

Traitement médical de l'insuffisance cardiaque : la lumière au bout du tunnel

LOUIS-ETIENNE MARCHAND, B.PHARM, M.SC, BCCP
IUCPQ-UNIVERSITÉ LAVAL
NOVEMBRE 2023

Conflits d'intérêt

- Novartis (Entresto)
 - Conférence
- AstraZeneca (Forxiga)
 - Conférence

Objectifs

1. Connaître les dernières recommandations relatives au traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection abaissée
2. Adapter des stratégies d'optimisation du traitement médical lors d'un épisode d'insuffisance cardiaque décompensée
3. Définir la place des différentes thérapies anti-remodelage chez le patient avec fraction d'éjection préservée

Insuffisance cardiaque : variations sur un même thème

Toxiques

C₂H₅OH
Cocaïne / amphétamines
Radiothérapie
Anthracyclines
HER2, VEGF, BCR-ABL
Autres (ex. HCQ, anti-TNF, cobalt, clozapine...)

Valvulaires

Rythmiques

TachyCMP
Fardeau d'ESV
Pacing VD

Génétiques

Hypertrophique (HCM)
Dilaté
Restrictif
Dysplasie arythmogène
Hémochromatose
Dystrophies musculaires

Ischémiques

Myocardites

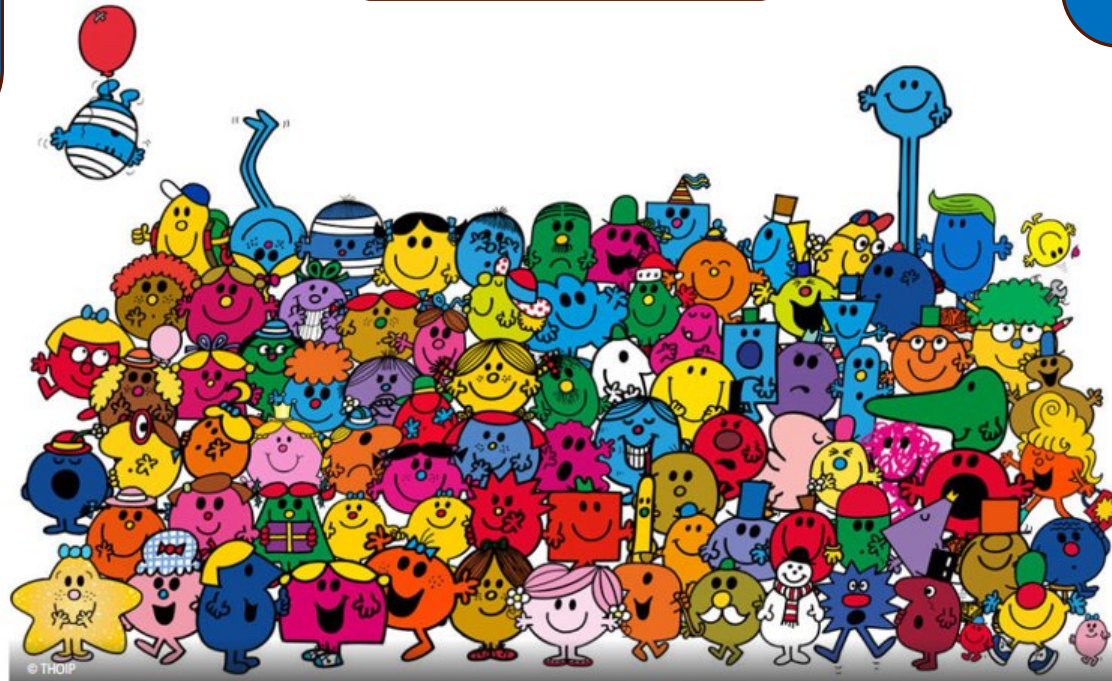
Sarcoïdose
Cellule géantes
Associée à autre Mx auto-immune
Immunothérapie
Post-vaccinales
Infectieuses (ex. VIH, Chagas)

Infiltratif

Amyloïdose AL ou ATTR
Mx stockage du glycogène
Fabry

Autres

Péri-partum
Stress (takotsubo)
Nutritionnel (ex. Béribéri)



Plan de la présentation

CLASSIFICATION DE L'IC

IC à FEVG diminuée $\leq 40\%$ (HFrEF)

Traitement
médical

Optimisation
chez le patient
hospitalisé

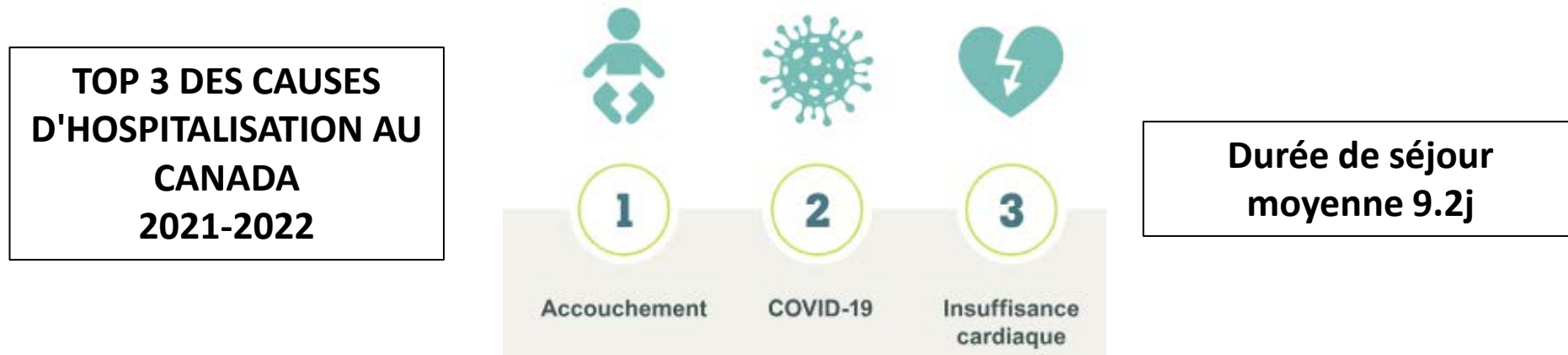
IC à FEVG améliorée (HFimpEF) --> FEVG passe de $\leq 40\%$ à $>40\%$

IC à FEVG légèrement abaissée 41-49% (HFmrEF)

+

IC à FEVG préservée $\geq 50\%$ (HFpEF)

Insuffisance cardiaque au Canada



Portes tournantes : taux de réhospitalisations à 30 jours = 21%

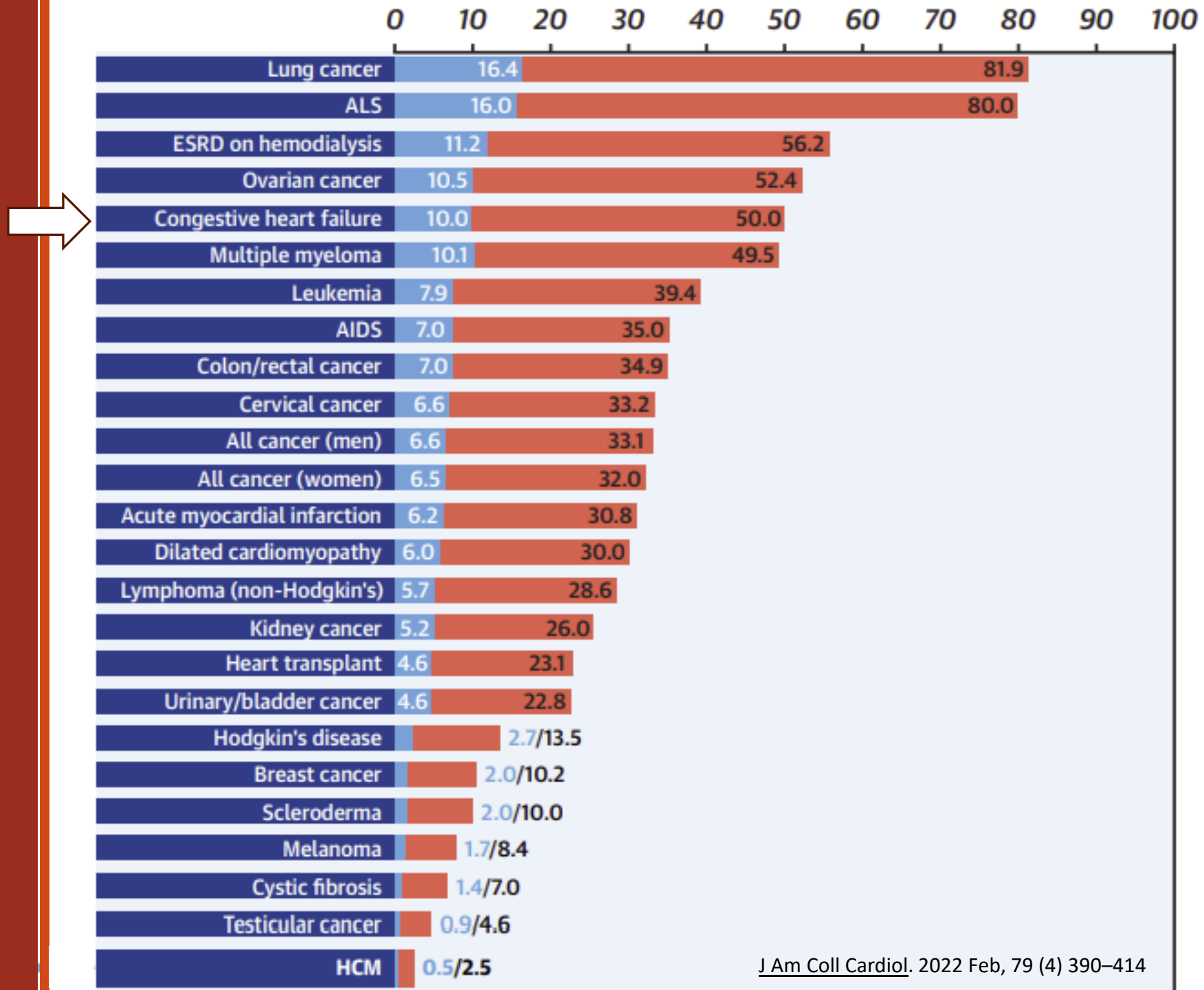
~ 1/3 des hospitalisations par petits hôpitaux régionaux

Proportion importante de patients suivis par la 1re ligne

Dommmages
collatéraux de
nos thérapies
anti-remodelage

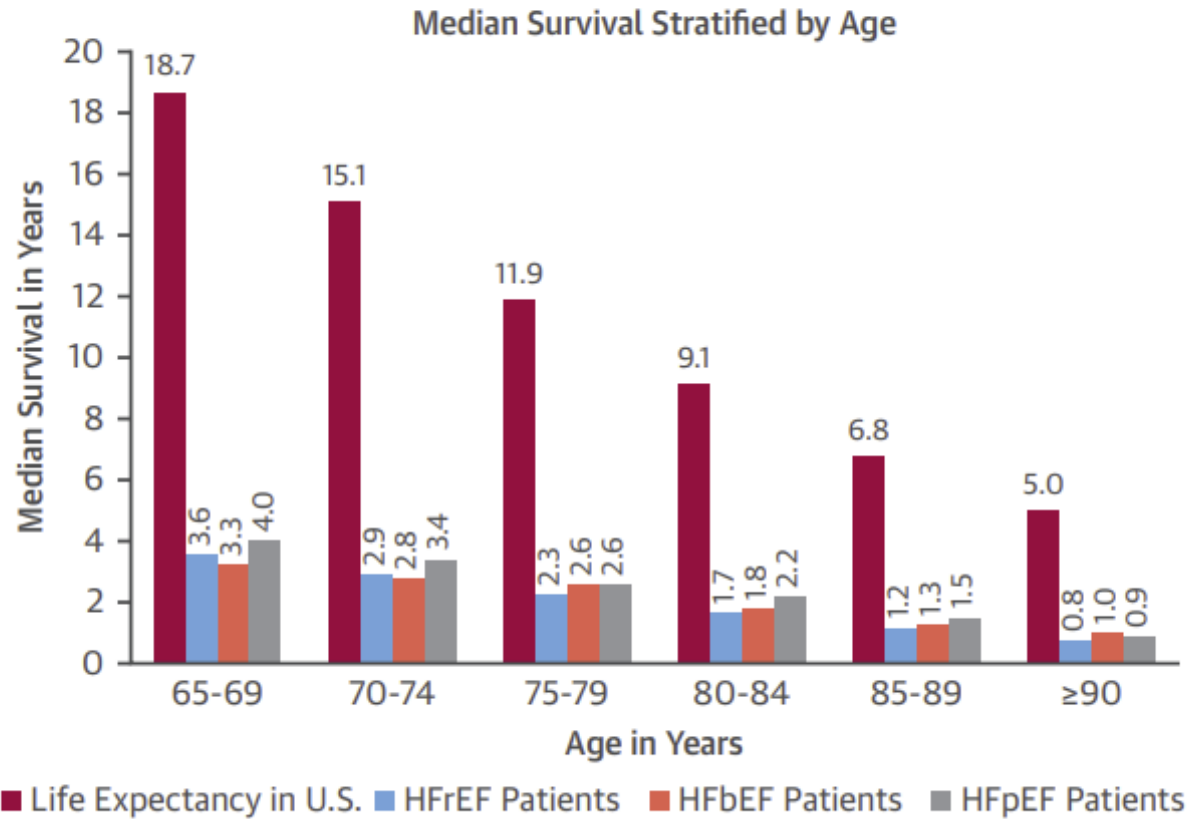


Perspective :
pronostic à 1 an
et 5 ans



Impact pronostique de la FEVG ?

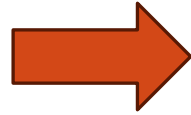
FIGURE 2 Median Survival in Years by Age Group in HF Patients Compared With the Life Expectancy in the United States



- Registre GWTG-HF (39 982pts américains déjà hospitalisés pour IC)
- Survie médiane similaire peu importe la FEVG
- Taux de réadmission pour IC légèrement + élevés à 5 ans si FEVG abaissée

Plan de la présentation

CLASSIFICATION DE L'IC



IC à FEVG diminuée $\leq 40\%$ (HFrEF)

Traitement
médical

Optimisation
chez le patient
hospitalisé

IC à FEVG améliorée (HFimpEF) --> FEVG passe de $\leq 40\%$ à $>40\%$

IC à FEVG légèrement abaissée 41-49% (HFmrEF)

+

IC à FEVG préservée $\geq 50\%$ (HFpEF)

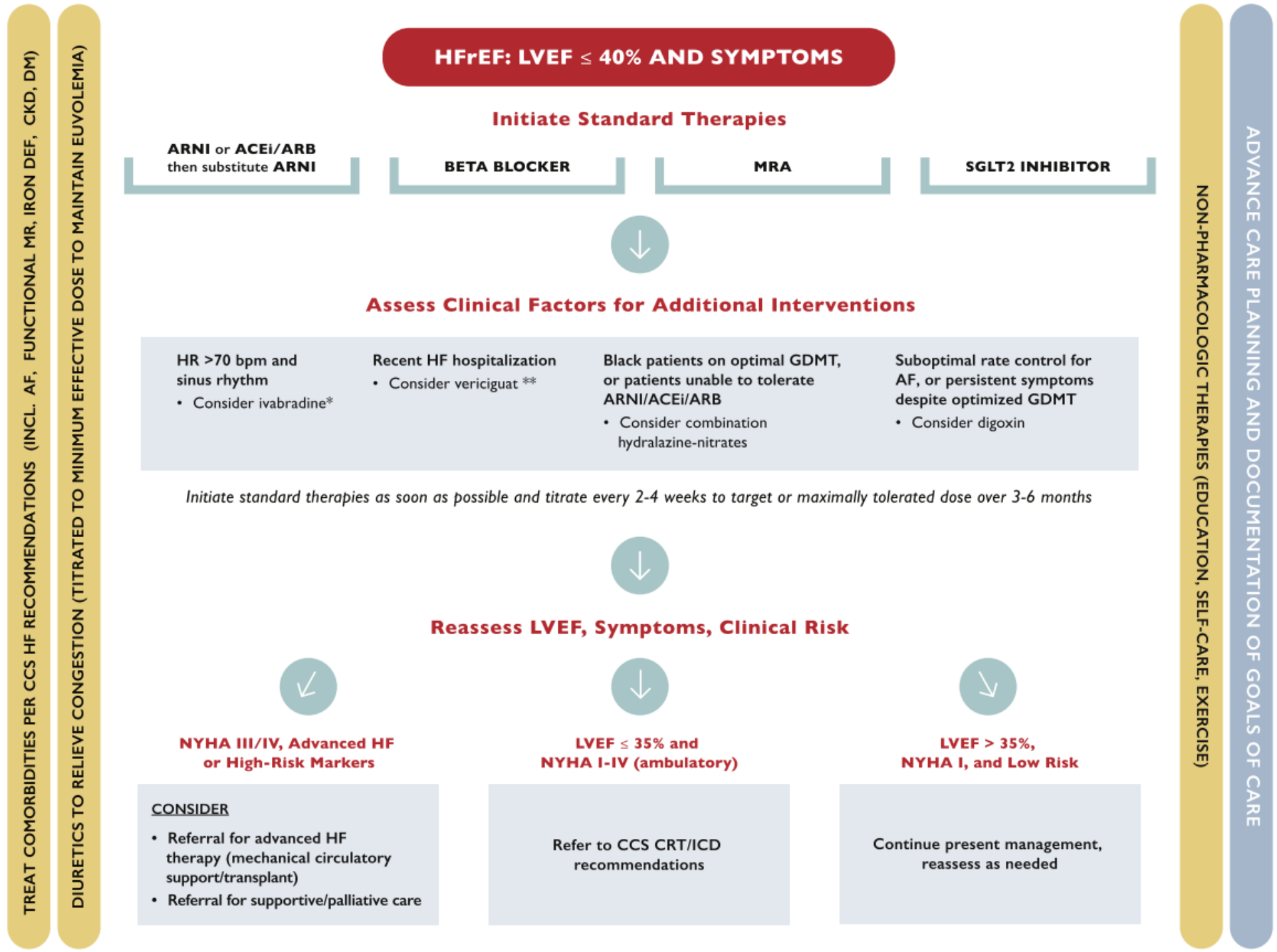
Message clé

#1

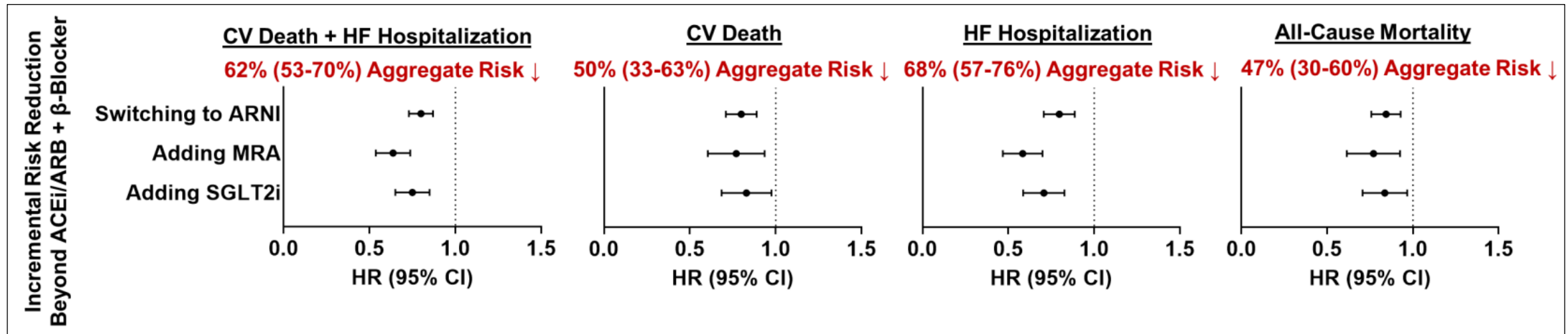
Quadruple thérapie = nouveau standard en
IC à FEVG abaissée

Recommendations

CCS 2021

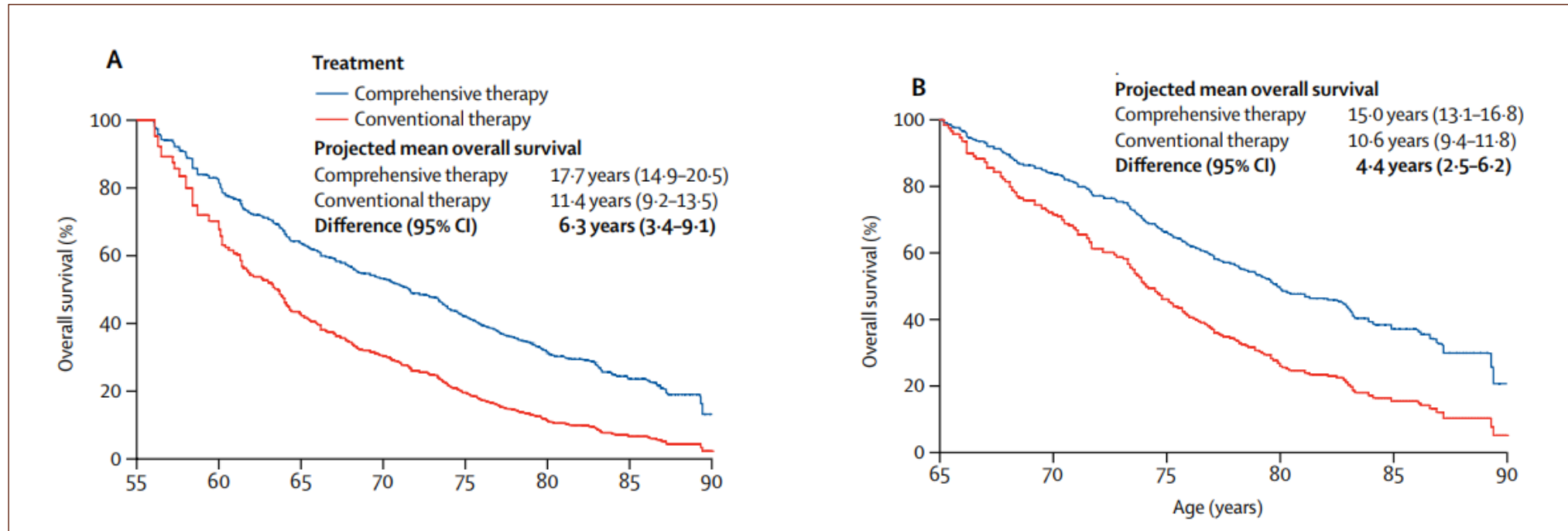


Réduction des événements par nos thérapies anti-remodelage actuelles



- Estimé des bénéfiques de nos nouvelles thérapies vs Tx standard "historique" (ie. IECA + BB)

Projections actuarielles traduites en années de vie gagnées



- Estimé du nombre d'années de vie gagnées vs Tx standard (IECA + BB) si quadruple thérapie initiée
 - À 55 ans : 6.3 ans
 - À 65 ans : 4.4 ans

Message clé

#2

On vise idéalement l'atteinte des doses cibles (étudiées dans les études)

MAIS

On pense que la majorité des bénéfices de nos thérapies anti-remodelage sont observables à faible dose

Doses de départ et doses cibles des thérapies anti-remodelage – CCS 2021

Table 2. Standard therapies and their initial and optimal dose targets for patients with HFrEF

Drug class	Specific agent	Start dose	Target dose
ARNI	Sacubitril-valsartan	50-100 mg BID (dose rounded)	200 mg BID (dose rounded)
ACEI	Enalapril	1.25-2.5 mg BID	10 mg BID/20 mg BID (NYHA IV)
	Lisinopril	2.5-5 mg daily	20-35 mg daily
	Perindopril	2-4 mg daily	4-8 mg daily
	Ramipril	1.25-2.5 mg BID	5 mg BID
	Trandolapril	1-2 mg daily	4 mg daily
ARB	Candesartan	4-8 mg daily	32 mg daily
	Valsartan	40 mg BID	160 mg BID
β-Blocker	Carvedilol	3.125 mg BID	25 mg BID/50 mg BID (> 85 kg)
	Bisoprolol	1.25 mg daily	10 mg daily
	Metoprolol (CR/XL)	12.2-25 mg daily	200 mg daily
MRA	Spironolactone	12.5 mg daily	25-50 mg daily
	Eplerenone	25 mg daily	50 mg daily
SGLT2 inhibitor	Dapagliflozin	10 mg daily	10 mg daily
	Empagliflozin	10 mg daily	10-25 mg daily
	Canagliflozin	100 mg daily	100-300 mg daily
Sinus node inhibitor	Ivabradine	2.5-5 mg BID	7.5 mg BID
sGC stimulator	Vericiguat	2.5 mg daily	10 mg daily
Vasodilator	Hydralazine and isosorbide dinitrate	10-37.5 mg TID/10-20 mg TID	75-100 mg TID or QID/40 mg TID
Cardiac glycosides	Digoxin	0.0625-0.125 mg daily	Not applicable: monitor for toxicity

Difficultés dans l'analyse dose-réponse des Rx en insuffisance cardiaque

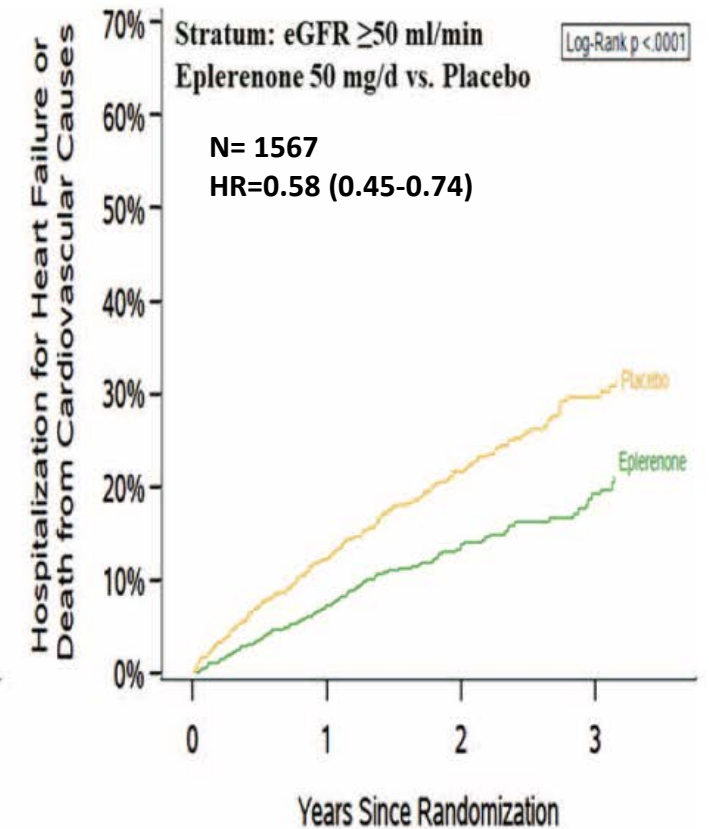
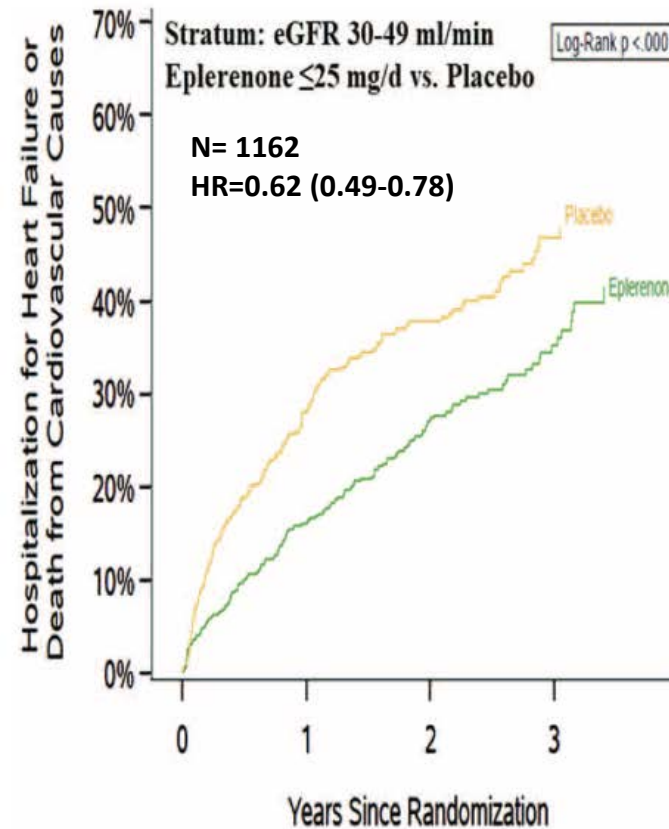
- Majorités des études visent une dose cible vs placebo (ou contrôle actif)
- Certaines études (ex. PARADIGM-HF) avec phase de "run-in" pour s'assurer de la tolérance à la dose cible

Analyses rétrospectives biaisées par le fait que les patients plus malades n'atteignent pas la dose cible

- 2 exceptions: études ATLAS (Lisinopril 5mg vs 40mg) et HEAAL (Losartan 50 vs 150mg)
 - Réduction des hospitalisations sans bénéfices de mortalité haute dose vs faible dose

Efficacité de la dose réduite d'éplérénone dans EMPHASIS-HF

- 2737 pts NYHA II + FEVG \leq 35%
- Dose médiane chez pts DFGE 30-49mL/min : 23mg/j
 - Éplérénone 25mg \sim Spironolactone 12.5mg
- Aucun signal de perte d'efficacité à faible dose ($P_{\text{interaction}} = 0.89$)



Effet anti-remodelage du sacubitril-valsartan haute dose vs dose faible/modérée

Table 5. Change in Cardiac Remodeling Measurements From Baseline to 6 and 12 Months After Initiation of Sacubitril-Valsartan Among Patients Not Achieving Target Dose of Sacubitril-Valsartan by 12 Months

Unable to Achieve Target Dose of Sacubitril-Valsartan?	Baseline Value, Median (25th to 75th Percentile)	6-mo Value, Median (25th to 75th Percentile)	LS Mean Change From Baseline at 6 mo (95% CI)	P Value	12-mo Value, Median (25th to 75th Percentile)	LS Mean Change From Baseline at 12 mo (95% CI)	P Value
LVEF	n = 264	n = 234			n = 203		
Yes	27.9 (24.3 to 32.2)	34.1 (28.7 to 40.0)	5.5 (4.9 to 6.1)	<.001	37.5 (31.8 to 44.8)	9.4 (8.4 to 10.3)	<.001
No	28.4 (24.7 to 33.1)	34.2 (29.3 to 39.5)	5.0 (4.6 to 5.5)	<.001	37.8 (32.3 to 45.3)	9.4 (8.7 to 10.0)	<.001

- 794 patients sous Tx médical optimal – temps médian depuis Dx d'IC : 50.5 mois
- Aucun impact de l'atteinte de la dose cible sur l'effet anti-remodelage du sacubitril-valsartan

Quelques perles pour la titration

TREAT COMORBIDITIES PER CCS HF RECOMMENDATIONS (INCL. AF, FUNCTIONAL MR, IRON DEF, CKD, DM)

DIURETICS TO RELIEVE CONGESTION (TITRATED TO MINIMUM EFFECTIVE DOSE TO MAINTAIN EUVOLEMIA)

HFrEF: LVEF \leq 40% AND SYMPTOMS

Initiate Standard Therapies



SACUBITRIL-VALSARTAN

- Plus nécessaire de passer par 4 sem d'IECA/ARA avant de le prescrire
- Code RAMQ CV419
- Washout de 36h (48h) avant d'initier si pt sous IECA (pas nécessaire si sous ARA)
- Au besoin, réduire le furosemide en cours de titration (ie. faible effet diurétique)

NYHA III/IV, Advanced HF or High-Risk Markers

CONSIDER

- Referral for advanced HF therapy (mechanical circulatory support/transplant)
- Referral for supportive/palliative care

LVEF \leq 35% and NYHA I-IV (ambulatory)

Refer to CCS CRT/ICD recommendations

LVEF $>$ 35%, NYHA I, and Low Risk

Continue present management, reassess as needed

NON-PHARMACOLOGIC THERAPIES (EDUCATION, SELF-CARE, EXERCISE)

ADVANCE CARE PLANNING AND DOCUMENTATION OF GOALS OF CARE

Quelques perles pour la titration

TREAT COMORBIDITIES PER CCS HF RECOMMENDATIONS (INCL. AF, FUNCTIONAL MR, IRON DEF, CKD, DM)

DIURETICS TO RELIEVE CONGESTION (TITRATED TO MINIMUM EFFECTIVE DOSE TO MAINTAIN EUVOLEMIA)

HFrEF: LVEF \leq 40% AND SYMPTOMS

Initiate Standard Therapies

ARNI or ACEi/ARB
then substitute ARNI

BETA BLOCKER

MRA

SGLT2 INHIBITOR



Assess Clinical Factors for Additional Interventions

MRA : spironolactone et éplérénone

- Sous-utilisés en Amérique du Nord
- Utiles pour le contrôle de l'hypoK+ (mais effet retardé de 2-3j avec la spironolactone --> suppléments K+ transitoires)
- Aide au contrôle de la volémie (particulièrement si composante d'IC droite)
- Spironolactone 12.5mg ~ Éplérénone 25mg
- Pas de gynécomastie avec l'éplérénone

NYHA

or High-risk markers

CONSIDER

- Referral for advanced HF therapy (mechanical circulatory support/transplant)
- Referral for supportive/palliative care

Refer to CCS CRT/ICD recommendations

Continue present management, reassess as needed

NON-PHARMACOLOGIC THERAPIES (EDUCATION, SELF-CARE, EXERCISE)

ADVANCE CARE PLANNING AND DOCUMENTATION OF GOALS OF CARE

Quelques perles pour la titration

TREAT COMORBIDITIES PER CCS HF RECOMMENDATIONS (INCL. AF, FUNCTIONAL MR, IRON DEF, CKD, DM)

DIURETICS TO RELIEVE CONGESTION (TITRATED TO MINIMUM EFFECTIVE DOSE TO MAINTAIN EUVOLEMIA)

HFrEF: LVEF \leq 40% AND SYMPTOMS

Initiate Standard Therapies

ARNI or ACEi/ARB
then substitute ARNI

BETA BLOCKER

MRA

SGLT2 INHIBITOR



Assess Clinical Factors for Additional Interventions

ISGLT2

- 2 molécules étudiées en HFrEF : dapa et empagliflozine (études DAPA HF et Emperor-reduced)
- Bénéfices idem diabétiques vs non-diabétiques
- Généralement très bien tolérés mais prudence si diabète mal contrôlé --> effet diurétique majoré, risque d'hypoTA...
- Éviter de réduire systématiquement le furosémide à l'initiation
- DFGE minimal : 20mL/min (Emperor-R)
- Risque de mycoses génitales (enseignement sur hygiène nécessaire)
- Code RAMQ CV399 (dapa) - à venir pour empa

NON-PHARMACOLOGIC THERAPIES (EDUCATION, SELF-CARE, EXERCISE)
ADVANCE CARE PLANNING AND DOCUMENTATION OF GOALS OF CARE

CON

- Referral for supportive/palliative care
- Referral for supportive/palliative care

Quelques perles pour la titration

TREAT COMORBIDITIES PER CCS HF RECOMMENDATIONS (INCL. AF, FUNCTIONAL MR, IRON DEF, CKD, DM)

DIURETICS TO RELIEVE CONGESTION (TITRATED TO MINIMUM EFFECTIVE DOSE TO MAINTAIN EUVOLEMIA)

HFrEF: LVEF \leq 40% AND SYMPTOMS

Initiate Standard Therapies

ARNI or ACEi/ARB
then substitute ARNI

BETA BLOCKER

MRA

SGLT2 INHIBITOR

Assess Clinical Factors for Additional Interventions

Suivi de laboratoire (ions-urée-cr  at) 7-14 jours après titration

- Consider combination hydralazine-nitrates

- Consider digoxin

Initiate standard therapies as soon as possible and titrate every 2-4 weeks to target or maximally tolerated dose over 3-6 months

Reassess LVEF, Symptoms, Clinical Risk

NYHA III/IV, Advanced HF or High-Risk Markers

CONSIDER

- Referral for advanced HF therapy (mechanical circulatory support/transplant)
- Referral for supportive/palliative care

LVEF \leq 35% and NYHA I-IV (ambulatory)

Refer to CCS CRT/ICD recommendations

LVEF $>$ 35%, NYHA I, and Low Risk

Continue present management, reassess as needed

NON-PHARMACOLOGIC THERAPIES (EDUCATION, SELF-CARE, EXERCISE)

ADVANCE CARE PLANNING AND DOCUMENTATION OF GOALS OF CARE

Quelques perles pour la titration

TREAT COMORBIDITIES PER CCS HF RECOMMENDATIONS (INCL. AF, FUNCTIONAL MR, IRON DEF, CKD, DM)

DIURETICS TO RELIEVE CONGESTION (TITRATED TO MINIMUM EFFECTIVE DOSE TO MAINTAIN EUVOLEMIA)

HFrEF: LVEF \leq 40% AND SYMPTOMS

Initiate Standard Therapies

ARNI or ACEi/ARB
then substitute ARNI

BETA BLOCKER

MRA

SGLT2 INHIBITOR



Assess Clinical Factors for Additional Interventions

HR >70 bpm and
sinus rhythm
• Consider ivabradine*

Recent HF hospitalization
• Consider vericiguat**

Black patients on optimal GDMT,
or patients unable to tolerate
ARNI/ACEi/ARB
• Consider combination
hydralazine-nitrates

Suboptimal rate control for
AF, or persistent symptoms
despite optimized GDMT
• Consider digoxin



Initiate standard therapies as soon as possible and titrate every 2-4 weeks to target or maximally tolerated dose over 3-6 months

Ivabradine

- Diminue l'automaticité du NS --> inefficace (et inutile) en présence de FA permanente
- Avantage : bien toléré, pas d'hypoTA
- Utilité : quand on est incapable d'introduire ou titrer le bêta-bloquant
- Critère de remboursement fastidieux : RS 77/min + hospit ou décompensation récente + triple thérapie (MRA + IECA/ARA/ARNI + BB)

* Referral for supportive/palliative care

NON-PHARMACOLOGIC THERAPIES (EDUCATION, SELF-CARE, EXERCISE)

ADVANCE CARE PLANNING AND DOCUMENTATION OF GOALS OF CARE

Quelques perles pour la titration

TREAT COMORBIDITIES PER CCS HF RECOMMENDATIONS (INCL. AF, FUNCTIONAL MR, IRON DEF, CKD, DM)

DIURETICS TO RELIEVE CONGESTION (TITRATED TO MINIMUM EFFECTIVE DOSE TO MAINTAIN EUVOLEMIA)

HFrEF: LVEF \leq 40% AND SYMPTOMS

Initiate Standard Therapies



Assess Clinical Factors for Additional Interventions

HR >70 bpm and sinus rhythm • Consider ivabradine*	Recent HF hospitalization • Consider vericiguat **	Black patients on optimal GDMT, or patients unable to tolerate ARNI/ACEi/ARB • Consider combination hydralazine-nitrates	Suboptimal rate control for AF, or persistent symptoms despite optimized GDMT • Consider digoxin
---	---	---	---



Combinaison hydralazine-nitrate

- "Pill-burden" important
- 3 utilités :
 - en remplacement aux IECA/ARA/ARNI lorsque la fonction rénale ou l'hyperK+ est limitante
 - en ajout au traitement standard chez le patient afro-américain (recommandation 1A)
 - femme enceinte

NON-PHARMACOLOGIC THERAPIES (EDUCATION, SELF-CARE, EXERCISE)

ADVANCE CARE PLANNING AND DOCUMENTATION OF GOALS OF CARE

Quelques perles pour la titration

TREAT COMORBIDITIES PER CCS HF RECOMMENDATIONS (INCL. AF, FUNCTIONAL MR, IRON DEF, CKD, DM)

DIURETICS TO RELIEVE CONGESTION (TITRATED TO MINIMUM EFFECTIVE DOSE TO MAINTAIN EUVOLEMIA)

HFrEF: LVEF \leq 40% AND SYMPTOMS

Initiate Standard Therapies

ARNI or ACEi/ARB
then substitute ARNI

BETA BLOCKER

MRA

SGLT2 INHIBITOR



Assess Clinical Factors for Additional Interventions

HR >70 bpm and
sinus rhythm
• Consider ivabradine*

Recent HF hospitalization
• Consider vericiguat **

Black patients on optimal GDMT,
or patients unable to tolerate
ARNI/ACEi/ARB
• Consider combination
hydralazine-nitrates

Suboptimal rate control for
AF, or persistent symptoms
despite optimized GDMT
• Consider digoxin

Vericiguat (VERQUVO^{md})

- Nouvellement disponible ~ 2 mois - à l'étude par l'INESSS
- Activateur de la guanylate cyclase soluble --> vasodilatateur jouant sur le système NO – GMPc
 - Éviter combo avec nitrates longue action, sildénafil et autres iPDE5
- Avantage : étudié ad 15mL/min et pas d'impact rénal
- Place dans l'arsenal très nichée...

• Referral for supportive/palliative care

NON-PHARMACOLOGIC THERAPIES (EDUCATION, SELF-CARE, EXERCISE)

ADVANCE CARE PLANNING AND DOCUMENTATION OF GOALS OF CARE

Vériciguat : étudié chez population à très haut risque avec hospitalisation récente

	PARADIGM-HF ¹		DAPA-HF ²		VICTORIA ³	
	Comparator	Sacubitril/ Valsartan	Comparator	Dapagliflozin	Comparator	Vericiguat
HR (95% CI) for key outcomes						
Primary end point	0.80 (0.73–0.87)		0.74 (0.65–0.85)		0.90 (0.82–0.98)	
Cardiovascular death	0.80 (0.71–0.89)		0.82 (0.69–0.98)		0.93 (0.81–1.06)	
First HF hospitalization	0.79 (0.71–0.89)		0.70 (0.59–0.83)		0.90 (0.81–1.00)	
Annualized event rate, n events per 100 patient-y at risk						
Primary end point	13.2	10.5	15.6	11.6	37.8	33.6
Absolute rate reduction	2.7		4.0		4.2	
Cardiovascular death	7.5	6.0	7.9	6.5	13.9	12.9
Absolute rate reduction	1.5		1.4		1.0	
First HF hospitalization	NA	NA	9.8	6.9	29.1	25.9
Absolute rate reduction	1.6		2.9		3.2	

Lorsque la titration est difficile

#1 Séparer les moments de prise des Rx

- Switch du BB à prise BID (méto-carvedilol) pour bisoprolol au coucher

#2 Réévaluer la dose de diurétiques et autres anti-HTA

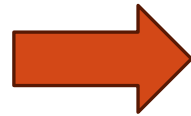
- Ex. Retirer amlodipine qui traîne au dossier

#3 Réévaluer périodiquement les thérapies anti-remodelage du patient

- Ex. Possibilité de poursuivre titration après thérapie de resynchronisation



Plan de la présentation



CLASSIFICATION DE L'IC

IC à FEVG diminuée $\leq 40\%$ (HFrEF)

Traitement
médical

Optimisation
chez le patient
hospitalisé

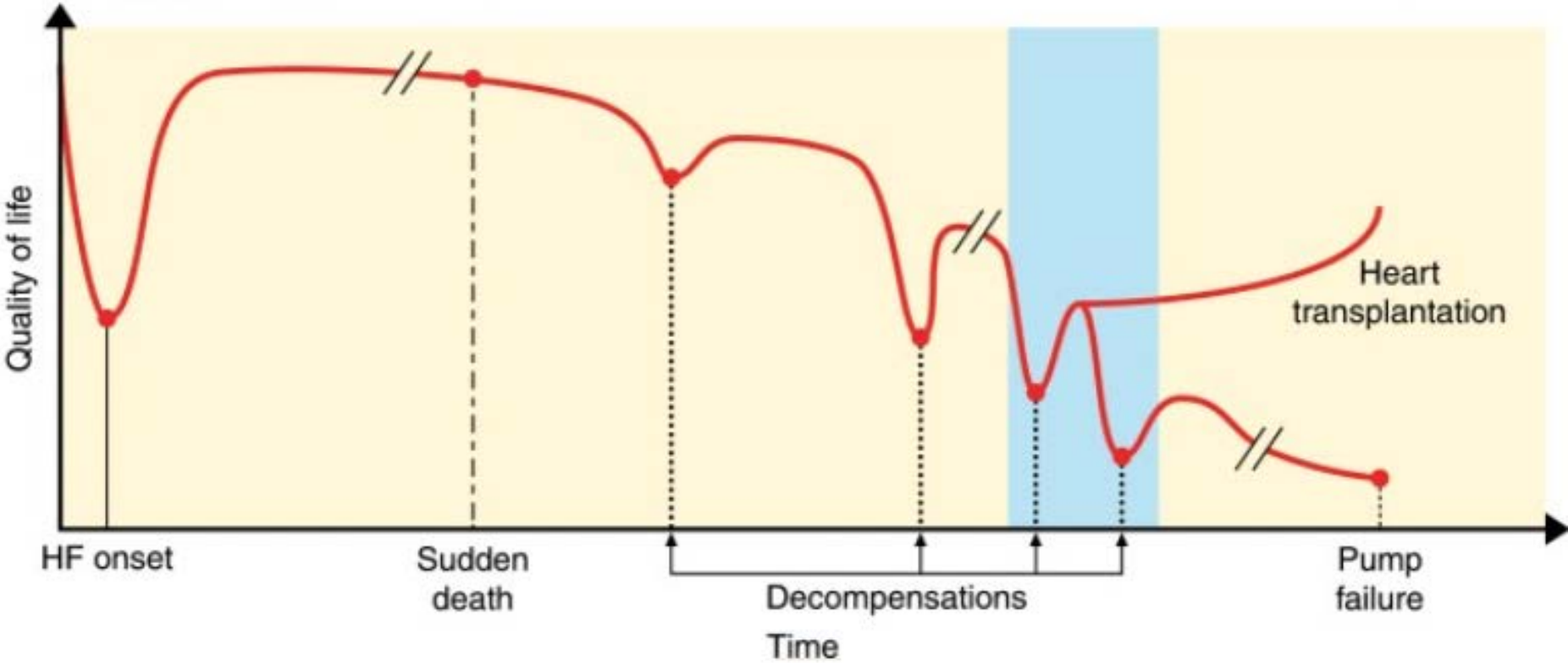
IC à FEVG améliorée (HFimpEF) --> FEVG passe de $\leq 40\%$ à $>40\%$

IC à FEVG légèrement abaissée 41-49% (HFmrEF)

+

IC à FEVG préservée $\geq 50\%$ (HFpEF)

Histoire naturelle d'un insuffisant cardiaque

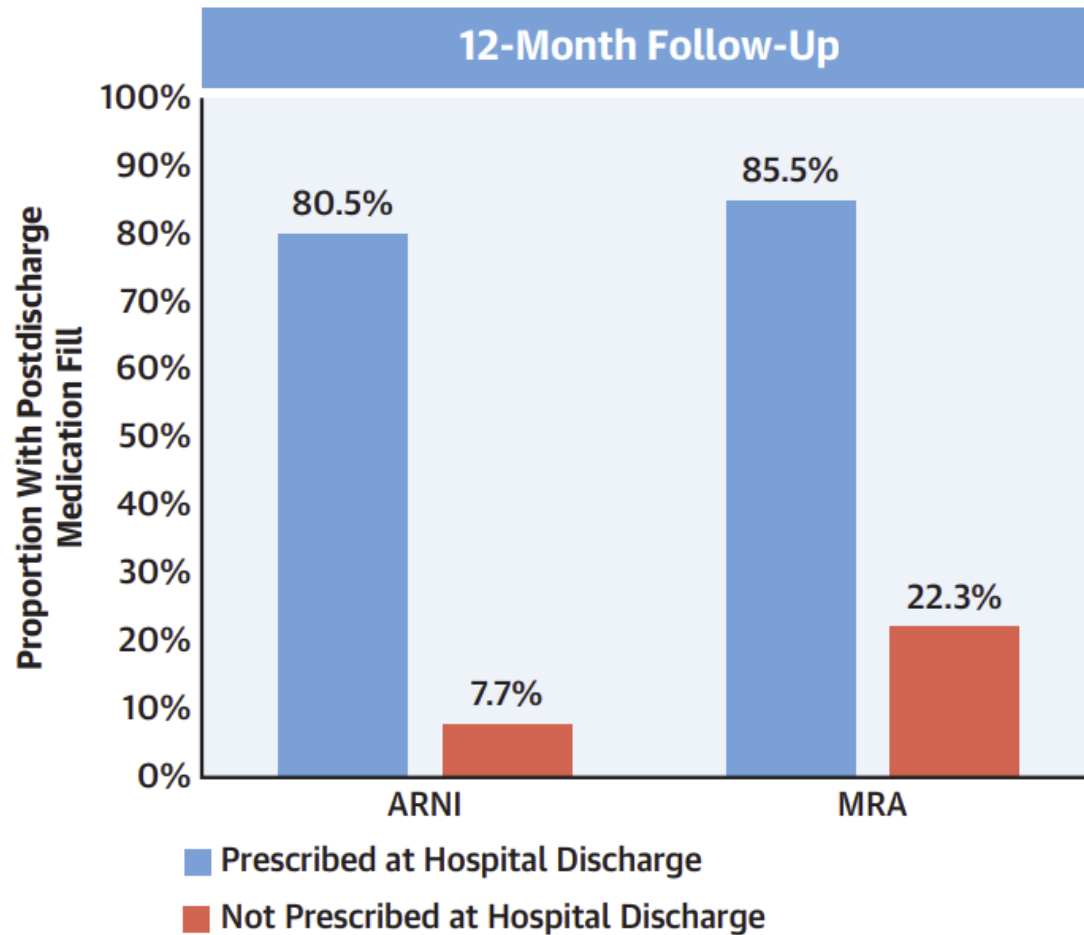


Message clé

#3

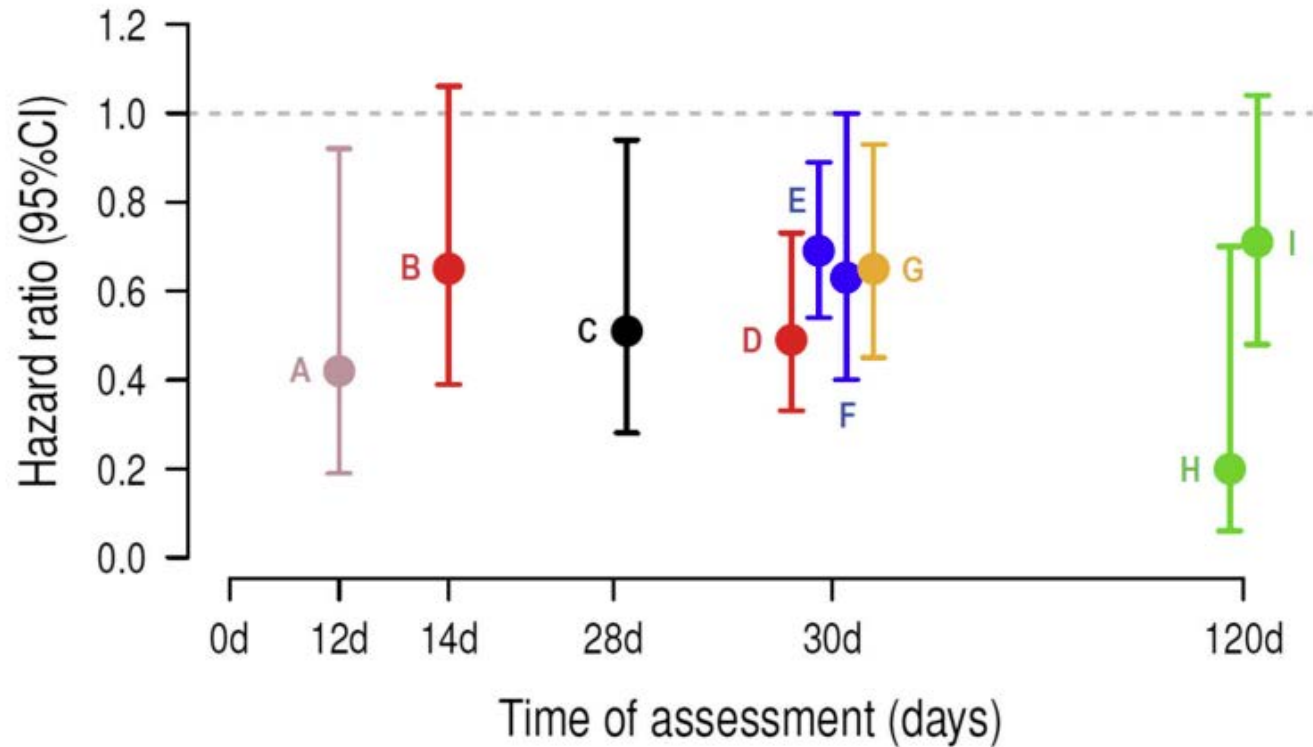
Tenter, si possible, d'optimiser les thérapies
anti-remodelage per hospitalisation

Plus facile d'initier à l'hôpital qu'en externe...



- Statistiques tirées de relevés d'assurances aux E-U (situation probablement mieux au Qc...)
- Probabilité d'être sous Tx à 12 mois supérieure si initiation des Rx per hospitalisation

Bénéfices précoces des thérapies anti-remodelage

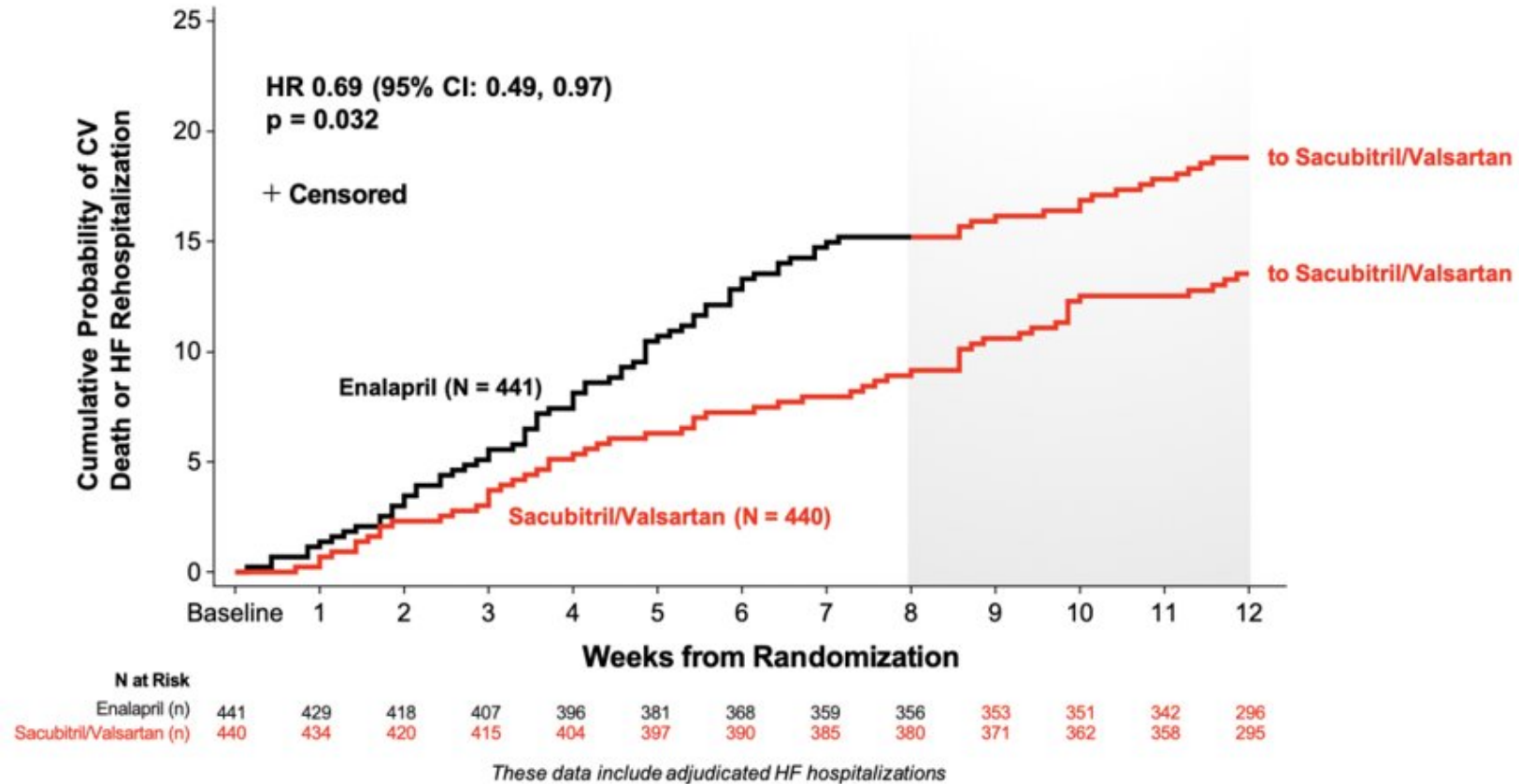


- A: EMPEROR-Reduced (Empagliflozin) – Cardiovascular death and hospitalization or urgent visit for worsening heart failure
- B: SOLVD (Enalapril) – All-cause mortality
- C: DAPA-HF (Dapagliflozin) – Worsening of heart failure or cardiovascular death
- D: SOLVD (Enalapril) – Hospitalization for heart failure
- E: EPHESUS (Eplerenone) – All-cause mortality
- F: EPHESUS (Eplerenone) – Sudden cardiac death
- G: PARADIGM-HF (Sacubitril/Valsartan) – Cardiovascular death or hospitalization for heart failure
- H: COPERNICUS (Carvedilol) – All-cause mortality in high risk patients
- I: COPERNICUS (Carvedilol) – All-cause mortality or hospitalization for heart failure in high risk patients

- Séparation rapide des courbes de survie pour l'issue primaire avec iSGLT2, MRA, IECA/ARNI
- Observable < 30 jours suivant l'initiation du traitement

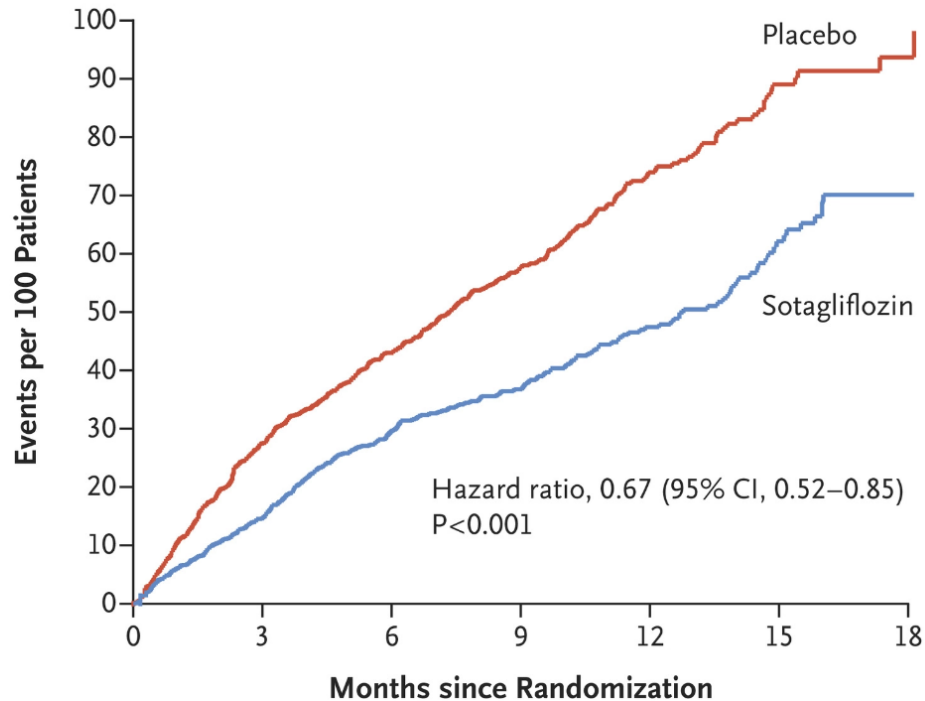
Initiation du sacubitril-valsartan per hospitalisation pour IC décompensée - PIONEER-HF

eFigure 2. Effect of Sacubitril/Valsartan on Clinical Outcomes Over 12 Weeks



Initiation d'un iSGLT2 per hospitalisation pour IC décompensée

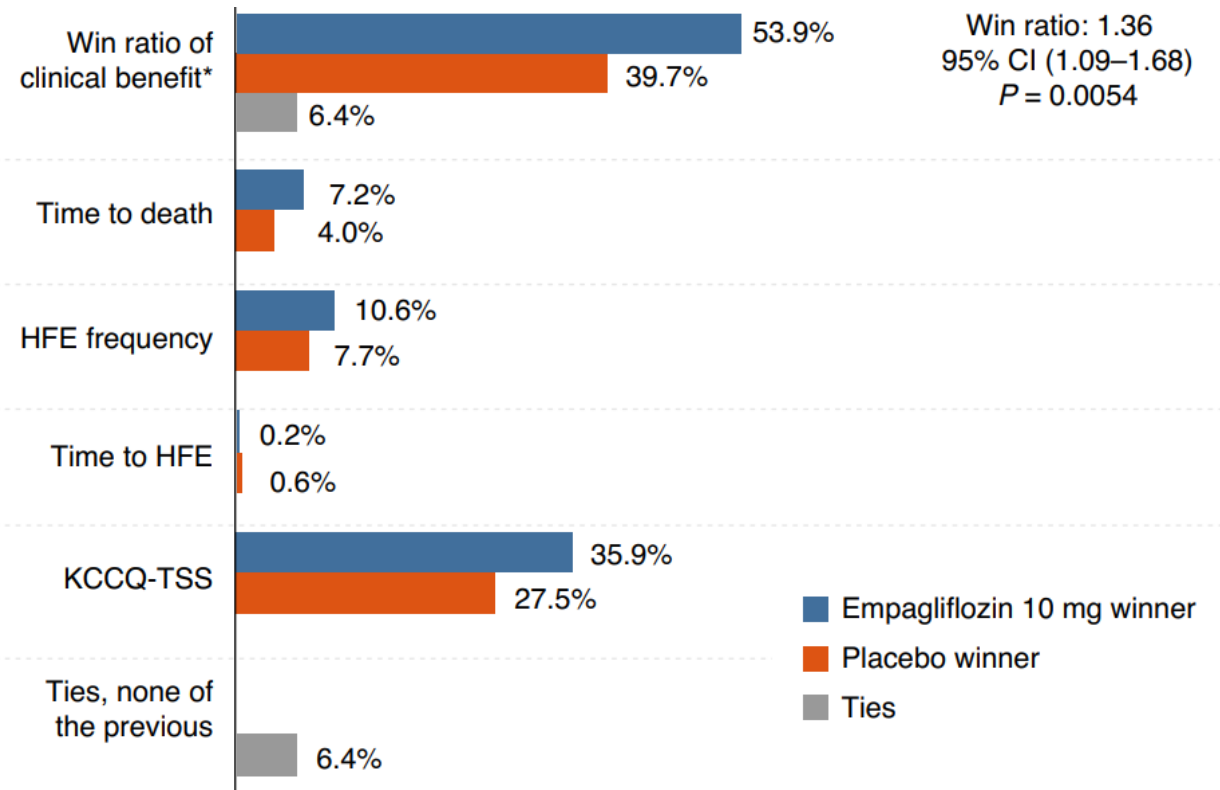
SOLOIST-WHF
(sotagliflozin)



No. at Risk

Placebo	614	524	416	305	195	100	25
Sotagliflozin	608	540	430	310	209	97	29

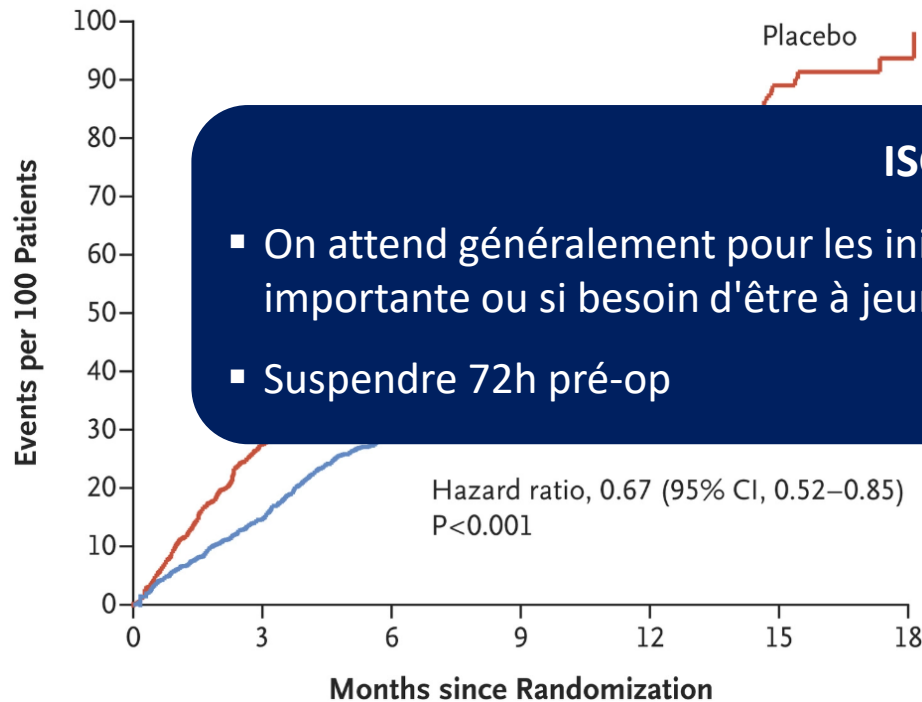
EMPULSE
(empagliflozin)



Initiation d'un iSGLT2 per hospitalisation pour IC décompensée

SOLOIST-WHF
(sotagliflozin)

EMPULSE
(empagliflozin)

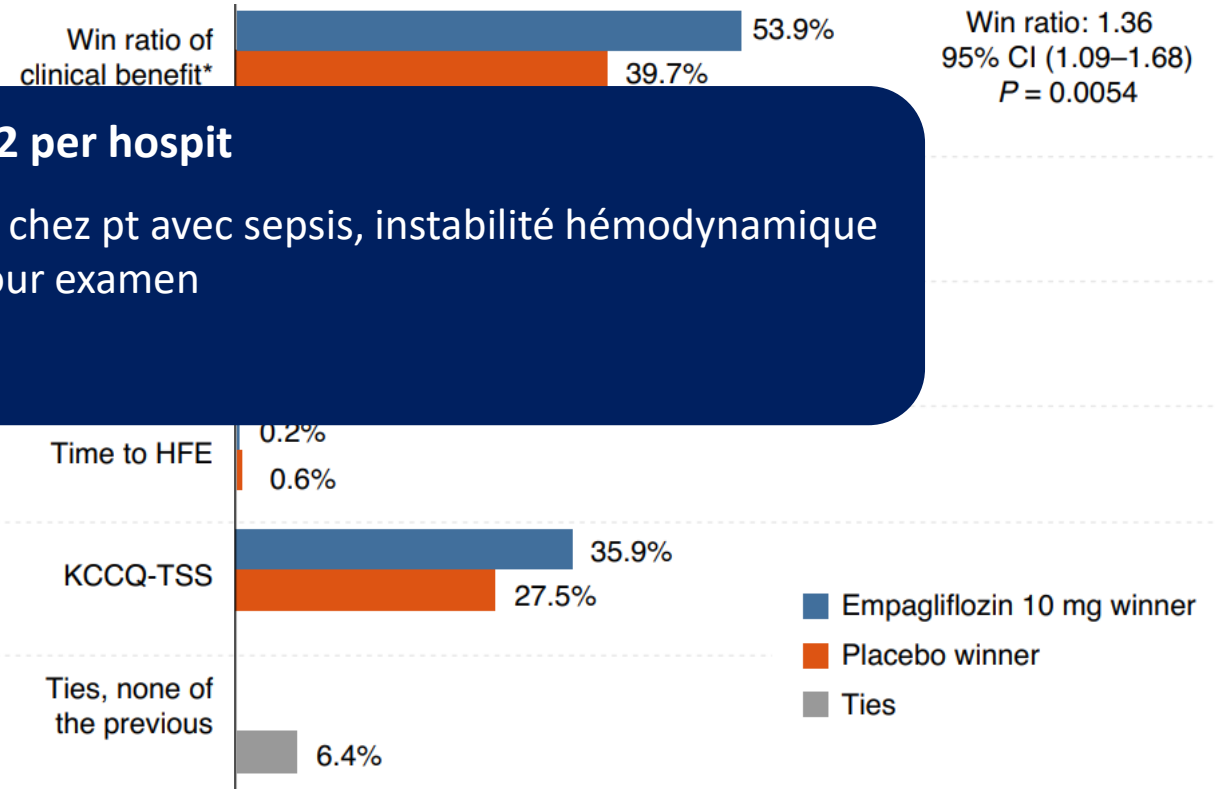


No. at Risk

Placebo	614	524	416	305	195	100	25
Sotagliflozin	608	540	430	310	209	97	29

ISGLT2 per hospit

- On attend généralement pour les initier chez pt avec sepsis, instabilité hémodynamique importante ou si besoin d'être à jeun pour examen
- Suspendre 72h pré-op



Étude STRONG-HF : initiation et titration rapide de nos thérapies anti-remodelage

	High-intensity care group (n=542)	Usual care group (n=536)	Adjusted risk ratio (95% CI)	p value
Primary endpoint				
All-cause death or heart failure readmission by day 180*	74/506 (15.2%)	109/502 (23.3%)	0.66 (0.50 to 0.86)	0.0021
Secondary endpoints				
Change from baseline to day 90 in EQ-5D VAS†	10.72 (0.88)	7.22 (0.90)	NA	<0.0001
All-cause death by day 180*	39/506 (8.5%)	48/502 (10.0%)	0.84 (0.56 to 1.26)	0.42
All-cause death or heart failure readmission by day 90*	55 (10.4%)	72 (13.8%)	0.73 (0.53 to 1.02)	0.081
Prespecified exploratory endpoints				
Cardiovascular death by day 180*	32/506 (6.9%)	44/502 (9.3%)	0.74 (0.47 to 1.16)	0.19
Cardiovascular death by day 90*	17 (3.3%)	28 (5.4%)	0.60 (0.33 to 1.09)	0.086
All-cause death by day 90*	23 (4.3%)	30 (5.7%)	0.76 (0.45 to 1.29)	0.28
Heart failure readmission by day 180*	47/506 (9.5%)	74/502 (17.1%)	0.56 (0.38 to 0.81)	0.0011

Table 3: Primary, secondary, and exploratory analyses

- Combine 3 interventions : titration rapide per et post-hospitalisation, suivi rapproché (~4 visites en 6 sem) et NT-pro-BNP
- Population de Russie et d'Afrique sub-saharienne

Message clé #4



Chez le patient HFrEF ou HFmrEF hospitalisé
pour IC décompensée :

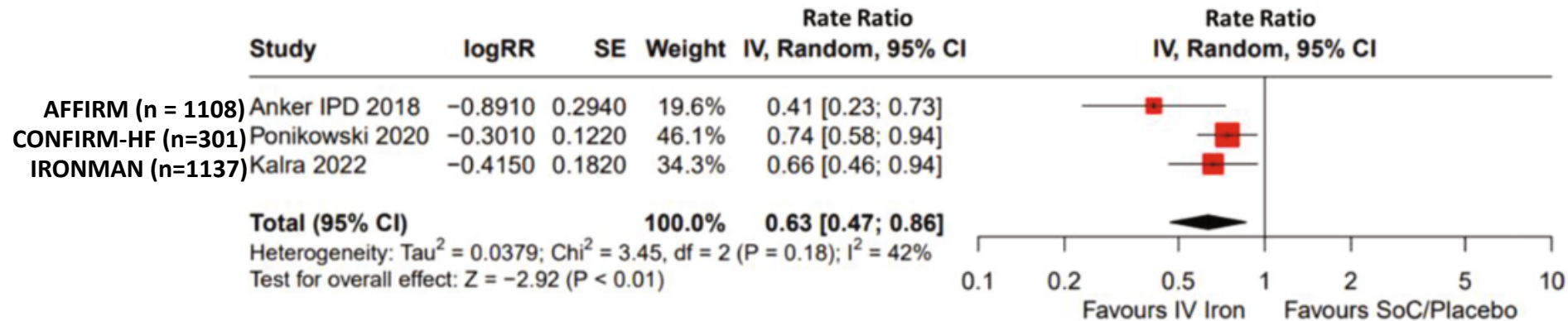
#1 Demander un bilan martial

#2 Administrer du fer IV si :

- Ferritine < 100 ou ferritine < 300 + TSAT < 20%
 - Dose visée ~ 1g de fer IV
- (même en l'absence d'anémie)

Fer IV en insuffisance cardiaque à FEVG abaissée

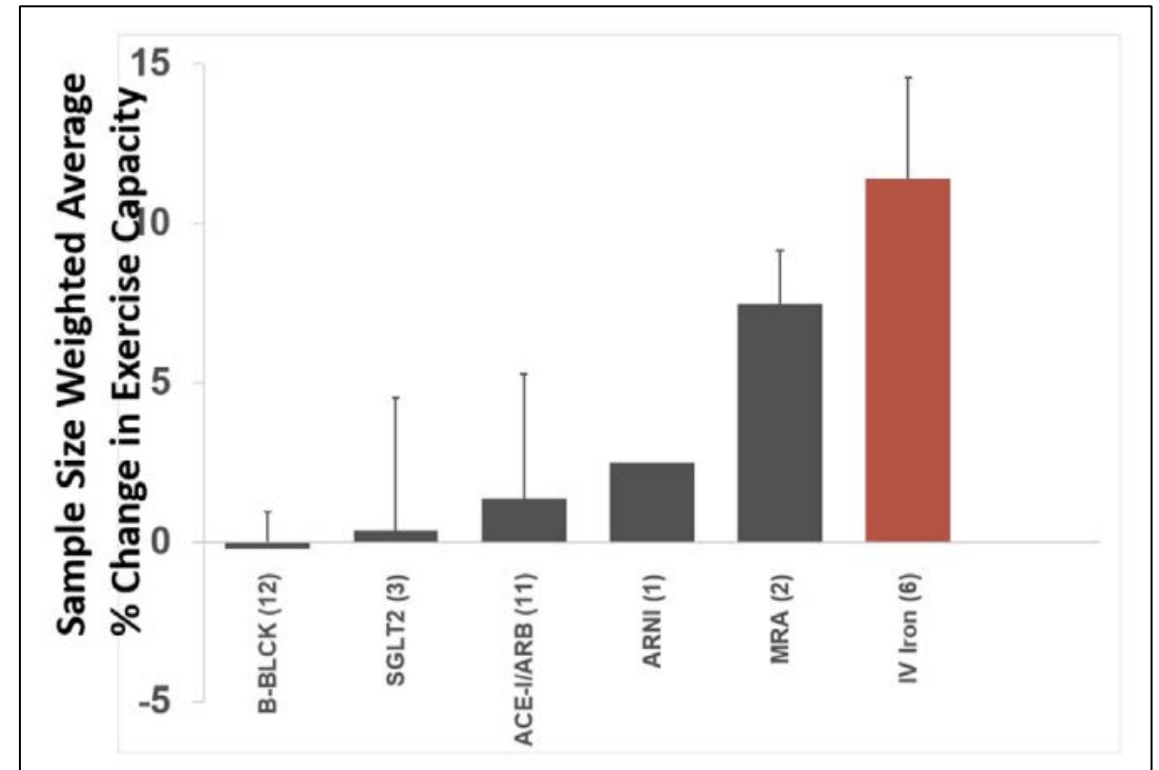
Random Effects: Recurrent hospitalisation for heart failure at 1 year



- Prévalence du déficit en Fer chez insuffisant cardiaque non-anémique : 25-42%
- Études nombreuses et individuellement limitées (ex. open-label, impact COVID...)
 - Données sur l'initiation per hospitalisation --> Étude AFFIRM-AHF
- La méta-analyse n'inclue pas l'étude HeartFid : étude récente chez population moins malade (N Engl J Med 2023; 389:975-986)

Impact de la réplétion en fer IV sur la capacité à l'effort

- Méta-analyse de l'impact des thérapies anti-remodelage sur 6MWT ou VO_2 max
- Réplétion fer IV prescrite chez clientèle externe pour cette indication
- Fer per os inutile pour cette indication (étude IRONOUT)



Message clé

#5

Les Rx cessés dans un contexte d'IRA ou hyperK+
avec un facteur précipitant clair peuvent être
retentés lors du suivi

DIAMOND : patiromer vs placebo

(chez patients avec antécédent d'hyperK⁺ > 5.5 sous MRA)

Table 2 Primary and secondary outcomes

Variable	Patiromer (n = 439)		Placebo (n = 439)		Outcome (95% CI)	P-value
	Events/ 100 py		Events/ 100 py			
Primary outcome						
Adjusted mean change in serum potassium (mmol/l) (95% CI)	0.03 (−0.01, 0.07)	–	0.13 (0.09, 0.16)	–	Difference −0.10 (−0.13, −0.07)	<0.001
Secondary outcomes specified in hierarchical testing procedure—n (%)						
Number of patients with hyperkalemia events [serum potassium >5.5 (mmol/l)] n (%)	61 (13.9)	–	85 (19.4)	–	Hazard ratio 0.63 (0.45, 0.87)	0.006
Number of subjects with MRA reduction, n (%)	61 (13.9)	–	83 (18.9)	–	Hazard ratio 0.62 (0.45, 0.87)	0.006

- > 80% des patients dans le groupe Placebo n'ont pas refait d'hyperK⁺ et n'ont pas réduit leur dose
- Arrêt du MRA : 7.1% Placebo vs 4.6% Patiromer
- Dose cible spironolactone dans DIAMOND : 50mg

Plan de la présentation

CLASSIFICATION DE L'IC

IC à FEVG diminuée $\leq 40\%$ (HFrEF)

Traitement
médical

Optimisation
chez le patient
hospitalisé

IC à FEVG améliorée (HFimpEF) --> FEVG passe de $\leq 40\%$ à $>40\%$

IC à FEVG légèrement abaissée 41-49% (HFmrEF)

+

IC à FEVG préservée $\geq 50\%$ (HFpEF)

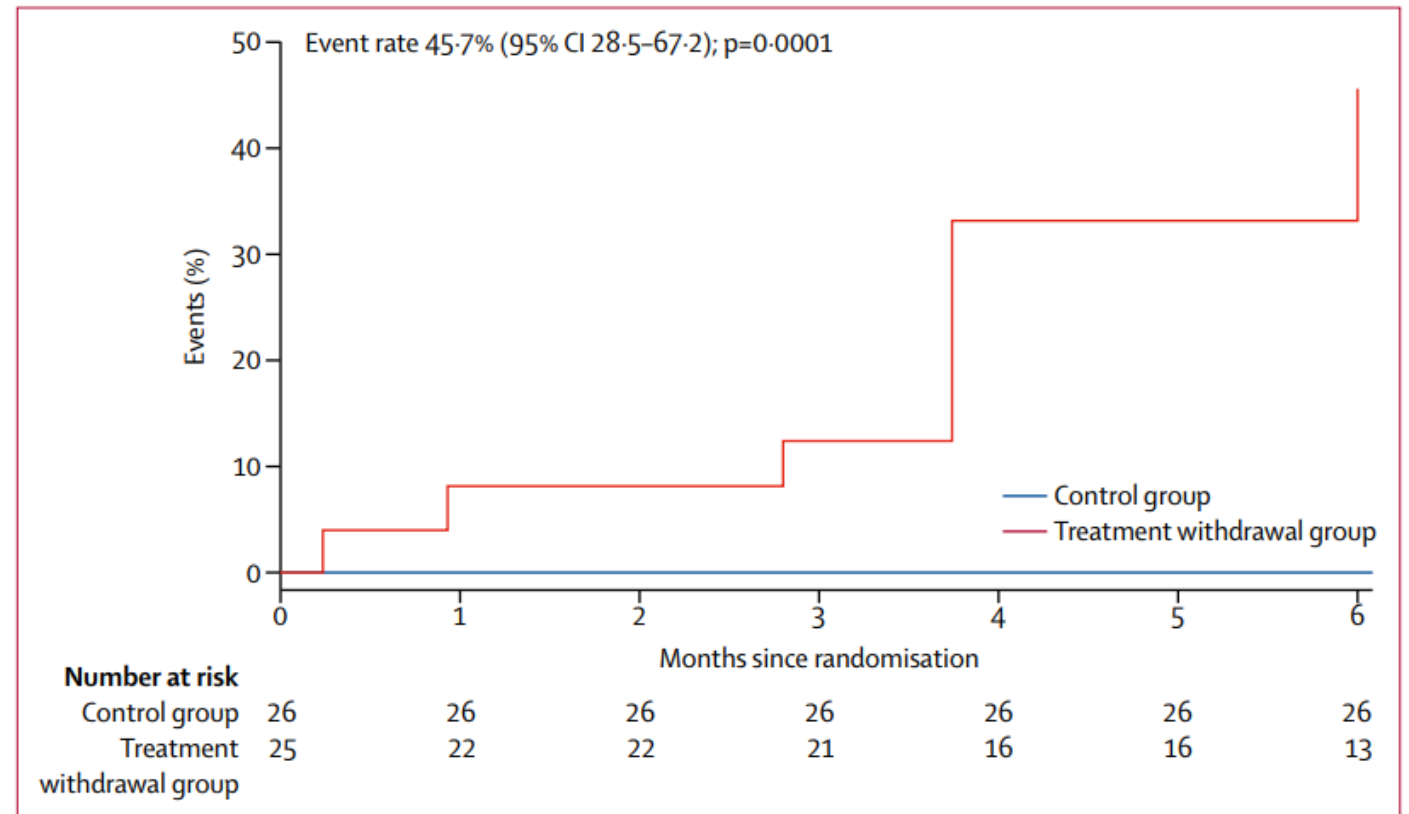
Message clé

#6

Nos thérapies anti-remodelage ne doivent pas être cessées chez les patients dont la FEVG a récupéré

Étude TRED-HF : sevrage des thérapies anti-remodelage chez patients avec HFimpEF

- 51 patients
 - FEVG passée de < 40% à > 50%
 - NT-pro-BNP < 250
- Sevrage graduel des Rx q2sem
- Issue primaire à 6 mois composée de :
 - Baisse > 10% FEVG
 - Hausse volume VG-TD > 10%
 - NT-pro-BNP > doublé
 - IC clinique



Plan de la présentation

CLASSIFICATION DE L'IC

IC à FEVG diminuée $\leq 40\%$ (HFrEF)

Traitement
médical

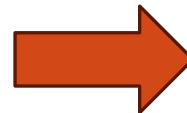
Optimisation
chez le patient
hospitalisé

IC à FEVG améliorée (HFimpEF) --> FEVG passe de $\leq 40\%$ à $>40\%$

IC à FEVG légèrement abaissée 41-49% (HFmrEF)

+

IC à FEVG préservée $\geq 50\%$ (HFpEF)



2 points importants du traitement en HFpEF

#1 Identifier et traiter les comorbidités fréquentes (qui sont souvent des facteurs précipitant pour une décompensation de l'IC)

#2 Rechercher les causes spécifiques de HFpEF pouvant bénéficier d'un traitement ciblé (ex. amyloïdose, CMPH, SAo...)

- Obésité (ad 80%)
- Diabète (28-40%)
- FA (40-50%)
- MCAS (50-75%)
- Apnée du sommeil (55-80%)
- IRC (ad 50% stade 3)
- MPOC (ad 40%)
- Déconditionnement



Message clé

#6

IC à FEVG légèrement abaissée 41-49% (HFmrEF)

--> On tente de traiter avec les mêmes thérapies
anti-remodelage que si $FEVG \leq 40\%$

(mais Entresto non remboursé RAMQ chez cette population)

Message clé

#7

IC à FEVG préservée \geq 50% (HFpEF)

--> Seuls les iSGLT2 ont montré des bénéfices clairs
chez cette population

Essais cliniques en HFpEF et HFmrEF : évolution des critères d'inclusion

Table 3 Comparison of DELIVER and other trials in heart failure with left ventricular ejection fraction >40%

	CHARM-Preserved²²	I-PRESERVE²⁴	TOPCAT²⁵	PARAGON-HF¹⁷	EMPEROR-Preserved²⁶	DELIVER
Patients, <i>n</i>	3023	4128	3445	4800	5988	6200
Treatment arms	Candesartan vs. placebo	Irbesartan vs. placebo	Spirolactone vs. placebo	Sacubitril/valsartan vs. valsartan	Empagliflozin vs. placebo	Dapagliflozin vs. placebo
Key inclusion criteria	NYHA class II–IV, prior CV hospitalization	NYHA class II–IV + any corroborating evidence (e.g. HF sign), LVH or LAE considered optional corroborating evidence, HFH required unless in NYHA class III–IV	≥1 HF symptom + ≥1 HF sign, elevated NP or HFH	NYHA class II–IV, elevated NT-proBNP (adjusted for AF and higher if no recent HF hospitalization), structural heart disease (LAE or LVH)	NYHA class II–IV, elevated NT-proBNP + HVG/OG dilatée ou hospit < 12mois	NYHA class II–IV, elevated NT-proBNP (adjusted for AF), structural heart disease (LAE or LVH)
LVEF cutpoint	>40%	≥45%	≥45%	≥45%	>40%	>40%
Endpoint	First of either CV death or HFH	First of either all-cause death or hospitalization for a CV cause	First of either CV death, HFH, or RSD	CV death and total HFH (first and recurrent)	CV death or HFH	CV death or HFH either in the full population or in patients with LVEF <60%

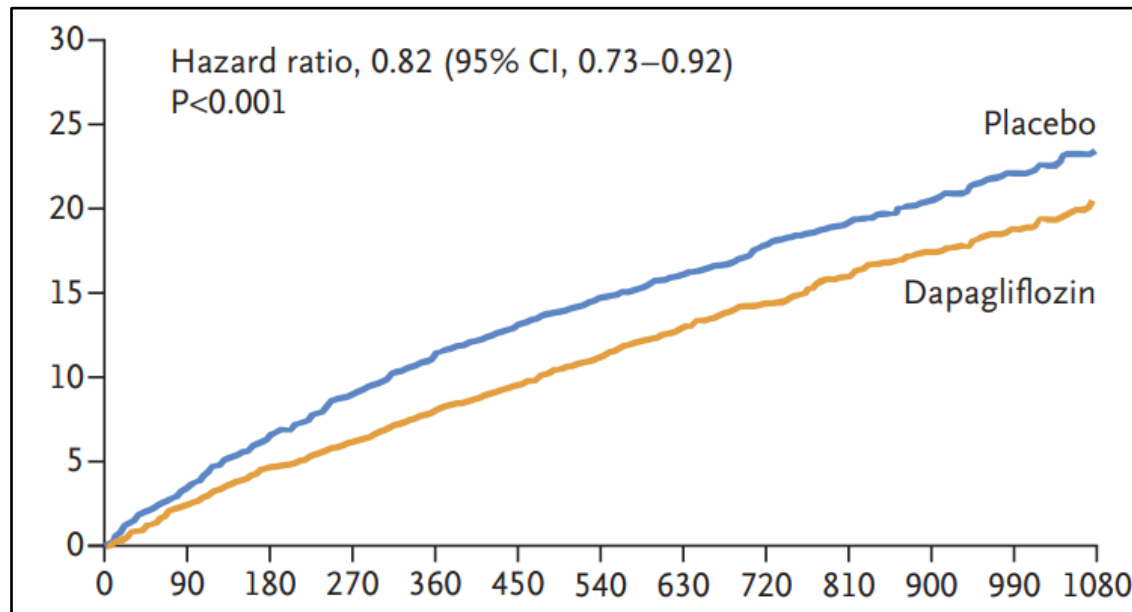
Résultats des principales études en IC à FEVG $\geq 40\%$

TABLE 2 Selected Randomized Controlled Trials in Individuals With HFpEF

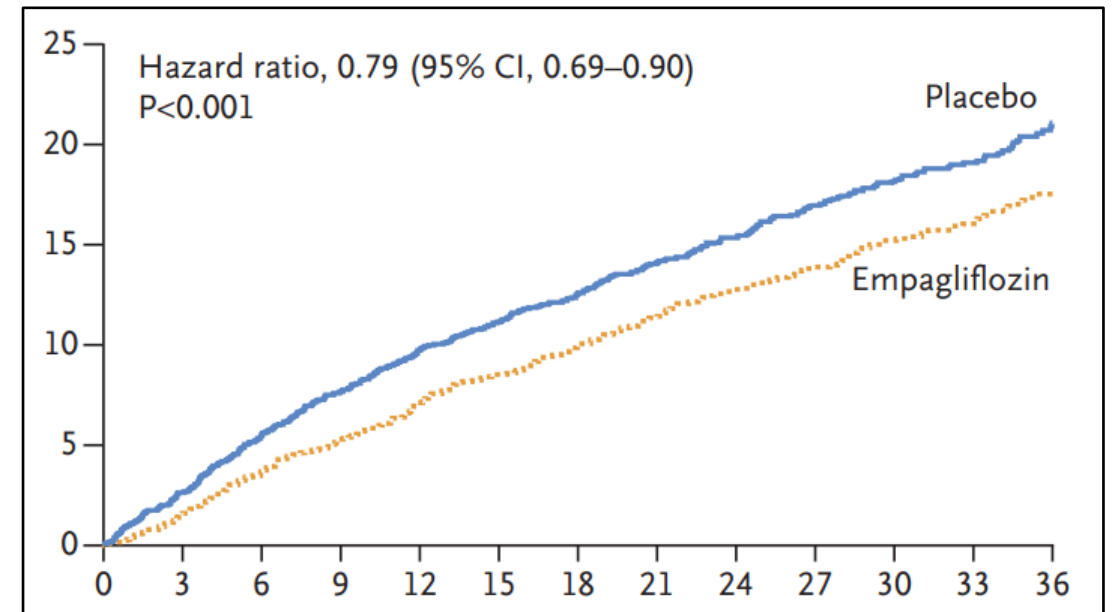
	DELIVER⁶	EMPEROR-PRESERVED⁷	TOPCAT^{*16}	PARAGON-HF¹⁹	CHARM-PRESERVED²⁴
Size	N = 6,263	N = 5,988	N = 3,445	N = 4,822	N = 3,023
Agent	Dapagliflozin	Empagliflozin	Spironolactone	Sacubitril/valsartan	Candesartan
Mean baseline LVEF	54%	54%	56%†	58%	54%
Proportion with T2DM	45%	49%	33%	43%	29%
HF medical therapy					
ACE inhibitor or ARB	73%	81%	84%	86%	19%‡
ARNI	5%	2%	N/A	N/A	N/A
Beta-blocker	83%	86%	78%	80%	56%
MRA	43%	37%	N/A	26%	12%
Primary composite outcome, HR or rate ratio (95% CI)	Worsening HF and CV death: HR: 0.82 (0.73-0.92)	Hospitalization for HF and CV death: HR: 0.79 (0.69-0.90)	Hospitalization for HF, aborted cardiac arrest, CV death: HR: 0.89 (0.77-1.04)	Total hospitalizations for HF and CV death: Rate ratio: 0.87 (0.75-1.01)	Hospitalization for HF and CV death: HR: 0.86 (0.74-1.00)
Hospitalization for HF, HR or rate ratio (95% CI)	HR: 0.77 (0.67-0.89)	HR: 0.71 (0.60-0.83)	HR: 0.83 (0.69-0.99)	Rate ratio: 0.85 (0.72-1.00)	HR: 0.84 (0.70-1.00)
CV death, HR (95% CI)	0.88 (0.74-1.05)	0.91 (0.76-1.09)	0.90 (0.73-1.12)	0.95 (0.79-1.16)	0.95 (0.76-1.18)

ISGLT2 en IC à FEVG préservée et légèrement abaissée : Courbes de survie pour l'issue primaire

DELIVER (2022) - Dapa vs Placebo



EMPEROR-Preserved (2021) - Empa vs Placebo

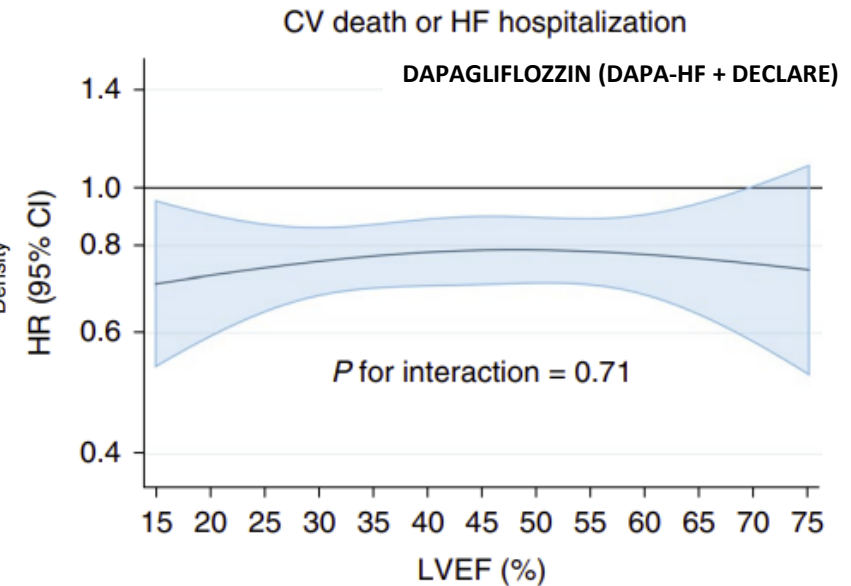
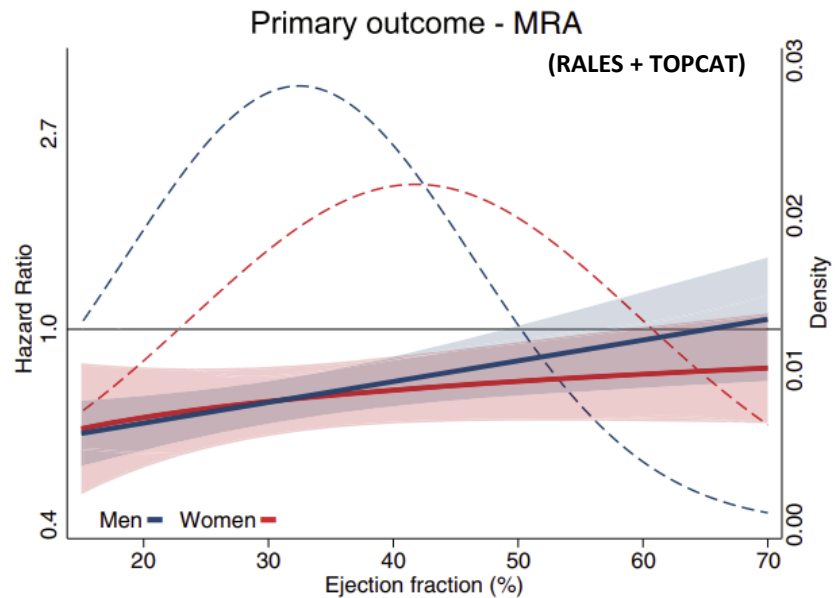
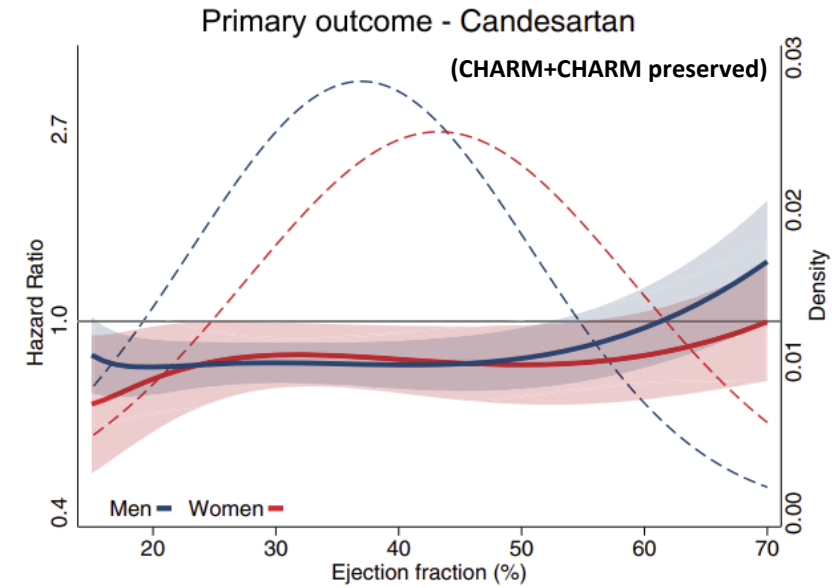
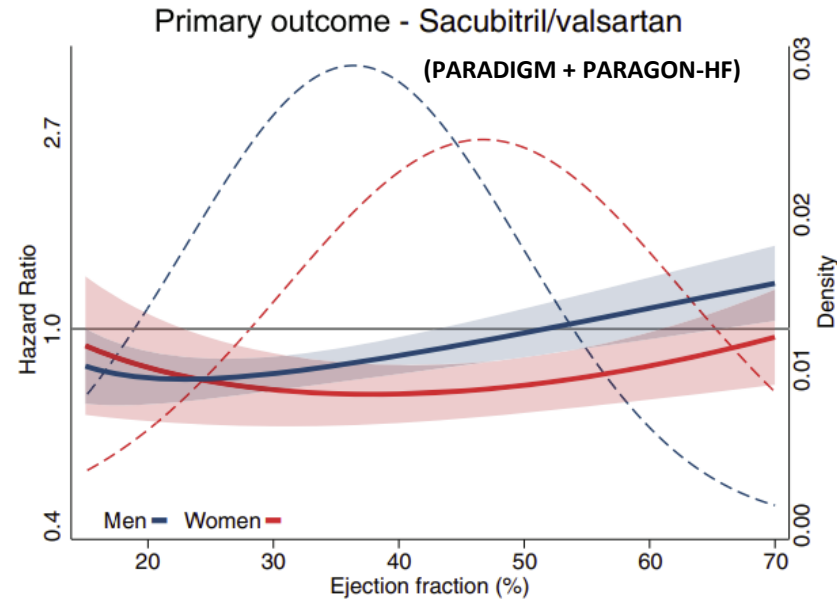


Résultats quasi superposables (et différences somme toute mineures entre les populations étudiées)

--> **Effet de classe très probable**

Résultats stratifiés selon FEVG initiale

- Patients dans la strate 40-50% se comportent davantage comme strate < 40%
- Exception : iSGLT2
 - RR pour issue primaire d'efficacité indépendant de la FEVG
- Hétérogénéité des résultats homme-femme pour le sacubitril-valsartan



Avis de l'INESSS au ministre en 05-2023

Empagliflozine en HFpEF et HFmrEF

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque de classe II à IV de la *New York Heart Association* (NYHA) :
 - qui présentent une fraction d'éjection ventriculaire gauche de plus de 40 %;
et
 - dont le taux de brain natriuretic peptide (BNP) ou de N-Terminal Pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) a permis de confirmer le diagnostic d'insuffisance cardiaque.

Avis favorable de l'INESSS --> on doit attendre l'inscription à la liste pour prescrire aux patients RAMQ

Conclusion

CLASSIFICATION DE L'IC

IC à FEVG diminuée $\leq 40\%$ (HFrEF)

Traitement
médical

Optimisation
chez le patient
hospitalisé

IC à FEVG améliorée (HFimpEF) --> FEVG passe de $\leq 40\%$ à $>40\%$

IC à FEVG légèrement abaissée 41-49% (HFmrEF)

+

IC à FEVG préservée $\geq 50\%$ (HFpEF)

Conclusion

Messages clés (en résumé)

#1 Quadruple thérapie = nouveau standard en IC à FEVG abaissée

#2 En HFrEF, on vise idéalement l'atteinte des doses cibles MAIS on pense que la majorité des bénéfices de nos thérapies anti-remodelage sont observables à faible dose

#3 Tenter, si possible, d'optimiser les thérapies anti-remodelage per hospitalisation

Conclusion

Messages clés (en résumé)

#4 Chez le patient HFrEF ou HFmrEF hospitalisé pour IC décompensée : (1) Demander un bilan martial et (2) Administrer du fer IV si : Ferritine < 100 ou ferritine < 300 + TSAT < 20%

#5 Les Rx cessés dans un contexte d'IRA ou hyperK+ avec un facteur précipitant clair peuvent être retentés lors du suivi

Conclusion

Messages clés (en résumé)

#6 IC à FEVG légèrement abaissée 41-49% (HFmrEF)

--> On tente de traiter avec les mêmes thérapies anti-remodelage que si $FEVG \leq 40\%$
(mais Entresto non remboursé RAMQ chez cette population)

#7 IC à FEVG préservée $\geq 50\%$ (HFpEF)

--> Seuls les iSGLT2 ont montré des bénéfices clairs chez cette population



QUESTIONS?
