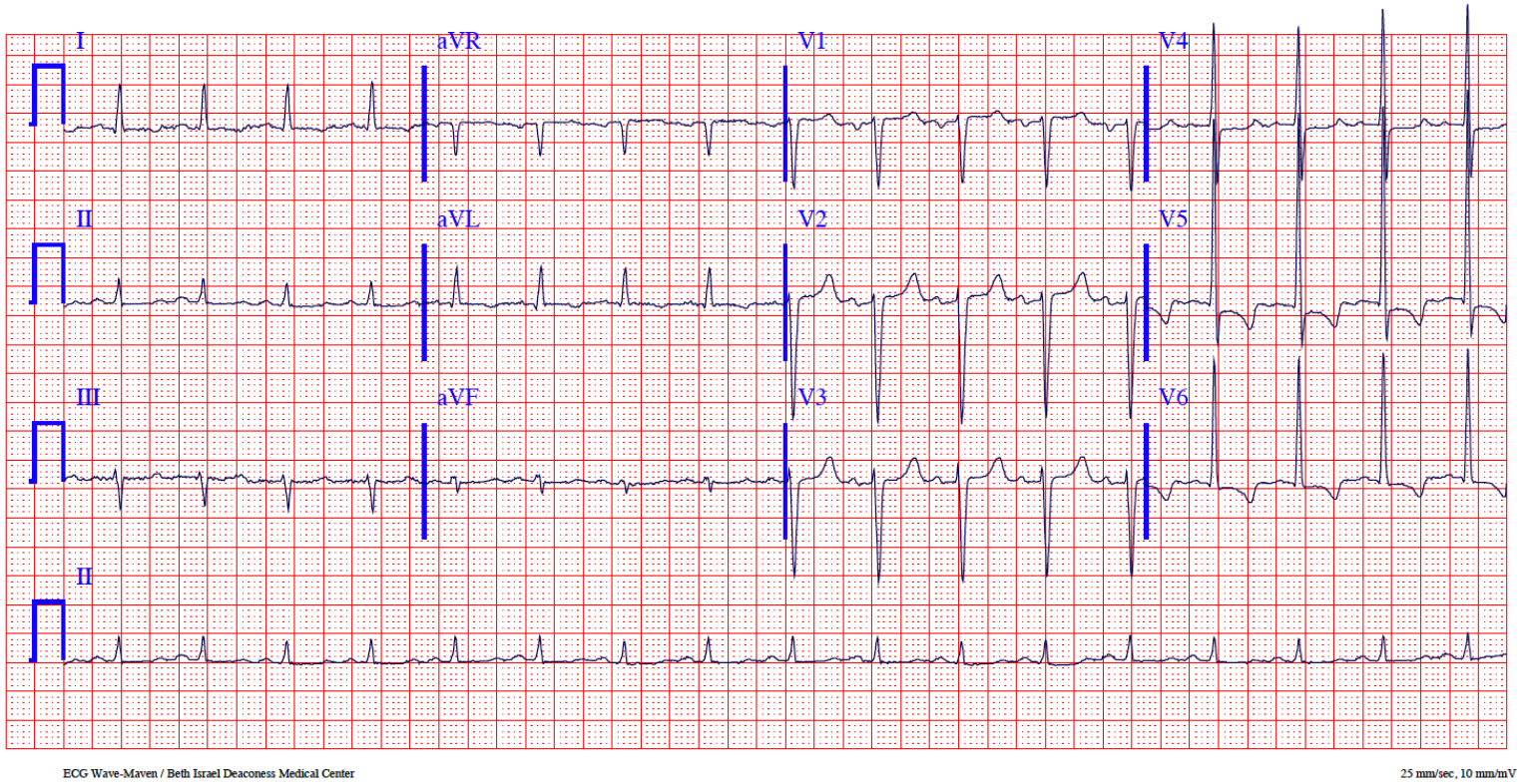
Charactéristiques d'ECG compatibles avec de l'insuffisance cardiaque

- Bloc de branche gauche



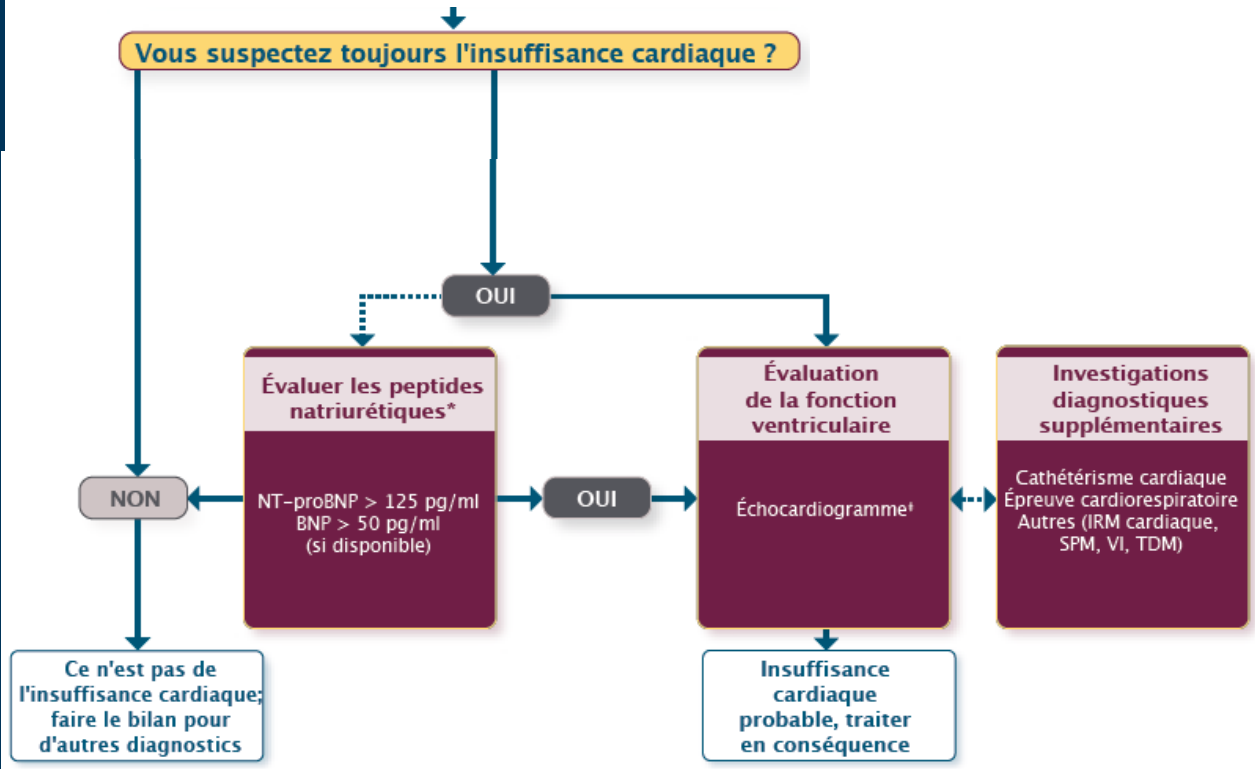
Charactéristiques d'ECG compatibles avec de l'insuffisance cardiaque

- Hypertrophie ventriculaire gauche



IC suspectée

Rôle croissant de l'utilsation précoce et dans le bilan initial du BNP/NT-pro-BNP



Tiré du guide de poche. Insuffisance cardiaque. Société canadienne de cardiologie 2021

Interprétation du BNP

Limite supérieure de la normale

Contexte **clinique**	BNP	NT-**proBNP**
Ambulatoire	35 pg/mL	125 pg/mL
Aigu	<100 pg/mL	<300 pg/mL

Pieske B. et al. EHJ (2019) 40, 3297-3317

Précision diagnostique du BNP

BNP	NT-**proBNP**
100 pg/mL: • 90% sensibilité • 76% spécificité • 79% Valeur predictive positive • 89% Valeur predictive négative	900 pg/mL: • 90% sensibilité • 85% specificité • 76% Valeur predictive positive • 94% Valeur predictive négative
'éliminer IC' avec taux <50 pg/mL : 96% Valeur predictive négative	'Éliminer IC' avec taux <300 pg/mL 98% Valeur predictive nÉgative
	Limites spécifiques à l'âge • <50 ans: 450 pg/mL • 50–75 ans: 900 pg/mL • >75 ans: 1800 pg/mL

Heil B, Tang WH. *Cleve Clin J Med.* 2015;82(12 Suppl 2):S28–S35.

Gradient de probabilité de diagnostiquer de l'insuffisance cardiaque

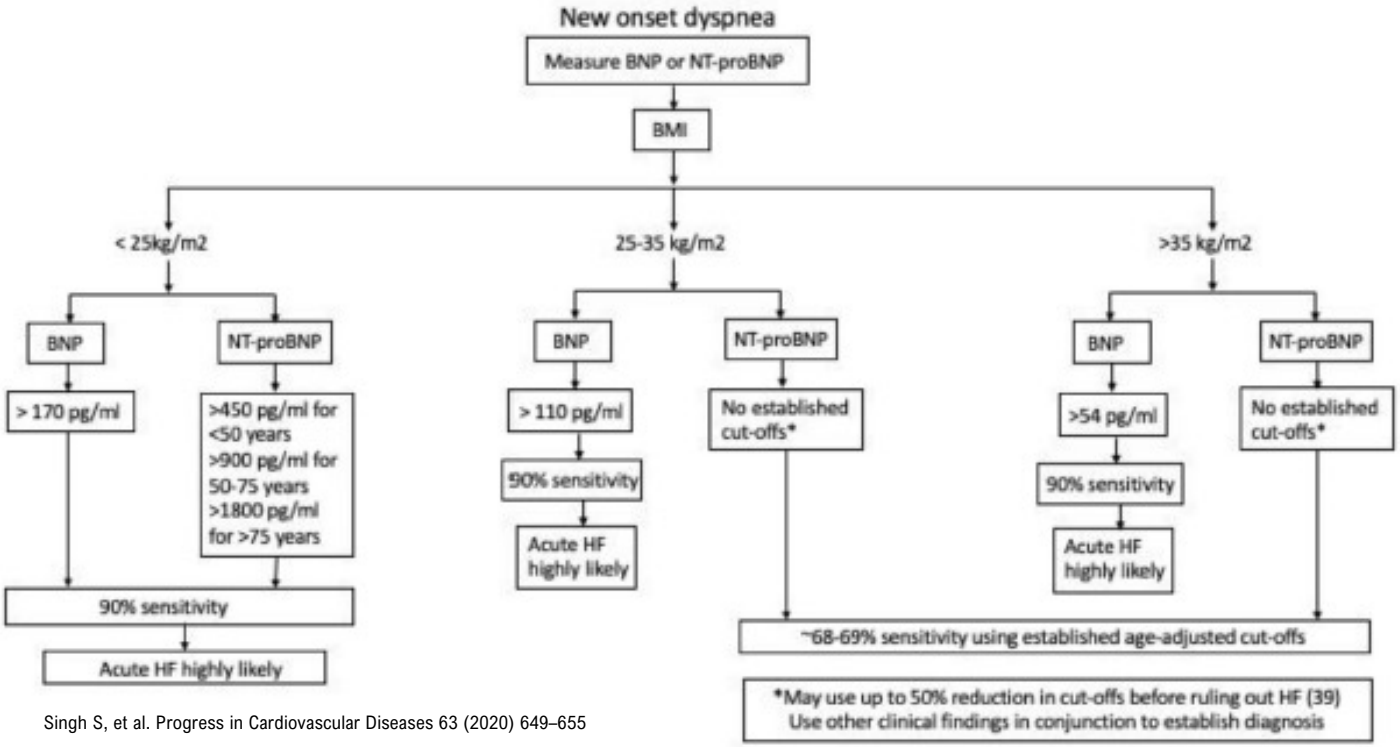
Taux de BNP
Ou
NT-pro-BNP

Taux de peptides natriurétiques limites pour le diagnostic de l'IC

	Age, années	IC peu probable	IC possible mais autres diagnostics devraient être considérés	IC probable
Contexte aigu				
BNP	All	< 100 pg/mL	100-400 pg/mL	> 400 pg/mL
NT-proBNP	< 50	< 300 pg/mL	300-450 pg/mL	> 450 pg/mL
	50-75	< 300 pg/mL	450-900 pg/mL	> 900 pg/mL
	> 75	< 300 pg/mL	900-1800 pg/mL	> 1800 pg/mL
Contexte ambulatoire				
BNP	All	< 50 pg/mL		
NT-proBNP	All	< 125 pg/mL		

Ezekowitz et al. Can J Cardiol. 33 (2017) 1342-1433

L'obésité est associé avec des taux plus faibles de BNP



Singh S, et al. Progress in Cardiovascular Diseases 63 (2020) 649–655

Fig. 3. Algorithm for utilizing NPs for diagnosis of HF with consideration for BMI. This algorithm proposes stratifying patients based on BMI prior to interpreting NP levels. In overweight and obese individuals, a lower cut-off for BNP should be used for the diagnosis of HF. There are no proposed cut-offs for NT-proBNP in these individuals, and up to 50% reduction in existing cut-offs can be used based on clinical judgement with utilization of other clinical findings.

Canadian Cardiovascular Society

Éléments cliniques requis pour poser le diagnostic d'insuffisance cardiaque

Symptômes et/ou signes d'IC causés par une anomalie structurelle ou fonctionnelle

Et corroboré par au moins un des élément suivant

- Crépitants pulmonaires / désaturation
- Œdèmes périphériques
- OTP / DPN

À l'urgence : « IC décompensée flamboyante »

Élévation peptiques natriurétiques

ou

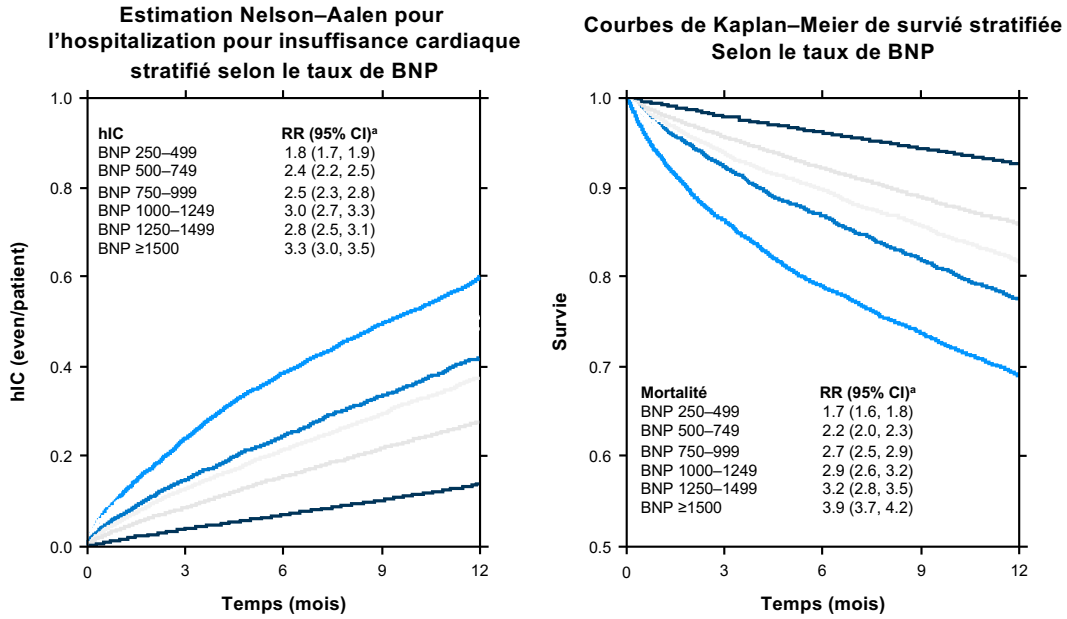
Évidence objective de congestion pulmonaire ou systémique d'origine cardiogénique

Dans la communauté : « IC subclinique »

- Peu d'oedèmes
- Distension veines jugulaires
- Augmentation du tour de taille

Journal of Cardiac Failure DOI: (10.1016/j.cardfail.2021.01.022)

Le taux de BNP est associée avec le risqué hIC et du taux de mortalité



No à risqué										
BNP 0–249	31492	30855	30185	29476	28766	31492	30855	30185	29476	28766
BNP 250–499	12704	12163	11650	11139	10637	12704	12163	11650	11139	10637
BNP 500–749	6197	5821	5508	5185	4876	6197	5821	5508	5185	4876
BNP 750–999	3529	3262	3031	2808	2614	3529	3262	3031	2808	2614
BNP 1000–1249	2244	2055	1866	1744	1625	2244	2055	1866	1744	1625
BNP 1250–1499	1596	1448	1310	1202	1126	1596	1448	1310	1202	1126
BNP ≥1500	6593	5692	5053	4531	4134	6593	5692	5053	4531	4134

- [a]All RR are compared with 0–249 BNP group and are significantly different than 1; P<0.001
- BNP, B-type natriuretic peptide; CI, confidence interval; hHF, hospitalization for heart failure; RR, risk ratio
- Zile MR, et al. Clin Cardiol 2020;43:1501–1510

Echographie cardiaque

Charactéristiques associées avec de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée

Cavité du VG

- Hypertrophie ventriculaire
(F 95 g/m2)
(H 115 g/m2)
- Remodelage concentrique
Ratio paroi/cavité (RWT) > 0,42

Paramètres diastoliques

- Grade de dysfunction diastolique (I, II, III)

Oreillette gauche

- Dilatation volume
(> 34 mL/m2)

TVC échographique

Selon diamètre et compliance de la VCI
Non-dilatée < 21 mmHg
Compliante > 50% aux variations resîratoires
(0–5 mmHg : non-dilatée et compliante)
(5-10 mmHg : dilate ou non-compliante)
(10-20 mmHg : dilatée et non-compliante)

Fonction systolique du VG

- FeVG > 40%
- Étude de "strain" anormal
(le patient est son propre contrôle)
(pattern "cerise-sur-Sunday")

Pression remplissage élevée OG

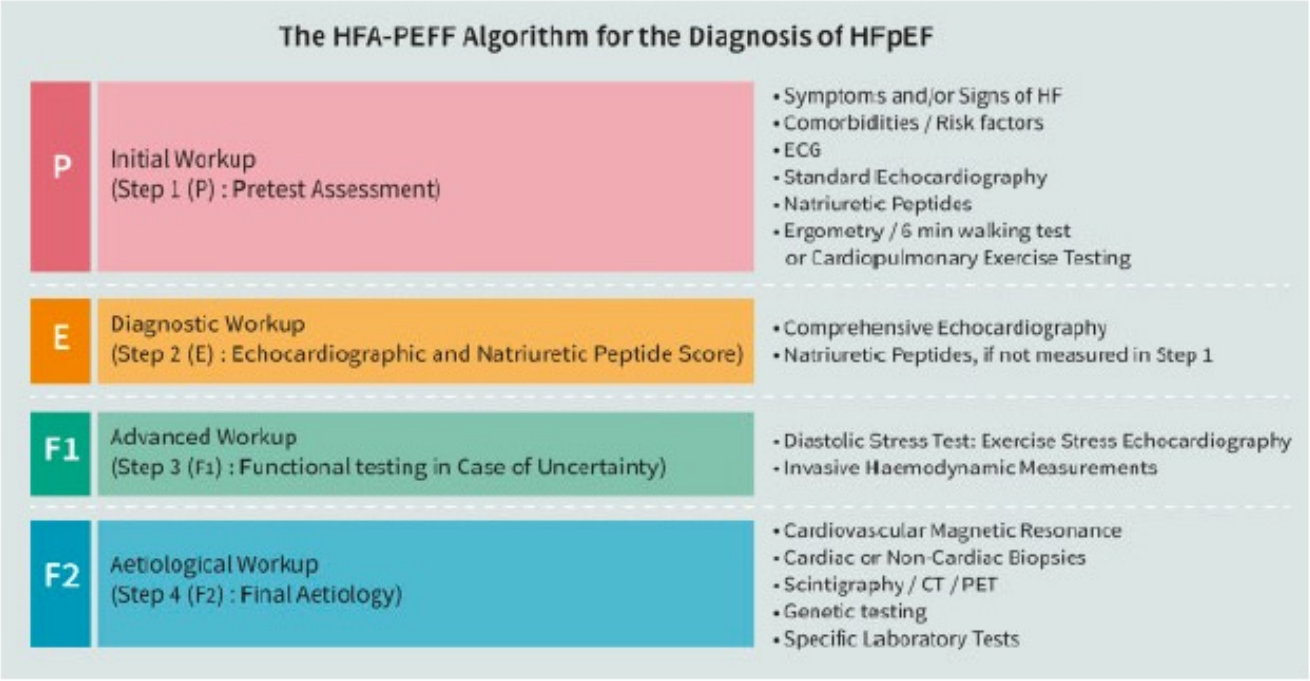
- Ratio E/E'
(élevé plus de 15)

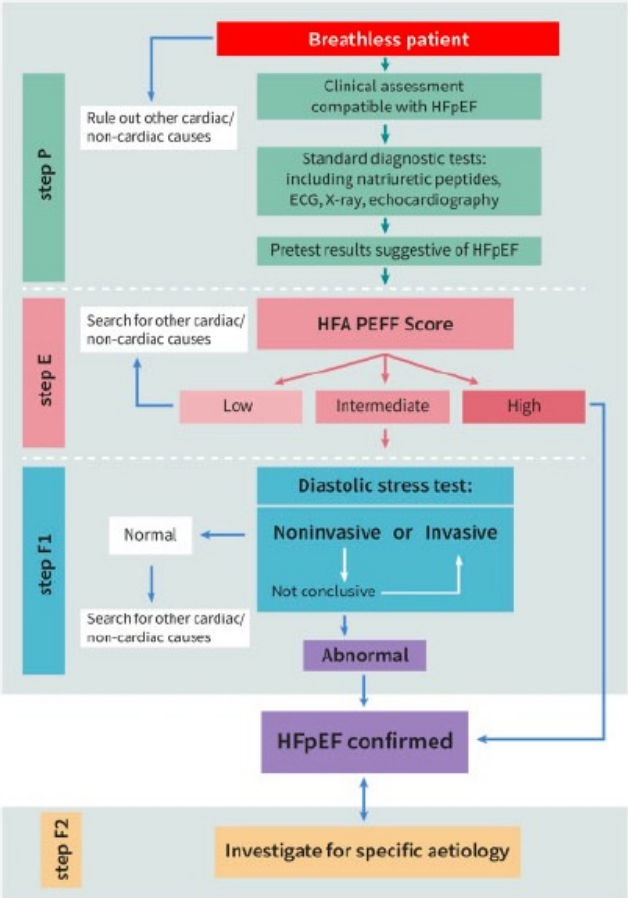
Doppler tricuspidien

- Élévation PAP systolique (> 35 mmHg)
- Velocité tricuspidienne > 2,8 m/s

Algorithme diagnostic

HFA-PEFF





Pieske B. et al. EHJ (2019) 40, 3297-3317

Score HFA-PEFF

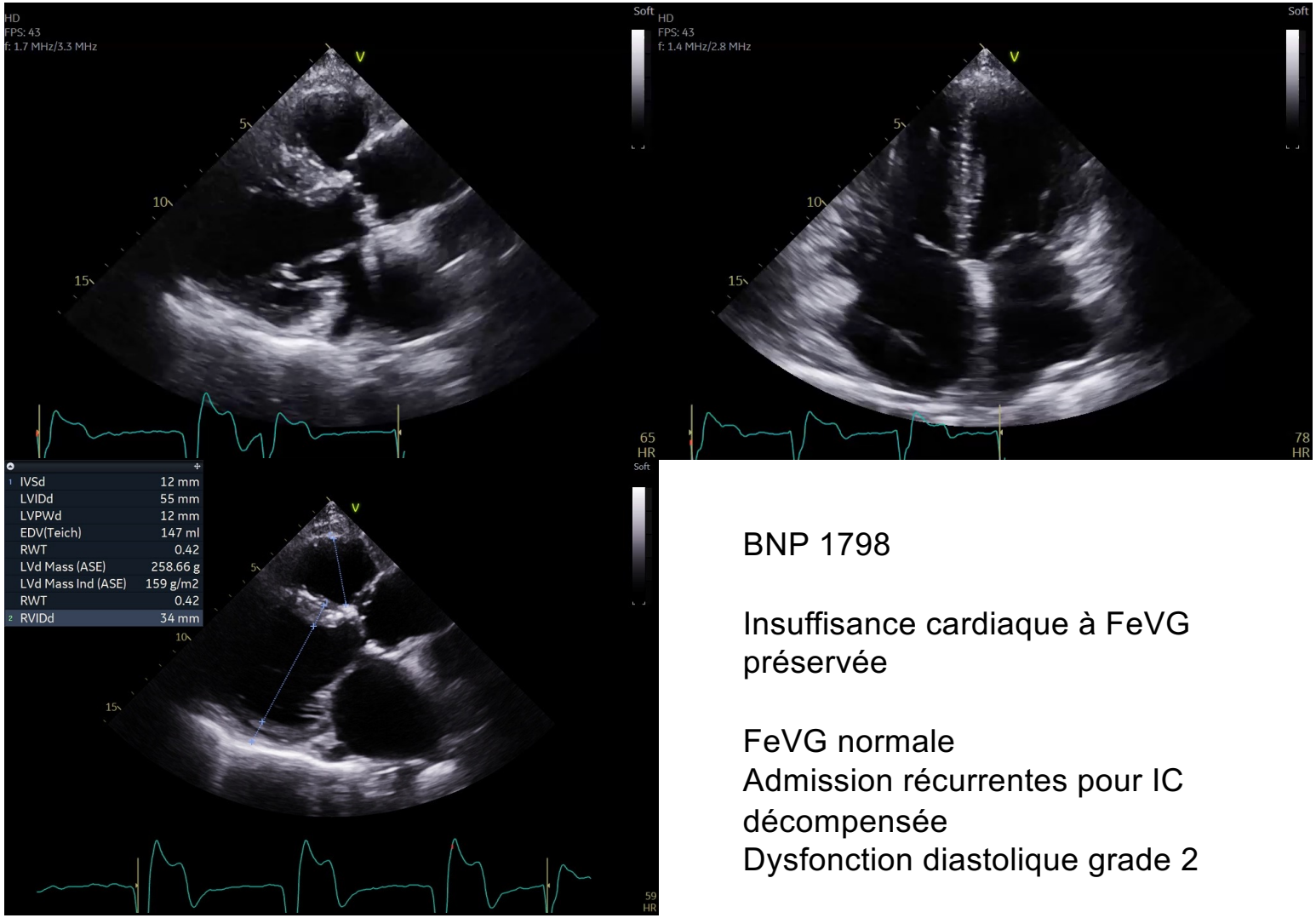
Algorithme diagnostic HFA-PEFF

	Functional	Morphological	Biomarker (SR)	Biomarker (AF)
Major	septal e' < 7 cm/s or lateral e' < 10 cm/s or Average E/e' ≥ 15 or TR velocity > 2.8 m/s (PASP > 35 mmHg)	LAVI > 34 ml/m² or LVMI ≥ 149/122 g/m² (m/w) and RWT > 0,42 #	NT-proBNP > 220 pg/ml or BNP > 80 pg/ml	NT-proBNP > 660 pg/ml or BNP > 240 pg/ml
Minor	Average E/e' 9 -14 or GLS < 16 %	LAVI 29-34 ml/m² or LVMI > 115/95 g/m² (m/w) or RWT > 0,42 or LV wall thickness ≥ 12 mm	NT-proBNP 125-220 pg/ml or BNP 35-80 pg/ml	NT-proBNP 365-660 pg/ml or BNP 105-240 pg/ml

Major Criteria: 2 points	≥ 5 points: HFpEF
Minor Criteria: 1 point	2-4 points: Diastolic Stress Test or Invasive Haemodynamic Measurements

Pieske B. et al. EHJ (2019) 40, 3297-3317

ACE
FPS: 43
f: 1.4 MHz/2.8 MHz
Soft
V
5
10
15
75
HR



BNP 1798

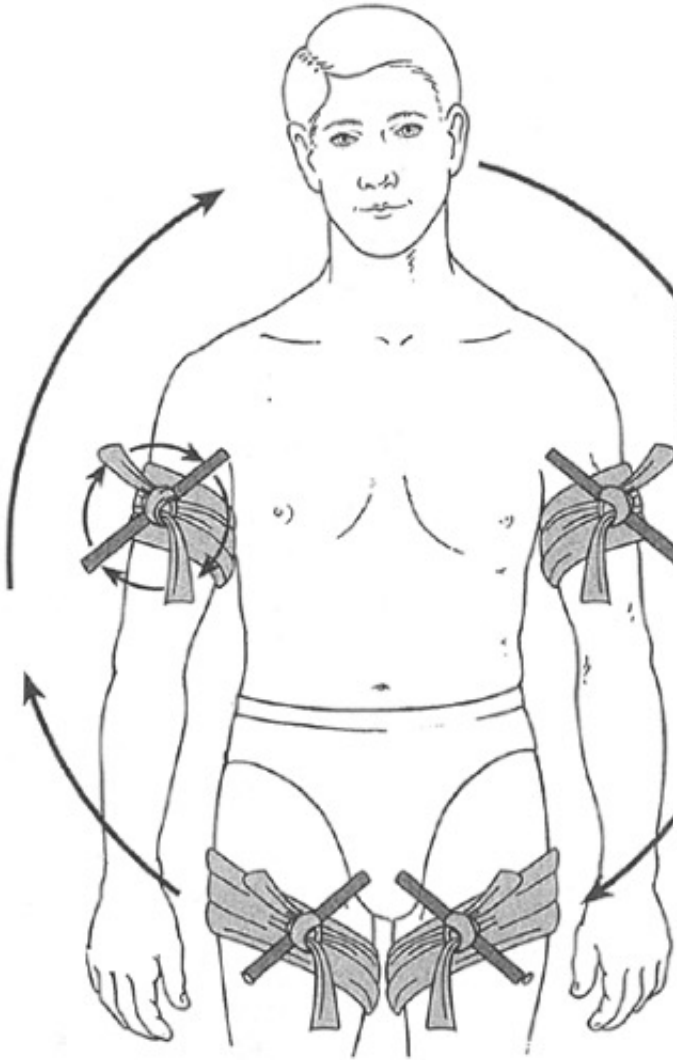
Insuffisance cardiaque à FeVG préservée

FeVG normale
Admission récurrentes pour IC décompensée
Dysfonction diastolique grade 2

03

Traiter

Connaître et initier le nouveau traitement en insuffisance cardiaque à FeVG préservée



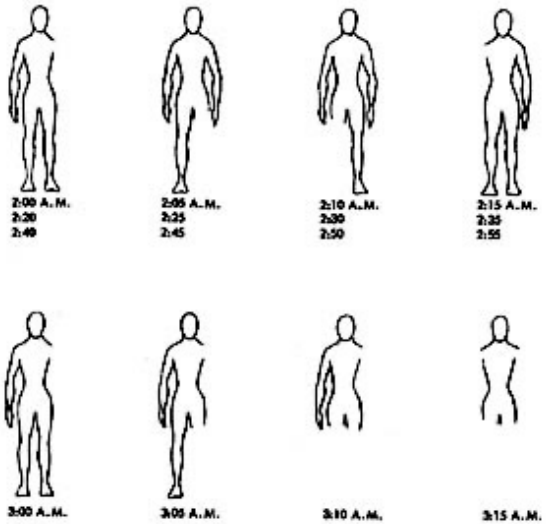
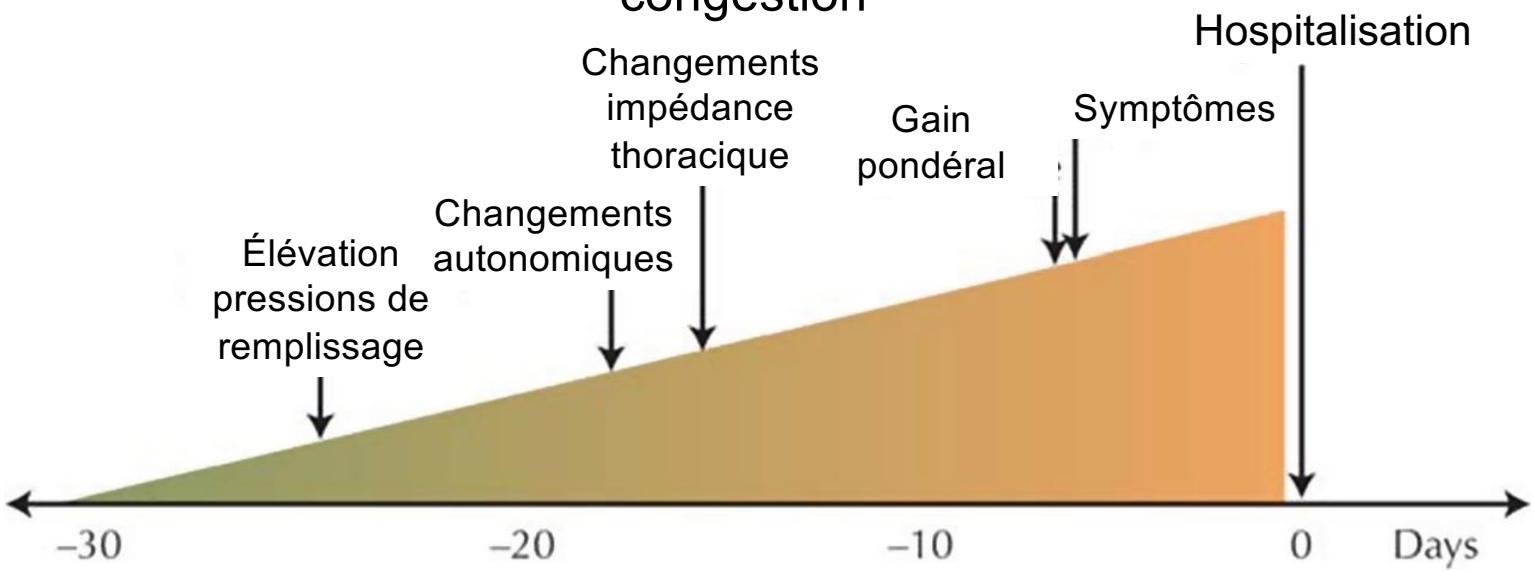
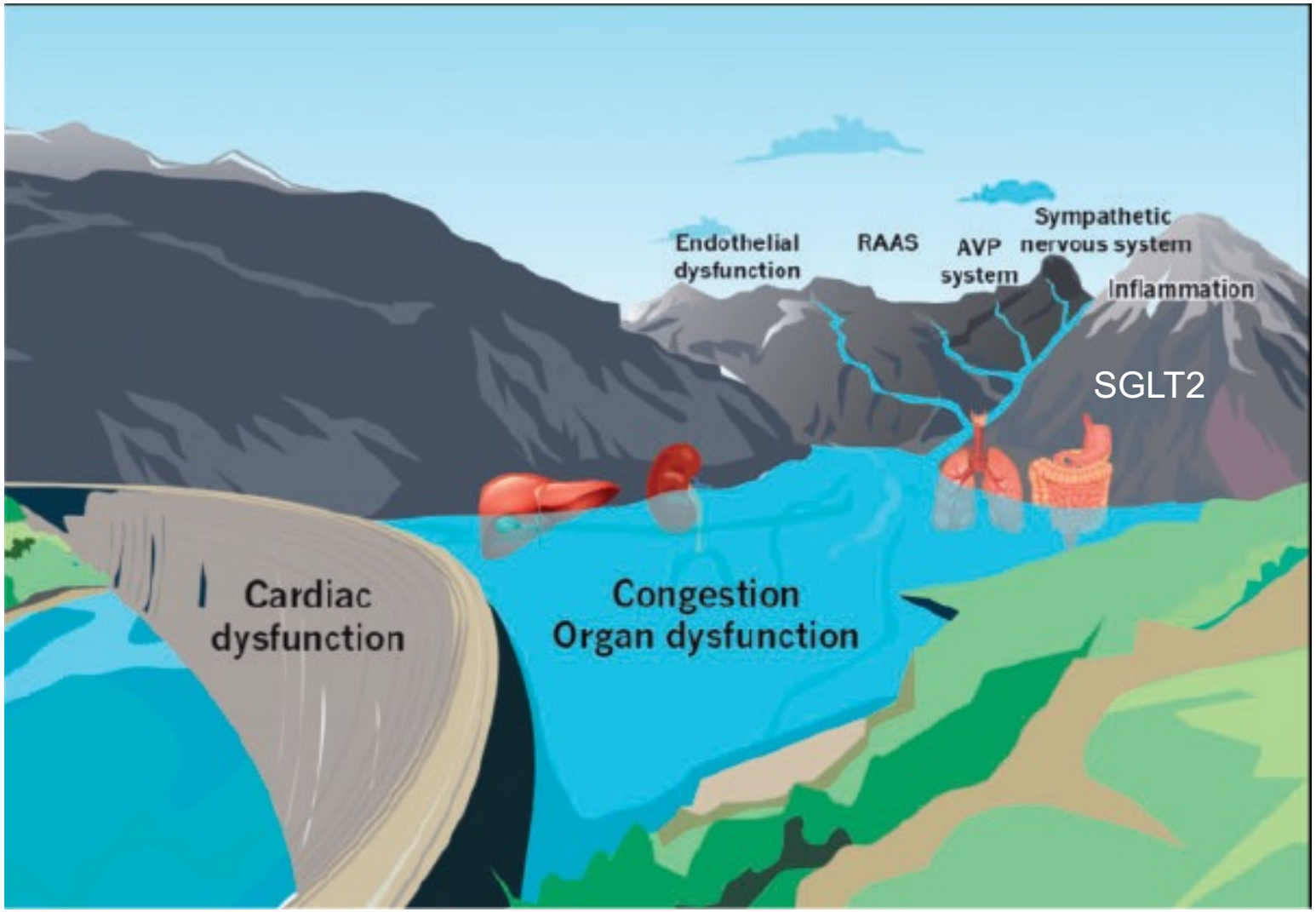


FIG. 10-10. Rotating tourniquet technic. Timing of compression and release of extremities and the sequence of rotation and sequence of removal of tourniquets during a course of tourniquet therapy which was prescribed for 1 hour starting at 2 A.M. Anatomy shown in figures indicates extent of circulation.

Pathophysiologie de congestion



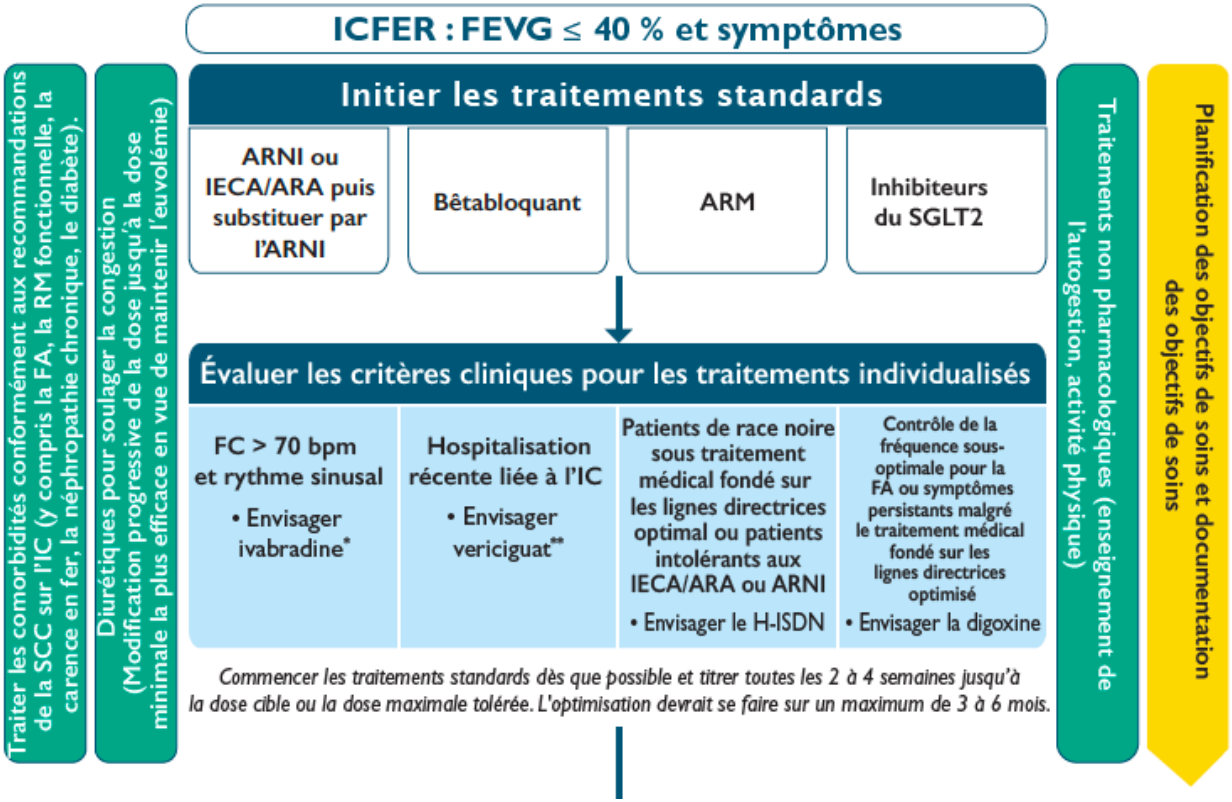
Fudim et al. JAHA 2017



Arrigo et al. Eur Heart J Suppl 2016

ICFEr

Traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite



Tiré du guide de poche. Insuffisance cardiaque. Société canadienne de cardiologie 2021

Essais cliniques en ICFEp

Jusqu'à récemment, les essais cliniques ont été largement negatives dans l'atteinte de leur issue primaire

CHARM-preserved
2003
Candesartan
Pas de reduction issue hIC ou décès CV

DIG-PEF
2006
Digoxin
Pas de reduction hospit CV ou totale, ou mortalité totale, CV, lié IC

PEP-CHF
2006
Perindopril
Pas de reduction hIC ou mortalité totale

I-Preserve
2008
Irbesartan
Pas reduction hospitalization CV ou mortalité totale

TOP-CAT
2014
Spironolactone
Pas de reduction hIC ou mortalité CV

PARAGON-HF
2019
Sacubitril/valsartan
Pas reduction hIC ou mortalité CV

Plan de l'étude EMPEROR-Preserved

Étude de phase III* auprès de patients atteints d'ICFEp

But : Examiner l'innocuité et l'efficacité de l'empagliflozine par rapport au placebo chez des patients atteints d'IC avec fraction d'éjection préservée

Population : Patients avec et sans DT2, âgés de ≥18 ans, IC chronique (catégorie NYHA II–IV)

EMPEROR-Preserved
FEVG >40 %
5 988 patients

- Empagliflozine 10 mg 1 f.p.j.
- Placebo

Durée médiane du suivi de 26,2 mois

PARAMÈTRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL COMPOSÉ

Temps écoulé avant la survenue d'un décès CV attesté ou d'une première HIC attestée

PARAMÈTRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES DE CONFIRMATION

- Première HIC attestée ou HIC récurrente attestée
- Variation du DFGe (CKD-EPI) par rapport à la valeur initiale

Anker S et al. N Engl J Med. 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2107038.

EMPEROR-Preserved: Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères **d'inclusion**	Critères **d'exclusion**

• ≥18 ans
• IC chronique de catégorie NYHA II–IV
• **FEVG >40 %**
• **NT-proBNP :**
  • **>300 pg/mL** chez les patients sans FA
  • **>900 pg/mL** chez les patients avec FA
• **Changements structuraux du cœur** (augmentation du volume auriculaire gauche ou masse ventriculaire gauche)
ou HIC au cours des 12 mois précédant la sélection
	• IM, pontage aortocoronarien ou autre chirurgie CV majeure, AVC ou AIT ≤90 jours avant la visite 1
	• Ayant subi ou devant subir une greffe du cœur
	• Insuffisance cardiaque aiguë décompensée
	• TAS ≥180 mmHg à la randomisation
	• Hypotension symptomatique et/ou TAS <100 mmHg
	• DFGe <20 mL/min/1,73 m^2 ou nécessitant une dialyse

D'autres critères s'appliquent

FA, fibrillation auriculaire; CV, cardiovasculaire; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé; IC, insuffisance cardiaque; HIC; hospitalisation pour insuffisance cardiaque; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche; NT-proBNP, fraction n-terminale du peptide natriurétique; NYHA: New York Heart Association; TAS, tension artérielle systolique; AIT, accident ischémique transitoire.

Anker S et al. N Engl J Med. 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2107038.

EMPEROR-Preserved :
Caractéristiques des patients au début de l'étude (1/3)

	Empagliflozine **(n=2 997)**	Placebo (n=2 991)
Âge, ans (moyenne±ÉT)	71,8±9,3	71,9±9,6
Femmes, n (%)	1 338 (44,6)	1 338 (44,7)
IMC, kg/m^2	29,77±5,8	29,90±5,9
Race, n (%)		
Blanche	2 286 (76,3)	2 256 (75,4)
Noire	133 (4,4)	125 (4,2)
Asiatique	413 (13,8)	411 (13,7)
Autre ou manquante	165 (5,5)	199 (6,7)
Région, n (%)		
Amérique du Nord	360 (12,0)	359 (12,0)
Amérique latine	758 (25,3)	757 (25,3)
Europe	1 346 (44,9)	1 343 (44,9)
Asie	343 (11,4)	343 (11,5)
Autre	190 (6,3)	189 (6,3)

ÉT, écart-type

Anker S et al. N Engl J Med. 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2107038.

EMPEROR-Preserved :
Caractéristiques des patients au début de l'étude (2/3)

	Empagliflozine (n=2 997)	Placebo (n=2 991)
Fréquence cardiaque, bpm	70,4±12,0	70,3±11,8
TA systolique, mmHg	131,8±15,6	131,9±15,7
FEVG, %	54,3±8,8	54,3±8,8
>40 à <50 %, n (%)	995 (33,2)	988 (33,0)
≥50 à <60 %, n (%)	1 028 (34,3)	1 030 (34,4)
≥60 %, n (%)	974 (32,5)	973 (32,5)
NT-proBNP, médian (IIQ), pg/mL	994 (501, 1 740)	946 (498, 1 725)
Étiologie de l'IC, n (%)		
Ischémique	1 079 (36,0)	1 038 (34,7)
Non ischémique	1 917 (64,0)	1 953 (65,3)
Classe fonctionnelle du NYHA, n (%)		
Classe I	3 (0,1)	1 (<0,1)
Classe II	2 432 (81,1)	2 451 (81,9)
Classe III	552 (18,4)	531 (17,8)
Classe IV	10 (0,3)	8 (0,3)

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type, sauf indication contraire. IMC, indice de masse corporelle; TA, tension artérielle; bpm, battements par minute; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Anker S et al. N Engl J Med. 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2107038.

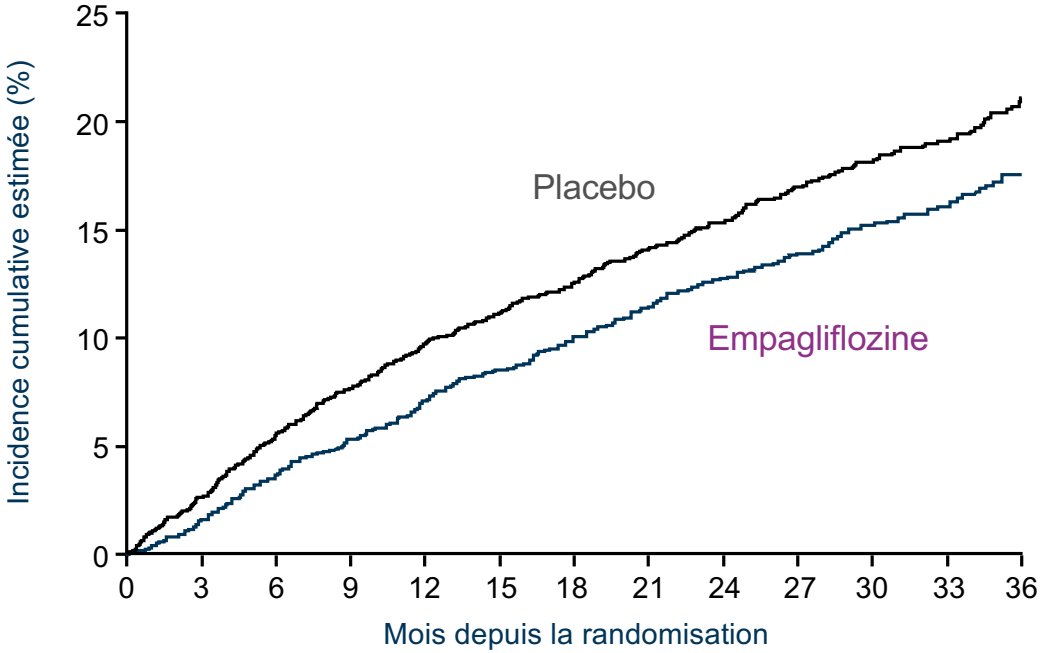
EMPEROR-Preserved :
Caractéristiques des patients au début de l'étude (3/3)

	Empagliflozine (n=2 997)	Placebo (n=2 991)
DFGe, mL/min/1,73 m^2	60,6±19,8	60,6±19,9
<60 mL/min/1,73 m^2, n (%)	1 504/2 997 (50,2)	1 484/2 989 (49,6)
Antécédents CV, n (%)		
HIC <12 mois	699 (23,3)	670 (22,4)
Fibrillation auriculaire	1 543 (51,5)	1 514 (50,6)
Diabète sucré	1 466 (48,9)	1 472 (49,2)
Hypertension	2 721 (90,8)	2 703 (90,4)
Médicaments CV, n (%)		
iSRAA ± inhibiteur de la néprilysine	2 428 (81,0)	2 404 (80,4)
ARNI	65 (2.2)	69 (2.3)
ARM	1 119 (37,3)	1 125 (37,6)
Bêta-bloquant	2 598 (86,7)	2 569 (85,9)
Glycosides digitaliques	293 (9,8)	263 (8,8)
Aspirine	1 240 (41,4)	1 272 (42,5)
Statines	2 042 (68,1)	2 089 (69,8)

CV, cardiovasculaire; IC, insuffisance cardiaque; HIC; hospitalisation pour insuffisance cardiaque; IIQ, intervalle interquartile; NT-proBNP, fraction n-terminale du peptide natriurétique; ARNI, inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine.

Anker S et al. N Engl J Med. 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2107038.

L'empagliflozine a été associée à une RRR significative de 21 % du paramètre d'évaluation principal composé de décès CV ou d'HIC



Patients à risque													
Placebo	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400
Empagliflozine	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402

RRR 21 %

RRA 3,3 %

NNT*=31

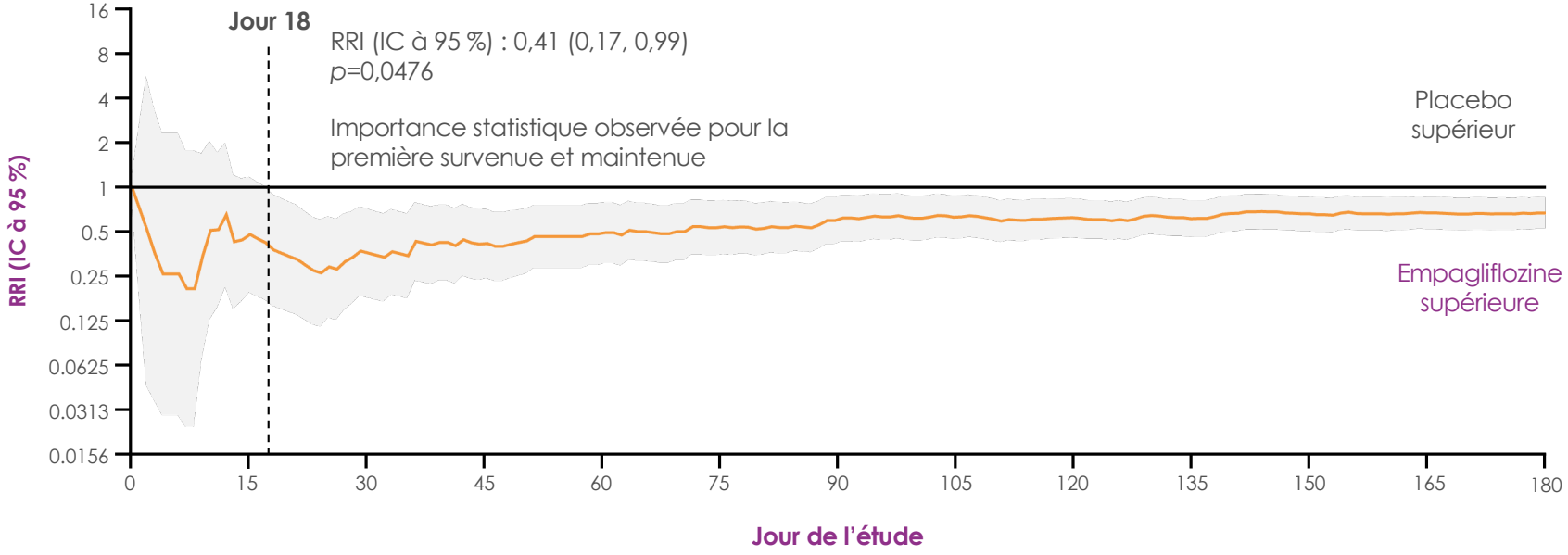
RRI : 0,79
(IC à 95 % : 0,69, 0,90)
p<0,001

Empagliflozine :
415 (13,8 %) patients avec événement
Incidence : 6,9/100 patients-années
Placebo :
511 (17,1 %) patients avec événement
Incidence : 8,7/100 patients-années

*Durant une période d'étude médiane de 26 mois.
RRA, réduction du risque absolu; IC, intervalle de confiance; RRI, rapport des risques instantanés; NNT, nombre nécessaire pour traiter; RRR, réduction du risque relatif.
Anker S et al. N Engl J Med. 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2107038.

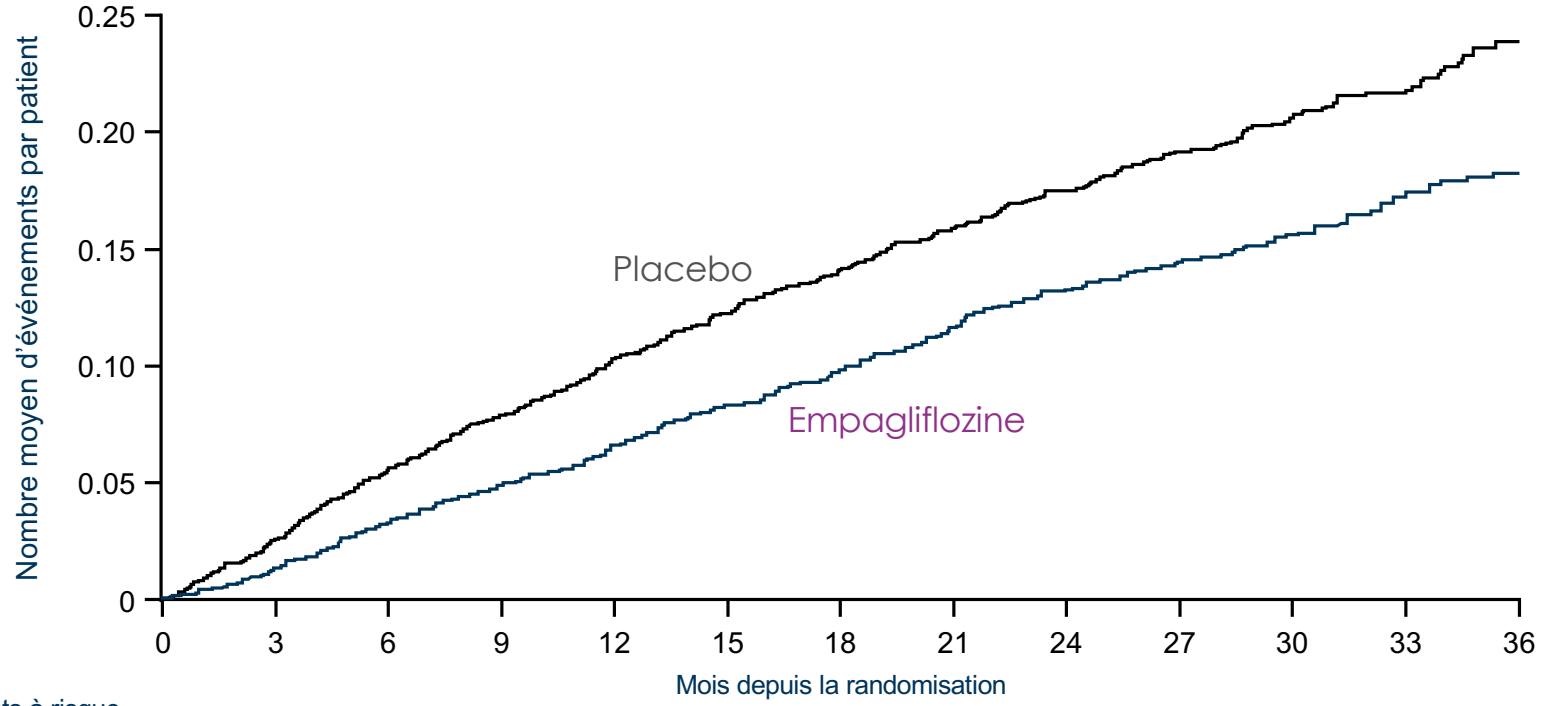
EMPEROR-Preserved : Bienfait rapide et constant observé avec l'empagliflozine au jour 18 en termes de décès CV ou d'HIC

Effet de l'empagliflozine p/r au placebo sur le temps écoulé avant le décès CV ou une HIC (paramètre d'évaluation principal)*



*Temps écoulé avant la premier événement évalué au moyen d'une analyse de régression Cox.
IC, intervalle de confiance; CV, cardiovasculaire; HIC, hospitalisation pour insuffisance cardiaque; RRI, rapport des risques instantanés.
Butler J *et al. Eur J Heart Fail*. 2022;24:245.

L'empagliflozine a réduit le risque d'une première HIC et d'HIC récurrentes de 27 % - paramètre d'évaluation secondaire de confirmation



Patients à risque													
Placebo	2991	2945	2901	2855	2816	2618	2258	1998	1695	1414	1061	747	448
Empagliflozine	2997	2962	2913	2869	2817	2604	2247	1977	1684	1429	1081	765	446

RRR 27 %

RRI : 0,73
(IC à 95 % : 0,61, 0,88)
p<0,001

Empagliflozine : 407 patients avec un événement
Placebo : 541 patients avec un événement

IC, intervalle de confiance; RRI, rapport des risques instantanés; RRR, réduction du risque relatif.
Anker S et al. N Engl J Med. 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2107038.

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée ne peut pas recommander l'utilisation des produits pour des indications ne figurant pas dans la monographie canadienne approuvée.

EMPEROR-Preserved : Effet sur les composantes individuelles du paramètre d'évaluation principal

	Empagliflozine **(n=2 997)**		Placebo (n=2 991)		Rapport des **risques instantanés (IC à 95 %)**	valeur ***p***
	n (%)	Événements /100 patients-années	n (%)	Événements/ 100 patients-années		
Paramètre **d'évaluation principal composé**	415 (13,8)	6,9	511 (17,1)	8,7	0,79 (0,69, 0,90)	<0,001
HIC	259 (8,6)	4,3	352 (11,8)	6,0	0,71 (0,60, 0,83)	ND
Décès CV	219 (7,3)	3,4	244 (8,2)	3,8	0,91 (0,76, 1,09)	ND

Les deux composantes du paramètre d'évaluation principal, soit le décès CV ou l'HIC, ont contribué à un paramètre d'évaluation principal positif

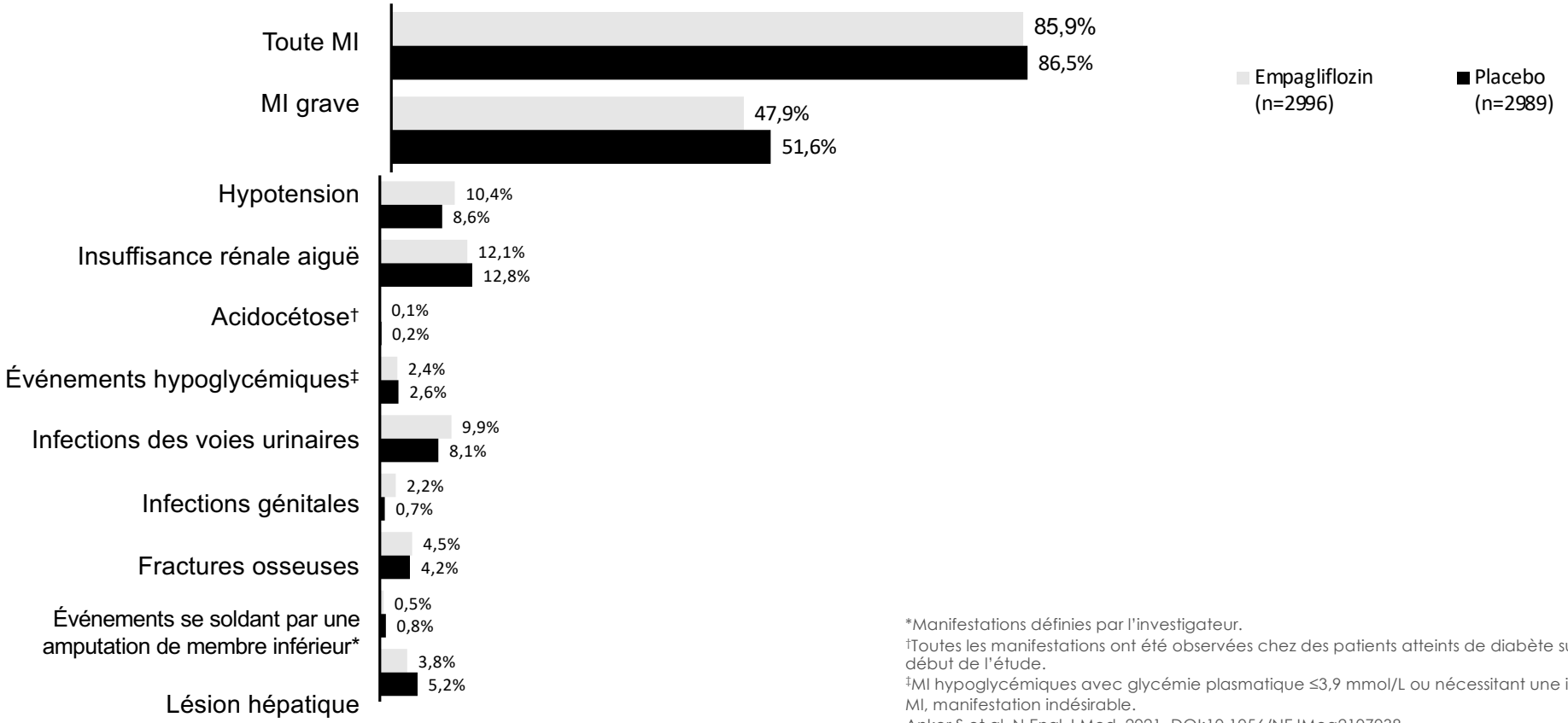
IC, intervalle de confiance; CV, cardiovasculaire; HIC; hospitalisation pour insuffisance cardiaque; ND, non déclaré.
Anker S et al. N Engl J Med. 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2107038.

EMPEROR-Preserved : Autres paramètres prédéterminés

	Empagliflozine **(n=2 997)**	Événements/ 100 patients-années	Placebo (n=2 991)	Événements/ 100 patients-années	Rapport des **risques instantanés** **(IC à 95 %)**
Variation du score KCCQ après 52 semaines*, moyenne corrigée ± ET	4,51±0,31	–	3,18±0,31	–	1,32‡ (0,45, 2,19)
Nombre **total d'hospitalisations** toutes causes confondues	2 566	–	2 769	–	0,93 (0,85, 1,01)
Paramètre d'évaluation **rénal** composé† n (%)	108 (3,6)	2,1	112 (3,7)	2,2	0,95 (0,73, 1,24)
Survenue **du diabète** chez des patients prédiabétiques, n (%)	120 (12,0)	6,1	137 (14,0)	7,4	0,84 (0,65, 1,07)
Mortalité toutes causes confondues, n (%)	422 (14,1)	6,6	427 (14,3)	6,7	1,00 (0,87, 1,15)

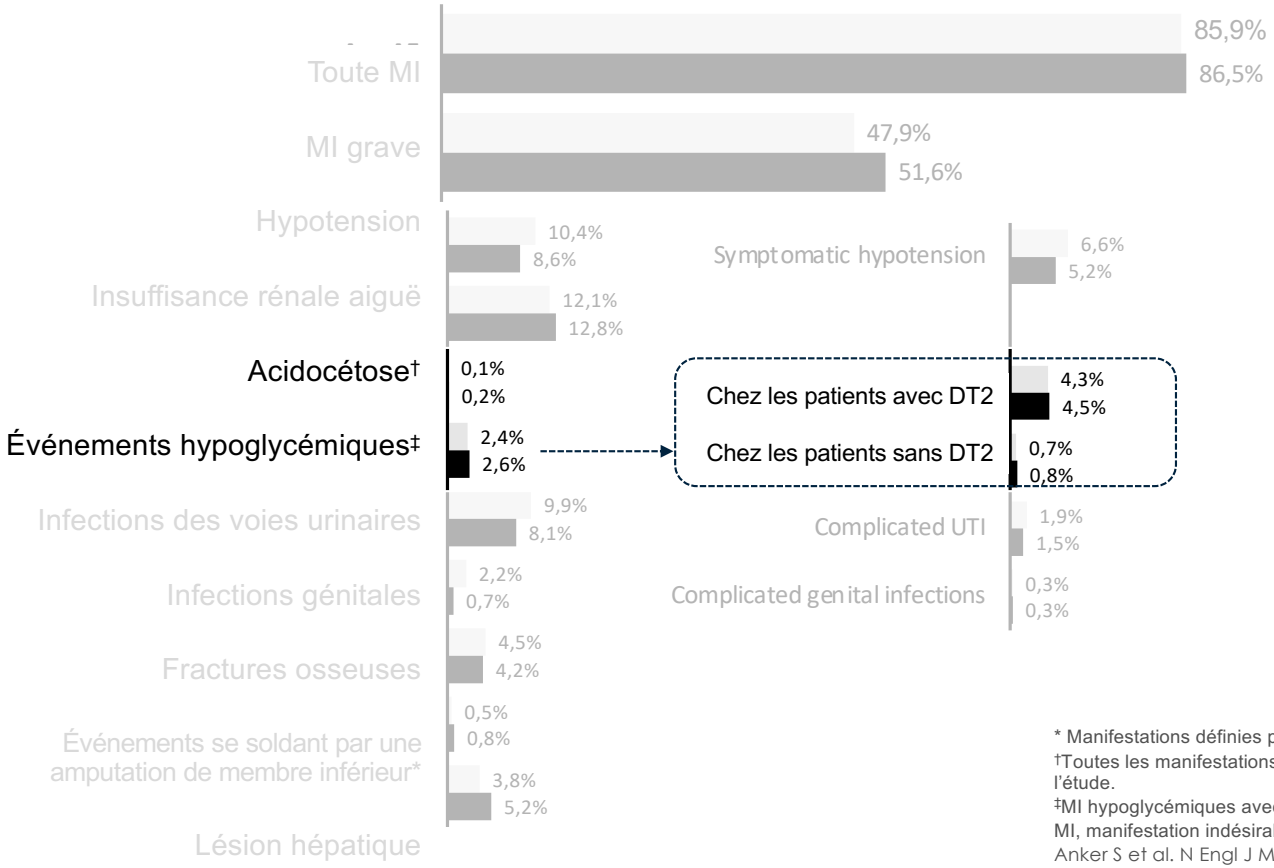
*Analyse effectuée au moyen d'un modèle mixte de mesures répétées incluant l'âge, le DFGe initial (CKD-EPI)cr et la FEVG initiale à titre de covariables linéaires et le score initial par visite, visite par traitement, sexe, région, semaine de contact et statut de diabète initial à titre d'effets fixes.
†Défini comme temps écoulé avant la première survenue de (1) dialyse chronique; (2) greffet rénale; (3) réduction soutenue du DFGe de ≥40 %; ou (4) DFGe soutenu de <15 mL/min/1,73 m^2 pour les patients ayant un DFGe initial de ≥30 mL/min/1,73 m^2 ou de <10 mL/min/1,.73 m^2 pour les patients ayant un DFGe initial de <20 mL/min/1,73 m^2.
‡Différence moyenne corrigée.
IC, intervalle de confiance; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé; *KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire;* FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche.
Anker S et al. N Engl J Med. 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2107038.

EMPEROR-Preserved : Quelques manifestations indésirables d'intérêt



*Manifestations définies par l'investigateur.
†Toutes les manifestations ont été observées chez des patients atteints de diabète sucré au début de l'étude.
‡MI hypoglycémiques avec glycémie plasmatique ≤3,9 mmol/L ou nécessitant une intervention.
MI, manifestation indésirable.
Anker S et al. N Engl J Med. 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2107038.

EMPEROR-Preserved : Quelques manifestations indésirables d'intérêt



Empagliflozin (n=2996)

Placebo (n=2989)

La fréquence d'hypoglycémie et d'acidocétose était semblable dans les deux groupes de traitement

* Manifestations définies par l'investigateur.
†Toutes les manifestations ont été observées chez des patients atteints de diabète sucré au début de l'étude.
‡MI hypoglycémiques avec glycémie plasmatique ≤3,9 mmol/L ou nécessitant une intervention.
MI, manifestation indésirable; DT2, diabète de type 2.
Anker S et al. N Engl J Med. 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2107038.

Indication canadienne

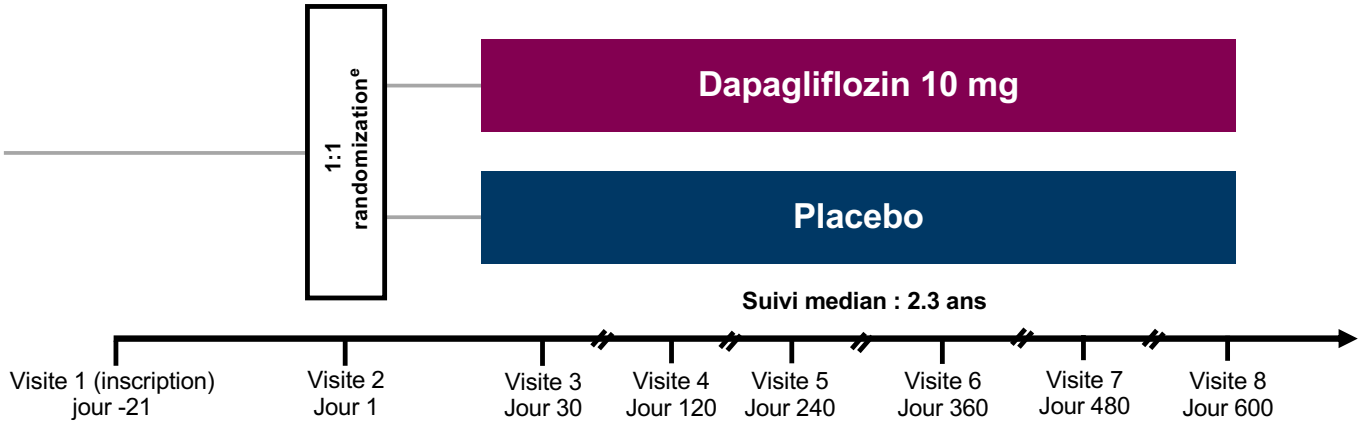
La monographie Canadienne du produit Jardiance (empagliflozine) a été mise à jour le 6 avril 2022

Indiqué les adultes, en appoint au traitement standard, pour le traitement de l’insuffisance cardiaque.

DELIVER - Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure

6263 Patients

- ≥40 ans avec ou sans diabète type 2
- FeVG >40%[a] avec évidence d'anomalie structurelle cardiaque dans les 12 derniers mois
- IC symptomatique NYHA Classe II-IV à l'inscription avec signes et symptoms typiques d'IC depuis ≥6 semaines avant l'inscriptions avec un utilisation au moins intermittente d'un diurétique
- NT-proBNP élevé
- TGFe[c] ≥25 mL/min/1.73 m^2
- Ambulatoire ou hospitalisation avec thérapie IV pour IC cessée[d] depuis ≥24 heures



Issue primaire

- Temps à la survenue d'une composante d'issue combine de mortalité CV ou événement IC décompensée
  (hIC ou visite urgente pour IC)
  - Population totale
  - Patients avec FeVG <60%

Issues secondaires

- Nombre total d'événements d'IC (premier ou recurrent) et mortalité CV dans la population totale et patients avec FeVG <60%
- Changement du score KCCQ-TSS à 8 mois
- Temps à la survenue de mortalité CV
- Temps à la survenue de mortalité totale

[a]Patients with an LVEF ≤40% were also included; [b]LV hypertrophy or LA enlargement; [c]Based on Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Equation; [d]Including diuretics; [e]Stratified by T2D status (established diagnosis/HbA1c ≥6.5% at enrollment).

1. Solomon SD et al. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(7):1217-1225; 2. Solomon SD et al. *JACC Heart Fail*. 2022;10(3):184-197; 3. Solomon SD et al. Online ahead of print. *N Engl J Med*. 2022.

DELIVER - Caractéristiques de base (1)

Characteristique	Dapagliflozin 10 mg (n=3131)	Placebo (n=3132)
Age, yr	71.8 ± 9.6	71.5 ± 9.5
Sexe féminin, n (%)	1364 (43.6)	1383 (44.2)
Race[a], n (%)		
Asiatique	630 (20.1)	644 (20.6)
Noire	81 (2.6)	78 (2.5)
Blanche	2214 (70.7)	2225 (71.0)
Autre	206 (6.6)	185 (5.9)
Region, n (%)		
Amérique du Nord	428 (13.7)	423 (13.5)
Amérique Latine	602 (19.2)	579 (18.5)
Europe et Arabie Saoudite	1494 (47.7)	1511 (48.2)
Asie	607 (19.4)	619 (19.8)

± value is mean ± SD. Percentages might not total 100 because of rounding.
[a]Reported by investigators.
LVEF = left ventricular ejection fraction; SD = standard deviation; yr = years.
Solomon SD et al. Online ahead of print. *N Engl J Med*. 2022.

DELIVER - Caractéristiques de base (2)

Characteristique	Dapagliflozin 10 mg (n=3131)	Placebo (n=3132)
Fréquence cardiaque, bpm	72 ± 12	71 ± 12
TA systolique, mm Hg	128 ± 15	128 ± 15
IMC, kg/m^2	29.8 ± 6.2	29.9 ± 6.1
Obésité (IMC ≥30 kg/m^2), n (%)	1395 (44.6)	1392 (44.5)
TFGe moyen, mL/min/1.73 m^2	61 ± 19	61 ± 19
TFGe <60 mL/min/1.73 m^2, n (%)	1516 (48.4)	1554 (49.6)
Antécédents médicaux, n (%)		
DB2	1401 (44.7)	1405 (44.9)
hIC dans passé	1270 (40.6)	1269 (40.5)
FeVG ≤40% dans passé	572 (18.3)	579 (18.5)
Fibrillation/ flutter auriculaire	1758 (56.1)	1794 (57.3)
Fibrillation/ flutter auriculaire à l'ECG à l'inscription	1327 (42.4)	1317 (42.1)
Hypertension	2755 (88.0)	2798 (89.3)

± value is mean ± SD.

BMI = body mass index; bpm = beats per minute; ECG = electrocardiogram; eGFR = estimated glomerular filtration rate; hHF = heart failure hospitalization; LVEF = left ventricular ejection fraction; SD = standard deviation; T2D = type 2 diabetes.

Solomon SD et al. Article and supplementary appendix online ahead of print. *N Engl J Med*. 2022.

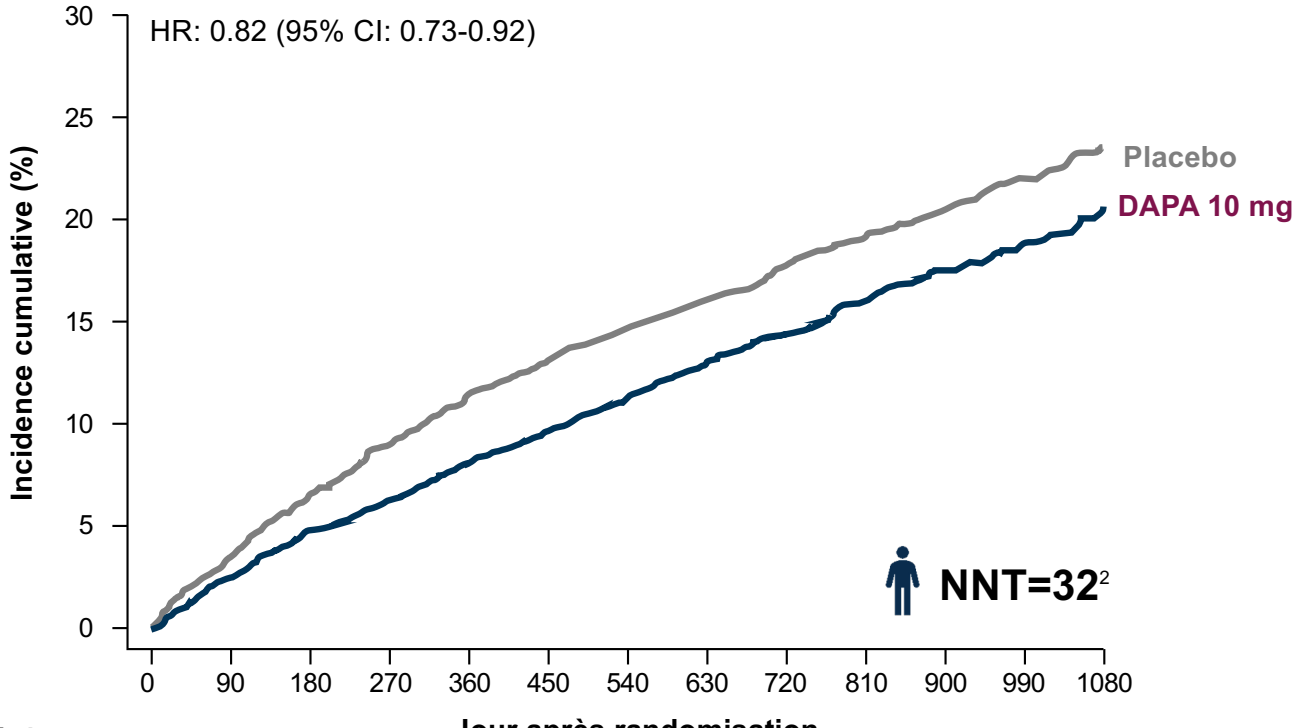
DELIVER - Caractéristiques de base (3)

Characteristique	Dapagliflozin 10 mg (n=3131)	Placebo (n=3132)
FeVG, %	54.0 ± 8.6	54.3 ± 8.9
FeVG groupe, n (%)		
≤49%	1067 (34.1)	1049 (33.5)
50-59%	1133 (36.2)	1123 (35.9)
≥60%	931 (29.7)	960 (30.7)
CF NYHA, n (%)		
II	2314 (73.9)	2399 (76.6)
III	807 (25.8)	724 (23.1)
IV	10 (0.3)	8 (0.3)
NT-proBNP médian (IQR), pg/mL		
Patients sans AF/AFL	729 (472, 1299)	704 (467, 1265)
Patients avec AF/AFL	1408 (956, 2256)	1387 (965.5, 2180.5)
KCCQ-TSS[a]	70 ± 23	70 ± 22

Thérapie pour IC, n (%)	Dapagliflozin 10 mg (n=3131)	Placebo (n=3132)
Diurétique de l'anse	2403 (76.7)	2408 (76.9)
IECA	1144 (36.5)	1151 (36.7)
ARA	1133 (36.2)	1139 (36.4)
Sacubitril-valsartan	165 (5.3)	136 (4.3)
Beta-bloqueur	2592 (82.8)	2585 (82.5)
ARM	1340 (42.8)	1327 (42.4)

± value is mean ± SD. Percentages might not total 100 because of rounding.
[a]Available for 2903 patients in the dapagliflozin group and 2892 patients in the placebo group.
Solomon SD et al. Article and supplementary appendix online ahead of print. *N Engl J Med*. 2022.

Issue primaire d'hIC ou mortalité CV



Nombre à risque													
DAPA 10 mg	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389
Placebo	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383

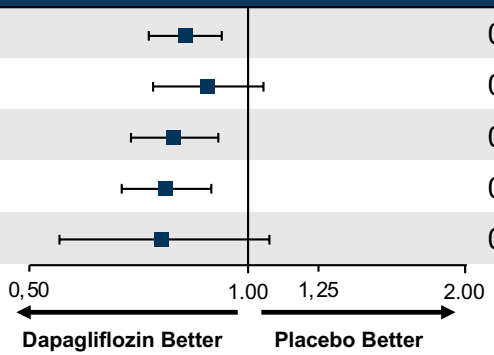
18 % RRR

3.1% RRA
p=0.0008[2]

1. Solomon SD et al. Online ahead of print. *N Engl J Med*. 2022; 2. Solomon SD. Presented at: ESC Congress; August 26-29, 2022; Barcelona, Spain.

Composantes de l'issue primaire

Issue, **n (%)**	DAPA 10 mg n=3131	Placebo n=3132	HR (95% CI)	p-value
Mortalité CV ou événement IC[a]	512 (16.4)	610 (19.5)	0.82 (0.73-0.92)	0.0008[2]
Mortalité CV[b]	231 (7.4)	261 (8.3)	0.88 (0.74-1.05)	
Événement IC[a]	368 (11.8)	455 (14.5)	0.79 (0.69-0.91)	
hIC	329 (10.5)	418 (13.3)	0.77 (0.67-0.89)	
Visite urgente pour IC	60 (1.9)	78 (2.5)	0.76 (0.55-1.07)	



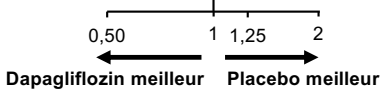
Toutes les composantes dans le groupe dapagliflozine sont survenues moins souvent.

[a]Includes hHF or urgent HF visit; [b]Also a prespecified secondary endpoint.
CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; HF = heart failure; hHF = hospitalization for heart failure; HR = hazard ratio

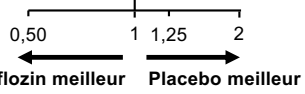
1. Solomon SD et al. Online ahead of print. *N Engl J Med*. 2022; 2. Solomon SD. Presented at: ESC Congress; August 26-29, 2022; Barcelona, Spain.

Issue primaire dans les sous-groupes pré-définis

Characteristique		DAPA n/N	PBO n/N	HR (95% CI)
Effet **global**		512/3131	610/3132	0.82 (0.73-0.92)
Age, **yr**	≤72	247/1545	306/1604	0.82 (0.69-0.97)
	>72	265/1586	304/1528	0.81 (0.69-0.96)
Sexe	Femmes	195/1364	243/1383	0.81 (0.67-0.97)
	Hommes	317/1767	367/1749	0.82 (0.71-0.96)
Race	Asiatique	97/630	106/644	0.91 (0.69-1.20)
	Noir	21/81	19/78	1.08 (0.58-2.01)
	Blanc	372/2214	461/2225	0.79 (0.69-0.90)
	Autre	22/206	24/185	0.83 (0.46-1.48)
Region	Europe/A. Saoudite	261/1494	309/1511	0.83 (0.70-0.98)
	Asie	92/607	103/619	0.89 (0.67-1.18)
	Amérique Latine	70/602	87/579	0.78 (0.57-1.07)
	Amérique du Nord	89/428	111/423	0.75 (0.57-1.00)
DB2	Oui	270/1401	317/1405	0.83 (0.70-0.97)
	Non	242/1730	293/1727	0.81 (0.68-0.96)
FA/**FIA sur l'ECG**	Oui	227/1327	271/1317	0.81 (0.68-0.97)
	Non	285/1803	339/1814	0.82 (0.70-0.96)
IMC, **kg/m²**	<30	275/1734	302/1736	0.89 (0.75-1.04)
	≥30	236/1395	308/1392	0.74 (0.63-0.88)



Characteristique		DAPA n/N	PBO n/N	HR (95% CI)
Effet **global**		512/3131	610/3132	0.82 (0.73-0.92)
CF NYHA	II	331/2314	411/2399	0.81 (0.70-0.94)
	III ou IV	181/817	198/732	0.80 (0.65-0.98)
FeVG, **%**	≤49	207/1067	229/1049	0.87 (0.72-1.04)
	50-59	174/1133	211/1123	0.79 (0.65-0.97)
	≥60	131/931	170/960	0.78 (0.62-0.98)
NT-proBNP, pg/mL	≤1011	173/1555	208/1578	0.84 (0.68-1.02)
	>1011	339/1576	402/1553	0.79 (0.69-0.92)
Inscriptions dans les 30 **jours suivant hIC**	Oui	93/328	113/326	0.78 (0.60-1.03)
	Non	419/2803	497/2806	0.82 (0.72-0.94)
FeVG **≤40%**	Oui	92/572	119/579	0.74 (0.56-0.97)
	Non	420/2559	491/2553	0.84 (0.73-0.95)
TFGe, **mL/min/1.73 m²**	<60	289/1516	355/1554	0.81 (0.69-0.94)
	≥60	223/1615	255/1577	0.84 (0.70-1.00)
TA **systolique, mmHg**	≤128	280/1568	300/1590	0.93 (0.79-1.10)
	>128	232/1563	310/1542	0.71 (0.60-0.85)



Solomon SD et al. Online ahead of print. *N Engl J Med*. 2022.

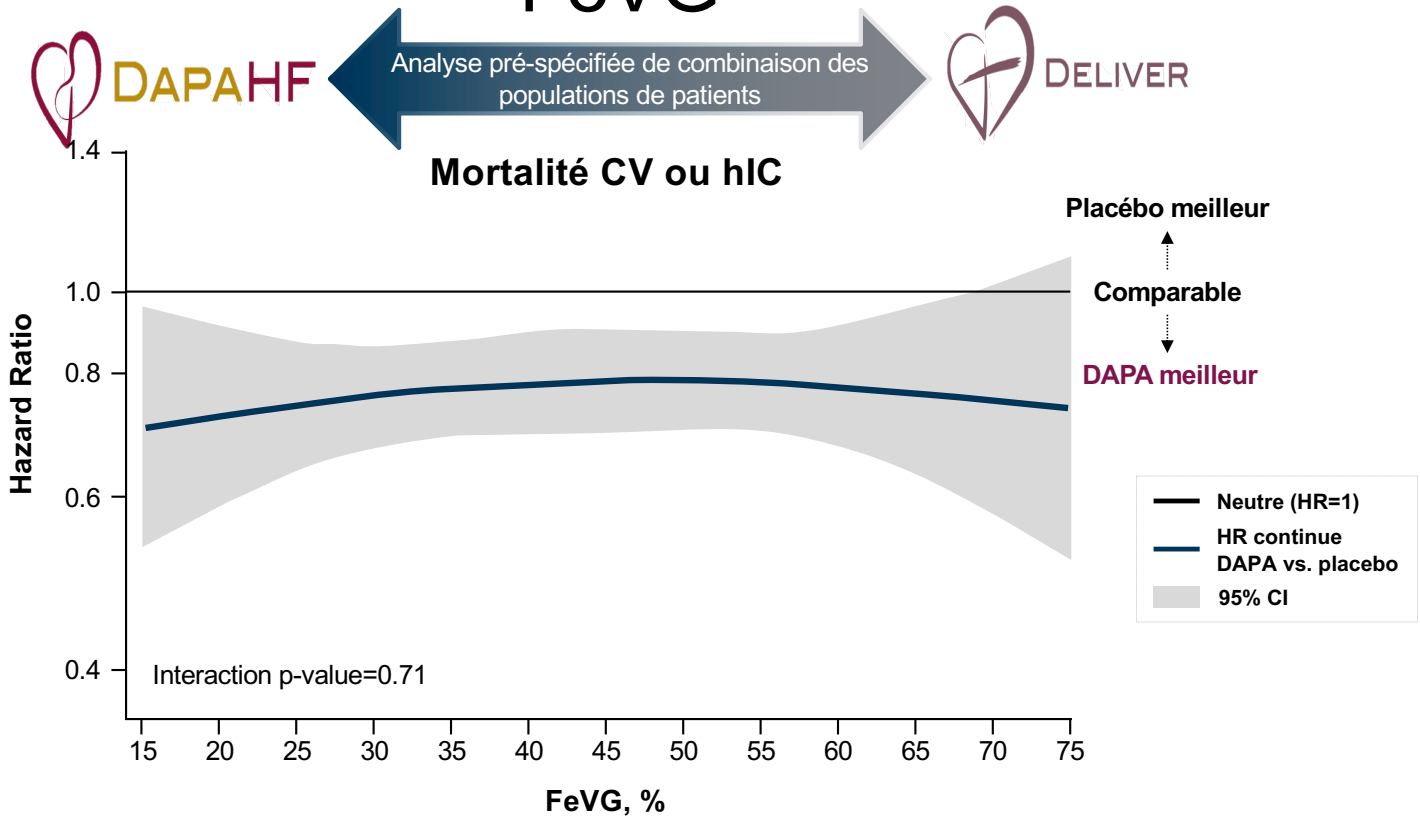
Issues de sécurité

Événement , n (%)	Dapagliflozin 10 mg n=3126[a]	Placebo n=3127[a]
Tout EA sérieux[b]	1361 (43.5)	1423 (45.5)
ÉI menant à l'arrêt définitit du traitement	182 (5.8)	181 (5.8)
ÉI menant à une interruption du traitement	436 (13.9)	494 (15.8)
ÉI d'intérêt		
Amputation	19 (0.6)	25 (0.8)
Événement d'hypoglycémie majeure	6 (0.2)	7 (0.2)
Acidocétose diabétique[c]	2 (0.1)	0 (0)
ÉI majeur de déplétion volémique ou arrêt permanent du traitement	42 (1.3)	32 (1.0)
ÉI renal sérieux ou ou arrêt permanent du traitement	73 (2.3)	79 (2.5)
Gangrène de Fournier	0 (0.0)	0 (0.0)

Les événements indésirable étaient similaires dans les groupes

[a]Includes all patients who underwent randomization and received at least 1 dose of study medication; [b]Including death; [c]All cases were adjudicated as definite or probable.
AE = adverse event.
Solomon SD et al. Article and supplementary appendix online ahead of print. *N Engl J Med*. 2022.

Issue combiné de mortalité CV ou hIC à selon la FeVG



CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; hHF = heart failure hospitalization; HR= hazard ratio; LVEF = left ventricular ejection fraction.
Jhund PS et al. Online ahead of print. *Nat Med*. 2022.

PLAUSIBILITÉ BIOLOGIQUE

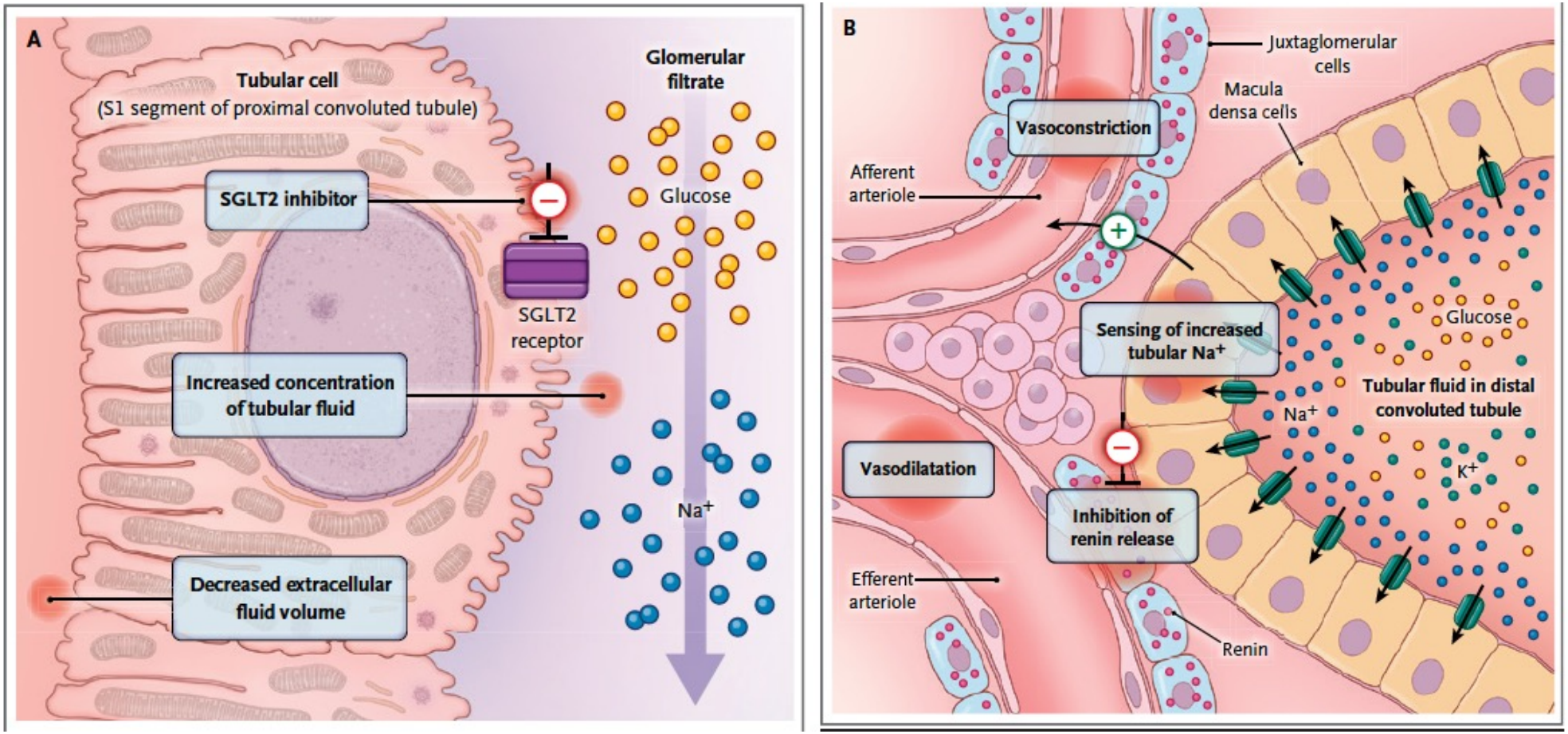
Plusieurs mécanismes d'efficacité des i-SGLT2 ne sont pas liés à des phénomènes de contrôle glycémiques

Mécanismes lié à la gestion et l'elimination du sodium par le rein

Mécanismes lié à la physiologie cellulaire du cardiomyocyte

Mécanismes métaboliques systémiques :

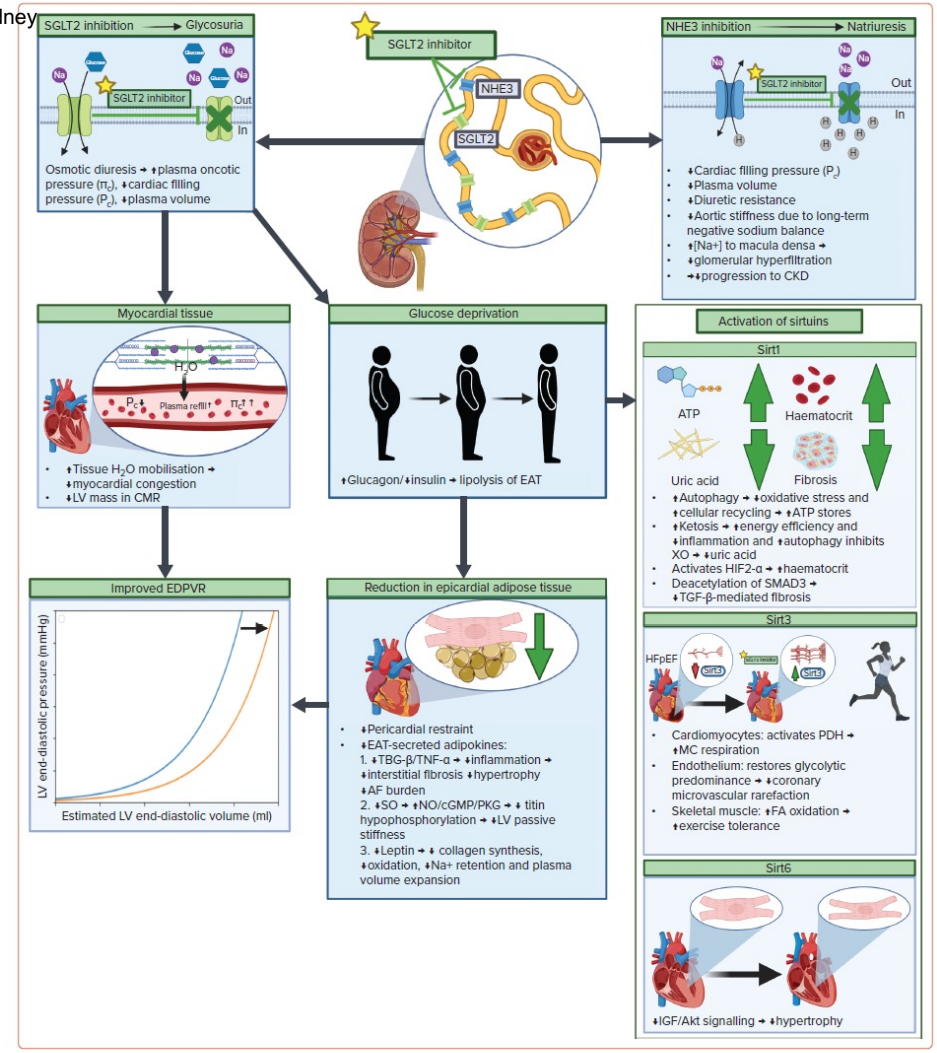
- Activation des sirtulines
- Réduction du gras épicardique



Braunwald, E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. NEJM 2022

Deschaine B, Verma S, Rayatzadeh H
SGLT2 Inhibitors Target SGLT2 and Na+ /H+ Exchanger 3 in the Kidney
Citation: Cardiac Failure Review 2022;8:e23.
https://doi.org/10.15420/cfr.2022.11

Figure 1: SGLT2 Inhibitors Target SGLT2 and Na^+/H^+ Exchanger 3 in the Kidney



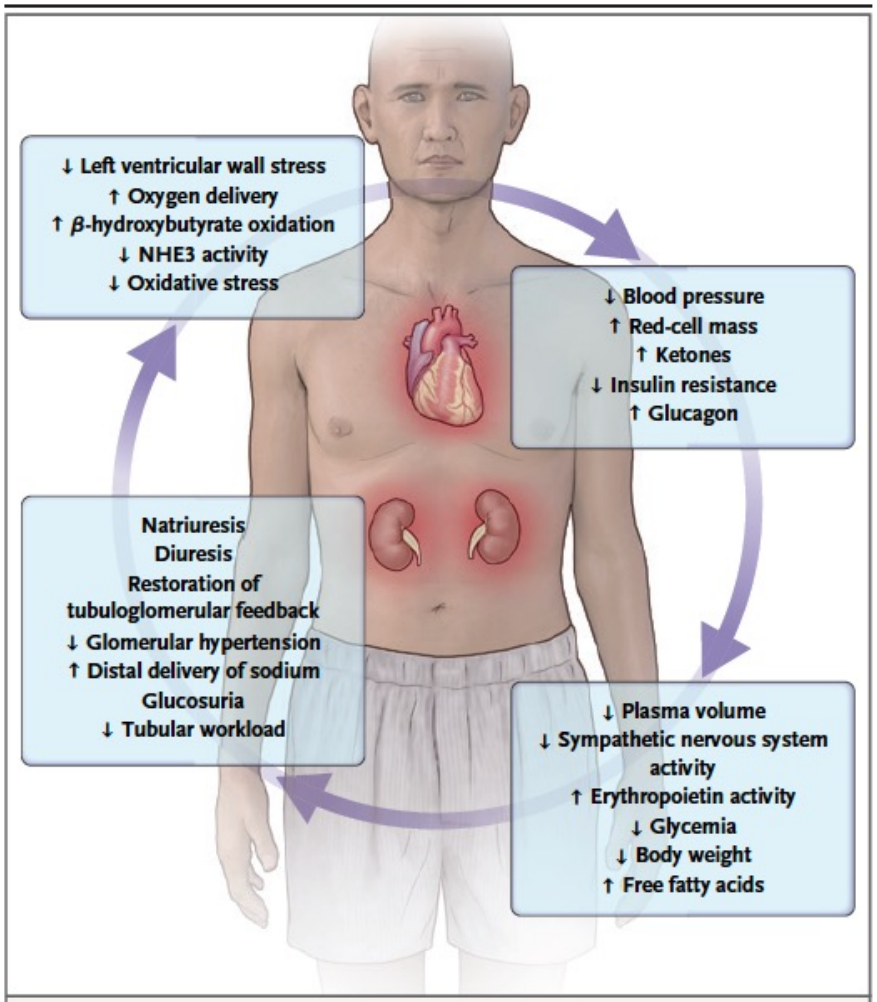
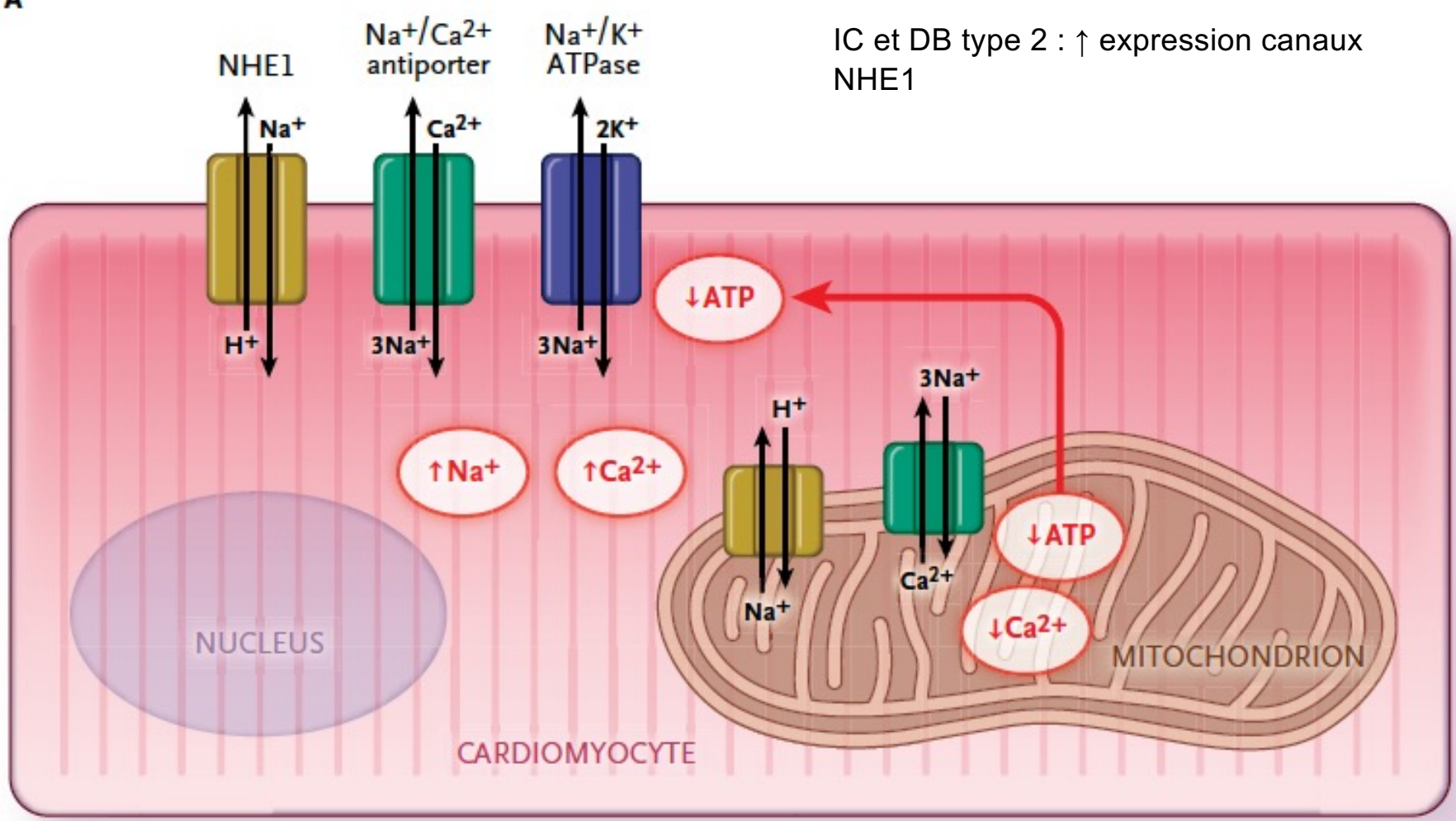


Figure 3. The Kidney–Heart Connection for Organ Protection by SGLT2 Inhibitors.

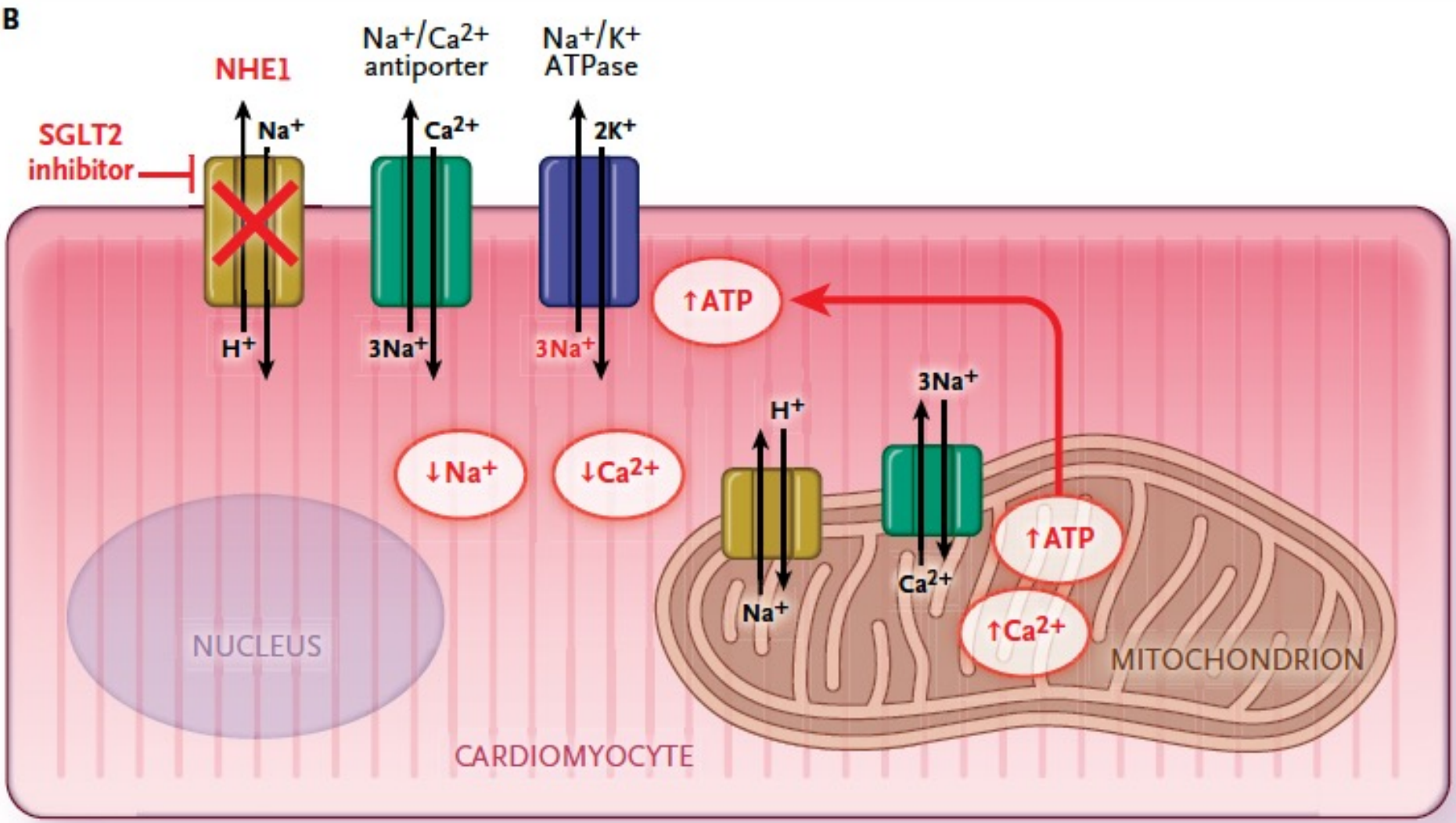
NHE3 denotes sodium–hydrogen exchanger 3. Modified from Tuttle et al.[39]

Braunwald, E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. NEJM 2022

IC et DB type 2 : ↑ expression canaux NHE1



Braunwald, E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. NEJM 2022



Braunwald, E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. NEJM 2022

Identifier les bons patients

Les critères d'utilisation de l'empagliflozine et dapagliflosine dans les études à FeVG préservés sont advantage similaires que différentes.

NT-pro-BNP 300 : estimation BNP 90-100

EMPEROR PRESERVED

IC chronique

- CF NYHA 2-4
- FeVG > 40%
- NT-pro-BNP ≥ 300 (900 si FA)
- Anomalie structurelle écho (OG dilatée ou HVG) ou hIC dans 12 derniers mois

Exclusions

- IC aigue décompensée
- HTA mal contrôlée
- Hypotension Sx
- TFGe < 20 mL/min/1,73m2

DELIVER

IC symptomatique

- CF NYHA 2-4
- FeVG > 40%
- Signes et Sx IC depuis ≥ 6 semaines ayant nécessité diurétiques
- NT-pro-BNP ≥ 300
- Anomalie structurelle echo (OG dilatée ou paroi septum ≥ 11 mm)

Exclusions

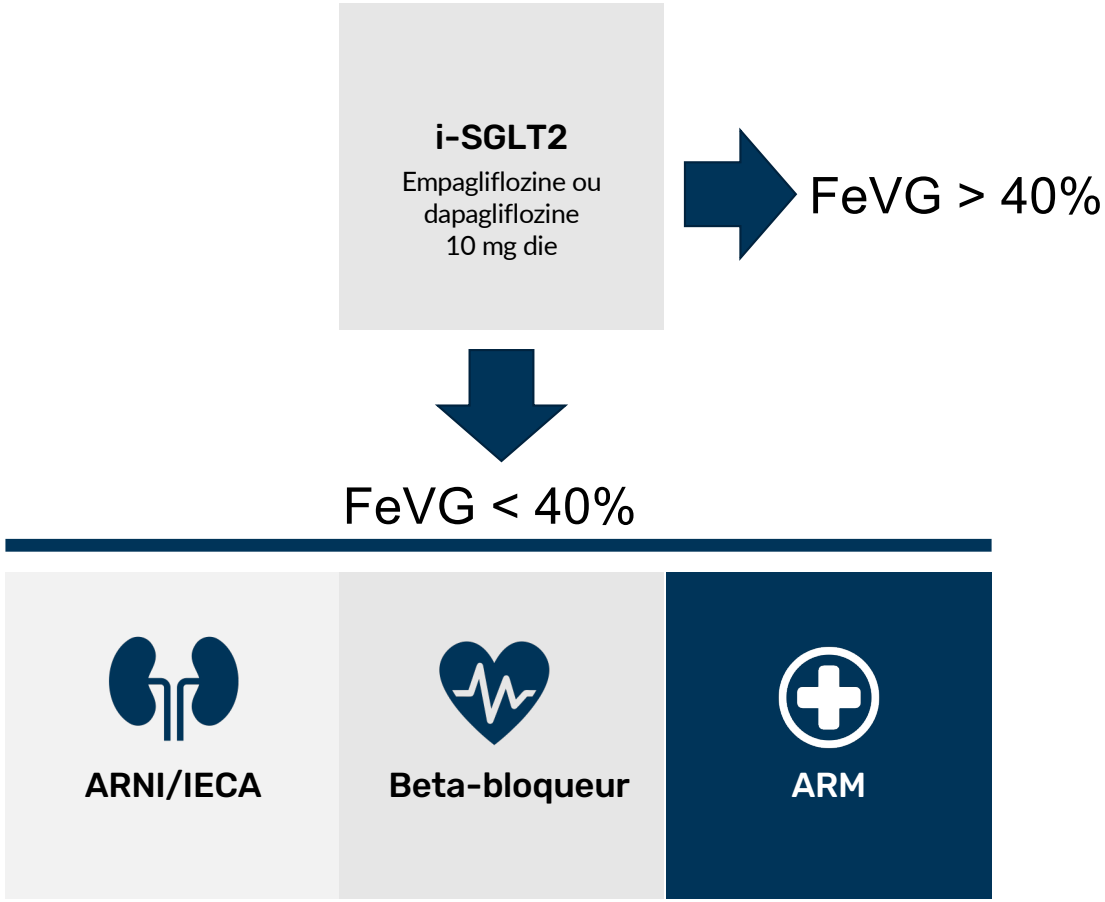
- HTA mal contrôlée
- Hypotension Sx
- TFGe < 25 mL/min/1,73m2

Les implications cliniques potentielles

Algorithme de traitement de l'IC pourrait changer au moment du diagnostic :

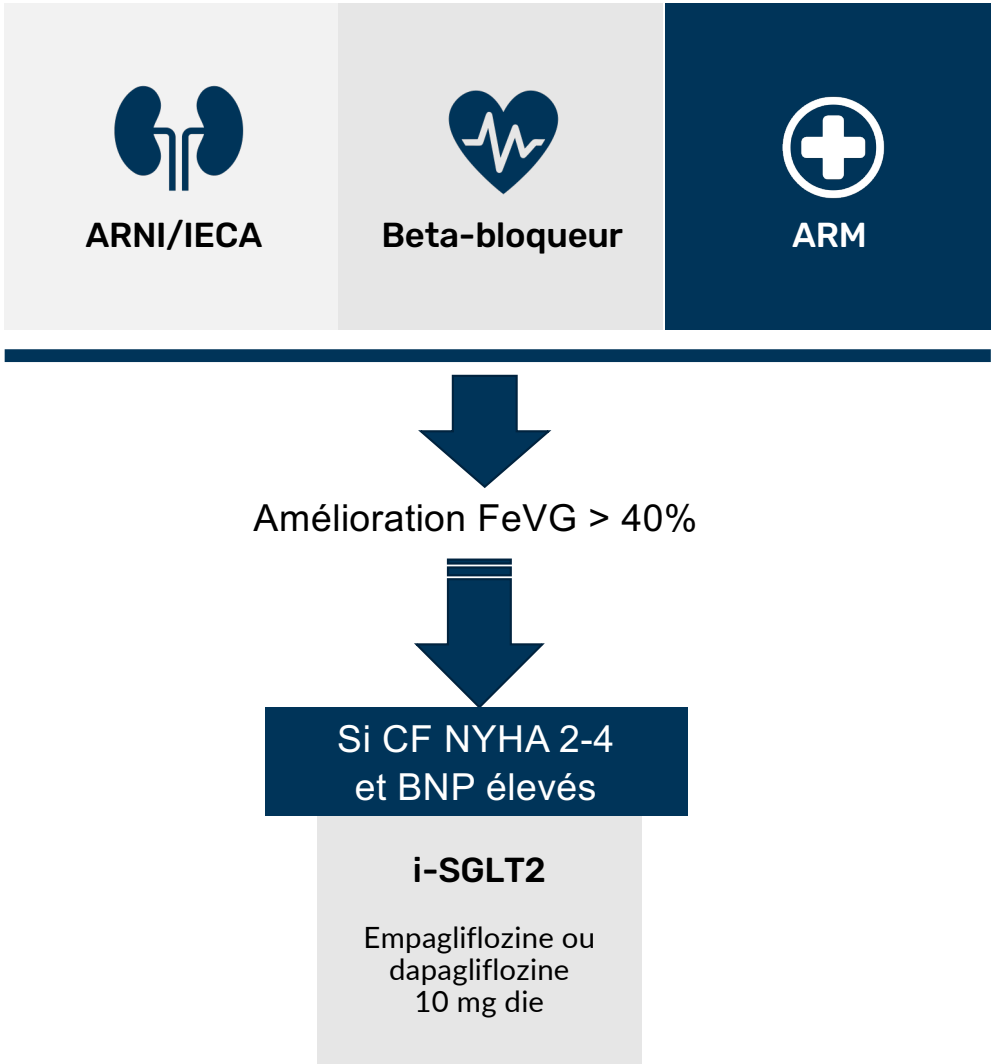
- Avec symptômes compatibles avec IC et élévation BNP, on pourrait initier iSGLT2 même avant d'obtenir une évaluation échocardiographique…

Bénéfice clinique survient précocément et utilisation sécuritaire immédiatement lorsque phase aigue améliorée



Les cliniques implications potentielles

Les patients ayant eu une amelioration de la FeVG sans i-SGLT2 deviennent éligibles avec benefice clinique.



Points clés

01

Insuffisance cardiaque

- Le syndrome clinique est le même peu importe la FeVG. Il s'agit d'un continuum de la même maladie entre une dilatation VG/FeVG abaissée et remodelage VG/FeVG normale.
- Prévalence en augmentation et maladie mortelle

02

Rôle croissant du BNP

- Utilisation précoce dans la reconnaissance de l'IC, même en context ambulatoire
- Utilisation pour guider le traitement.

03

Échocardiographie

Nécessaire pour guider le traitement, le pronostic et les investigations subséquentes.

04

i-SGLT2 ont un role croissant

- Seul traitement démontré efficace à réduire issues combines hIC/mortalité CV en ICFEp
- L'utilisation est facile et sécuritaire
- Favoriser utilisation en première ligne de traitement dans tous les contextes d'IC et première ligne (MD généralistes)

Merci !