



IMPACT

Impact de l'insuffisance cardiaque et mise
au point sur ses traitements

D^{re} Nadia Giannetti
Centre Universitaire de Santé McGill

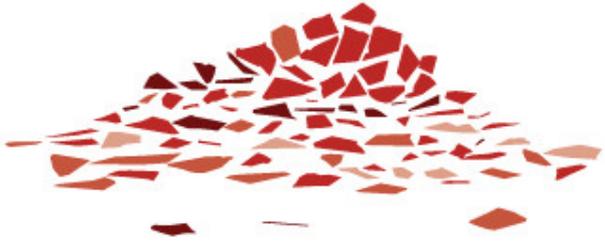
Divulgations des conflits d'intérêts

Je dois divulguer les rapports financiers suivants :

- Soutien à la recherche/subventions : Novartis, Servier
- Consultation/honoraires : Novartis, Servier
- Autre : Astra, Pfizer

Aperçu général

- Discuter du fardeau de l'insuffisance cardiaque au Canada et des besoins médicaux non comblés dans son traitement
- Déterminer l'impact des nouvelles approches thérapeutiques ciblant le risque résiduel sur la pratique clinique et les lignes directrices.
 - Décrire l'activité de la prochaine génération de traitements à double activité dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.



IMPACT

L'IC au Canada
Aperçu/besoins non comblés

IC : la maladie cardiovasculaire qui progresse le plus rapidement au Canada

- La prévalence de l'IC a augmenté au cours des dernières décennies¹
 - Algorithmes diagnostiques plus précis
 - Nombres croissants de personnes âgées et de patients présentant des facteurs de risque d'IC
 - Meilleurs taux de survie des suites de maladies cardiaques ou d'autres maladies chroniques
- On estime que 500 000 Canadiens sont atteints d'IC et que 50 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année²
 - 1,4 million de jours d'hospitalisation par an

IC : la maladie cardiovasculaire qui progresse le plus rapidement au Canada

- Selon la gravité des symptômes, la dysfonction cardiaque, l'âge et d'autres facteurs, l'IC peut être associée à un taux de mortalité annuel compris entre 5 % et 50 %¹⁻³.
 - De 40 % à 50 % des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque congestive décèdent dans les cinq années suivant le diagnostic.

En général, un patient atteint d'IC est âgé et présente de multiples comorbidités

Caractéristiques des patients hospitalisés qui ont reçu un nouveau diagnostic d'insuffisance cardiaque

1997 (n = 20 039)

76

Âge (médian), ans

54 %

Cardiopathie ischémique

36 %

Hypertension

26 %

Diabète

25 %

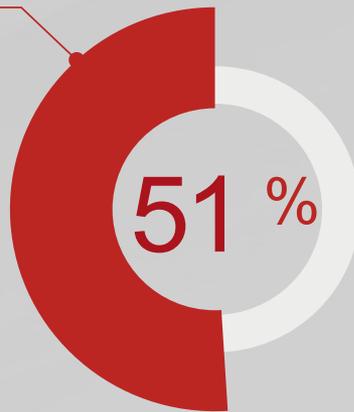
MPOC

23 %

Fibrillation auriculaire ou flutter

28 %

Score de l'indice de comorbidité Charlson-Deyo ≥ 3



2007 (n = 17 262)

78

Âge (médian), ans

44 %

Cardiopathie ischémique

47 %

Hypertension

35 %

Diabète

23 %

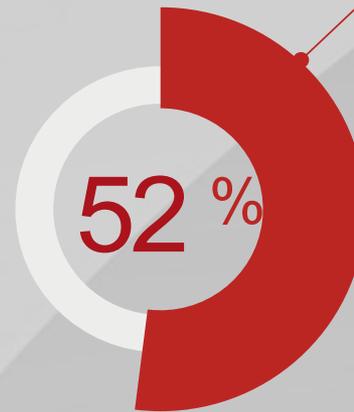
MPOC

30 %

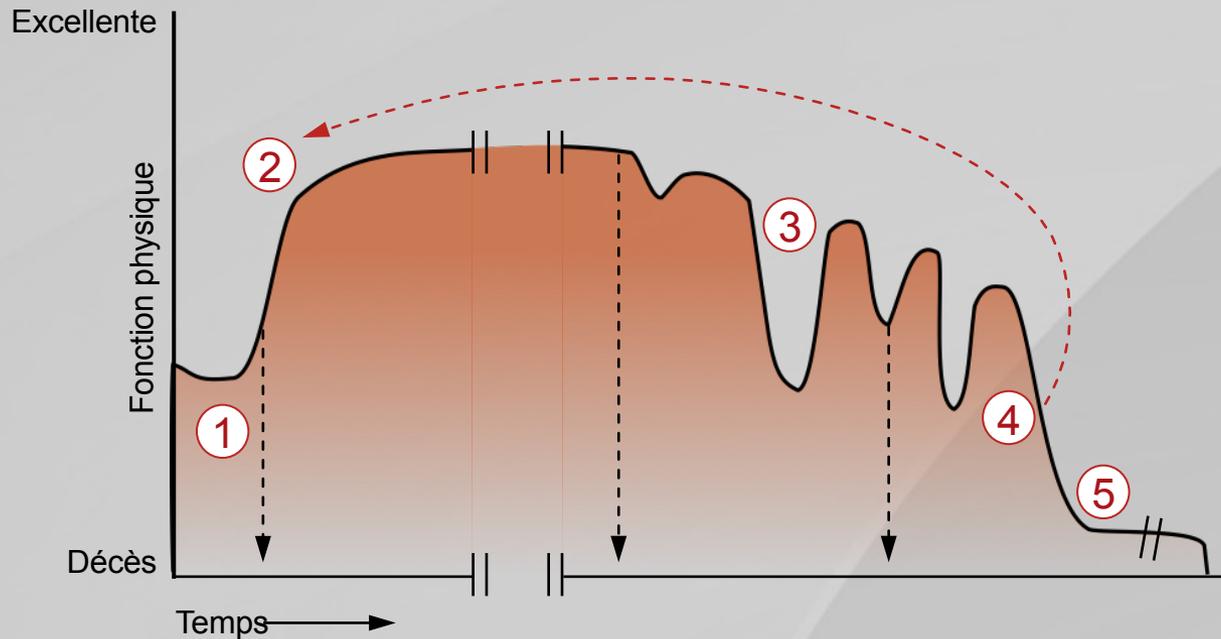
Fibrillation auriculaire ou flutter

39 %

Score de l'indice de comorbidité Charlson-Deyo ≥ 3



Trajectoire de l'insuffisance cardiaque



- Phase ① Les symptômes initiaux de l'IC apparaissent, le traitement est instauré
- Phase ② Un plateau de durée variable est atteint avec la prise en charge médicale initiale, ou suivant un soutien mécanique ou une greffe du cœur
- Phase ③ Déclin de l'état fonctionnel avec pente variable; exacerbations intermittentes de l'IC qui répondent aux efforts de sauvetage
- Phase ④ Stade D de l'IC, avec symptômes réfractaires et fonction limitée
- Phase ⑤ Fin de vie

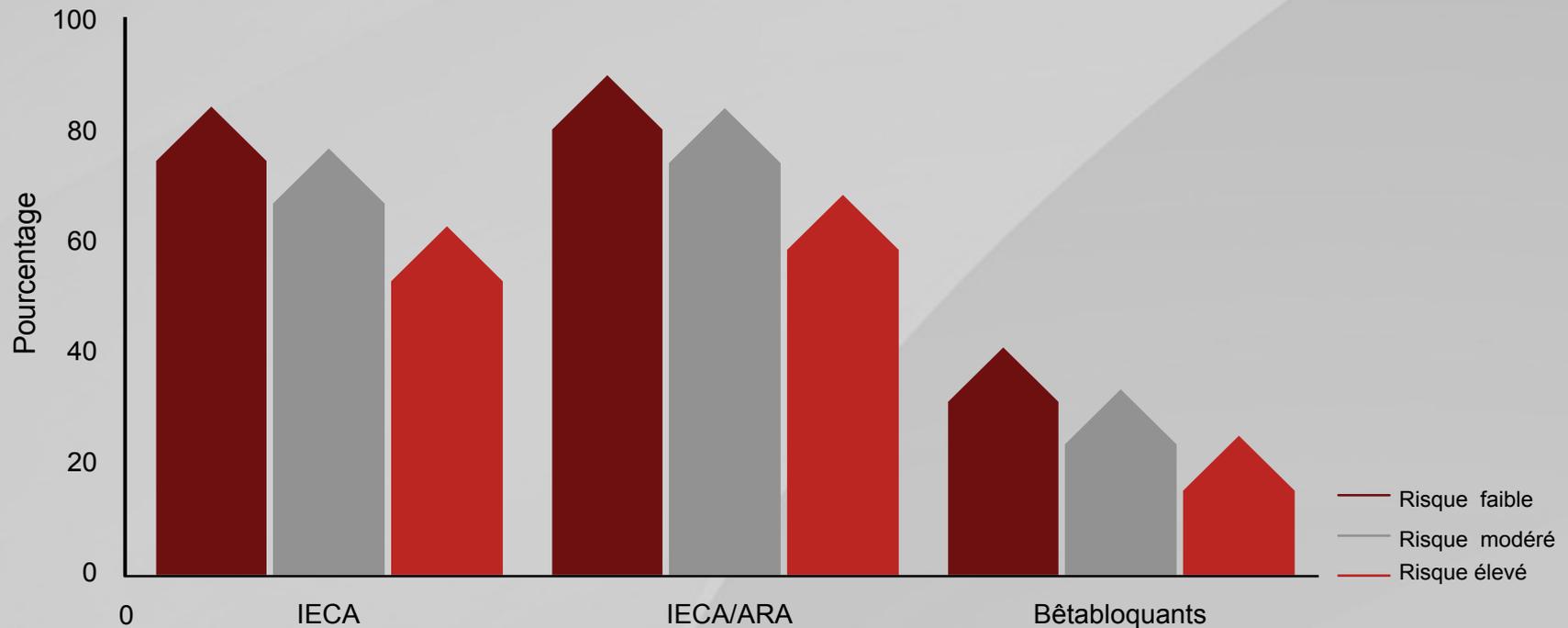
Épisode mortel subit ---
Transplantation ou dispositif
d'assistance ventriculaire - - -

Les lignes pointillées représentent le décès cardiaque subit pouvant survenir à tout moment de la trajectoire

Enjeux actuellement associés aux soins de l'IC au Canada

- L'IC ne peut pas être « guérie » en soulageant les symptômes
 - Souvent, elle évolue sans être accompagnée de signes ou de symptômes.
 - La démarche clinique vise à maîtriser les symptômes.
- Il arrive souvent que les soins administrés ne correspondent pas au risque du patient.
- Les patients reçoivent souvent leur congé sans être préparés ni avoir de soutien.
 - Les patients ne sont pas en mesure de s'auto-prendre en charge – surcharge d'information
 - Ils reviennent souvent au service d'urgence.
 - Les taux de réhospitalisation à 30 jours sont élevés.

Discordance entre le risque et le traitement dans la pharmacothérapie de l'insuffisance cardiaque



Enjeux actuellement associés aux soins de l'IC au Canada

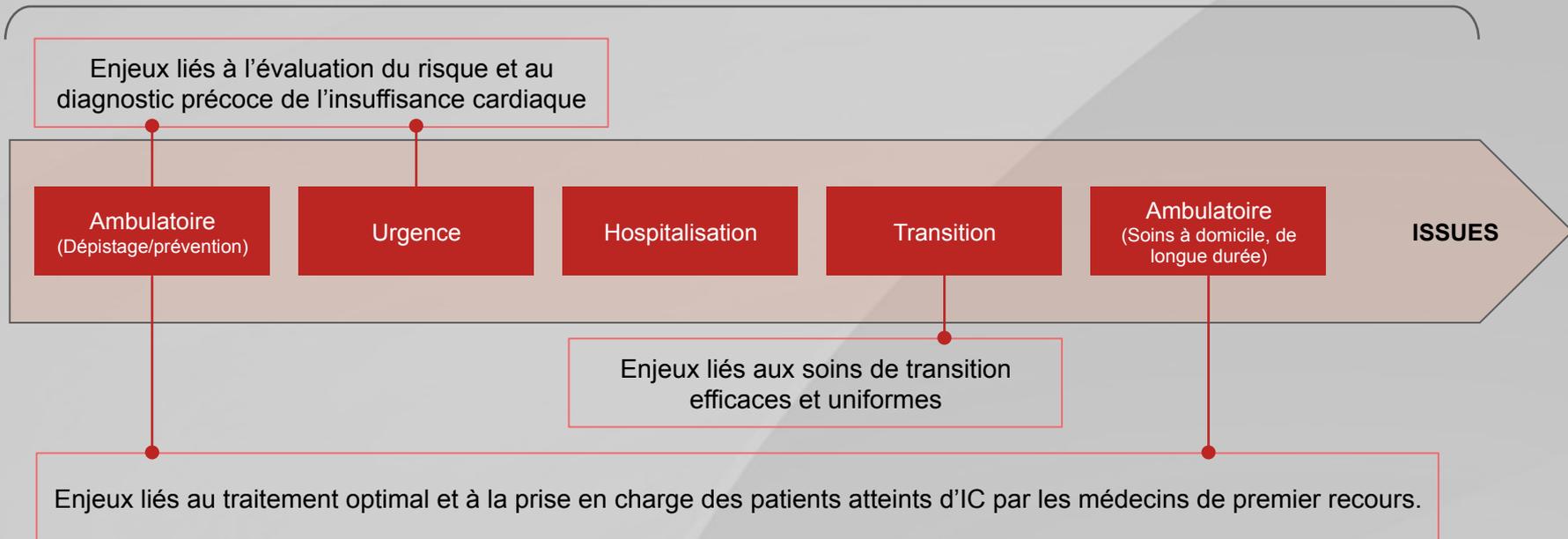
- L'accès inégal aux cliniques de traitement de l'IC reste problématique.
- Les soins de l'IC en milieu rural manquent de soutien.

Bulletin de santé 2014 de la Fondation des maladies du cœur du Canada

« Le nombre de personnes au pays qui survivent à une crise cardiaque ou à un AVC ne cesse d'augmenter. Cependant, ils font face à des obstacles et à un manque de soutien pour vivre pleinement, plus longtemps »

Quatre principaux thèmes émergents constituant un enjeu pour les soins de l'IC au Canada

Enjeux dans la promotion d'une approche globale pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque

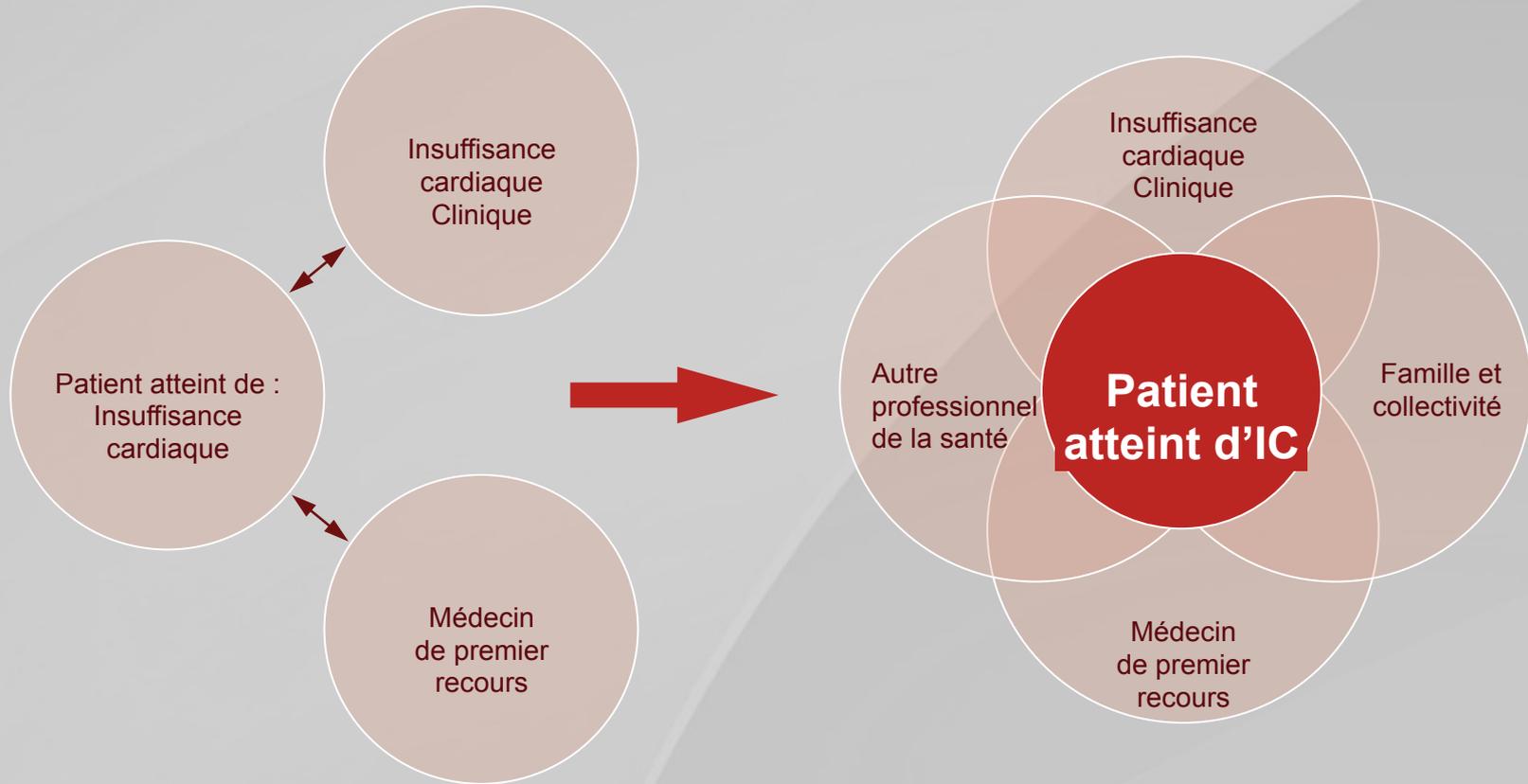


Modèle pour la prise en charge future de l'IC

De là

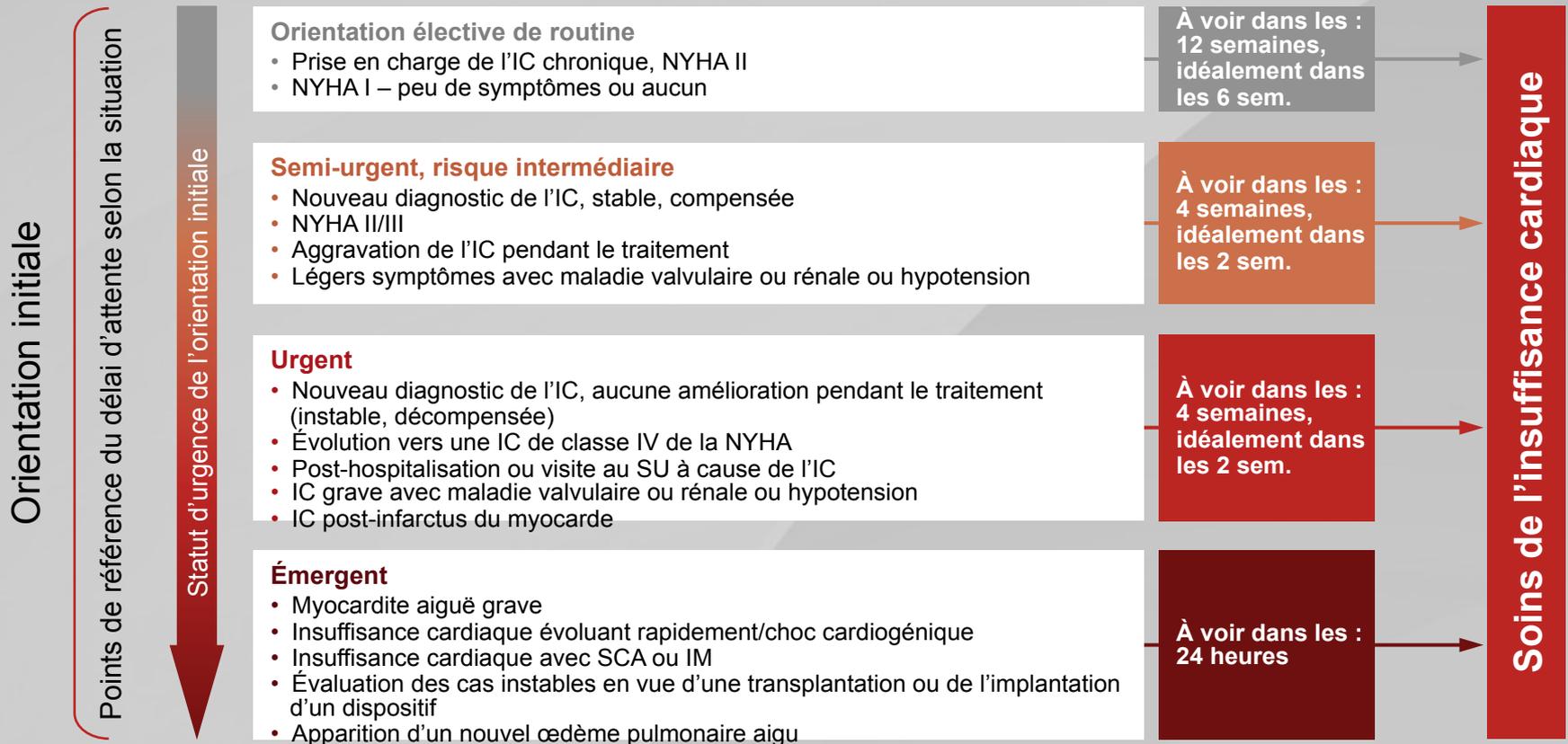


À là!



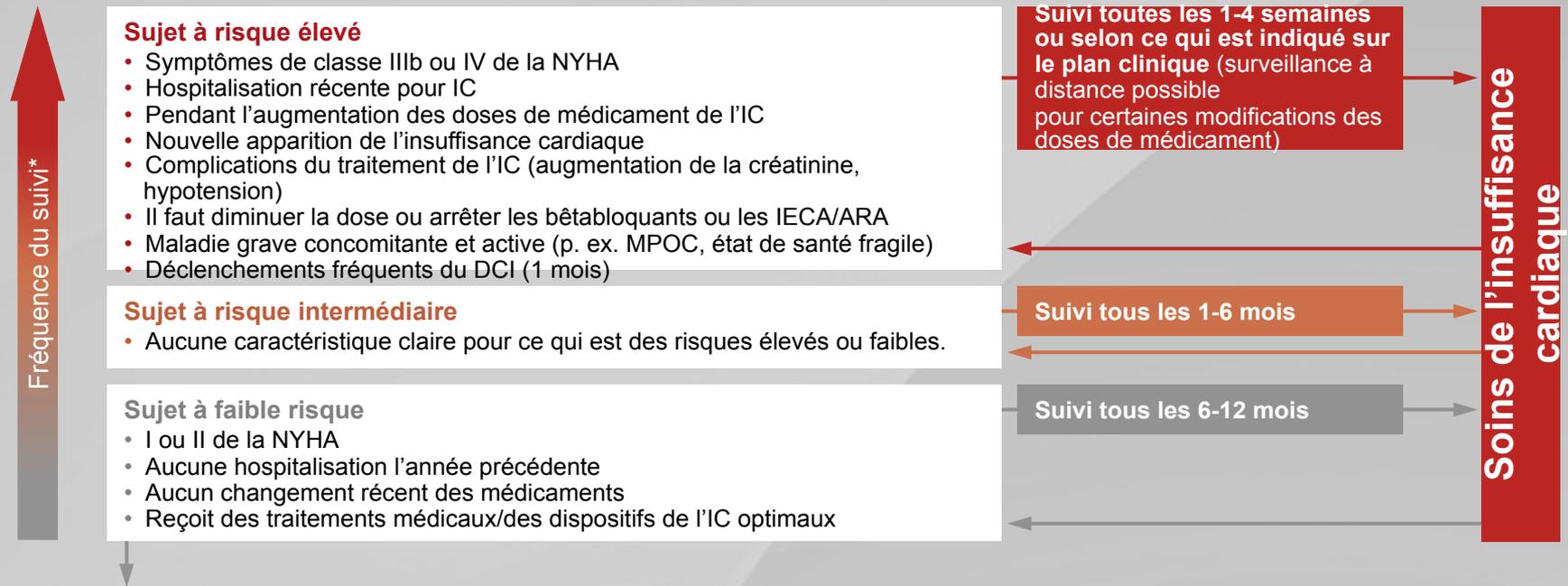
Algorithme de la SCC sur l'IC

Délai initial d'orientation et d'attente recommandé



Algorithme de la SCC sur l'IC

Fréquence du suivi recommandée



Inactiver la demande de suivi ou envisager le congé de la clinique de traitement de l'IC si au moins deux des caractéristiques suivantes sont présentes :

- Classe I ou II de la NYHA, stable, pendant 6-12 mois
- Reçoit des traitements optimaux
- Causes réversibles de l'IC entièrement maîtrisées
- Accès à un omnipraticien expert dans la prise en charge de l'IC

- Observance stable du traitement optimal de l'IC
- Aucune hospitalisation pendant > 1 an
- FEVG > 35 % (constamment démontrée si plus d'une mesure récente de la FE a été effectuée)
- Le médecin de premier recours peut demander une réévaluation urgente par des spécialistes.

*La fréquence des visites peut augmenter pendant l'ajustement des médicaments.

Howlett JG *et al.* The Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Companion: Bridging Guidelines to Your Practice. CJC 2015;1-15.

Stratification des patients atteints d'insuffisance cardiaque et prestation des soins

Niveau de soins	Statut du patient	Prestation des soins
Soins primaires	Faible complexité, NYHA I-II	Prescription optimale d'un traitement pharmacologique et non pharmacologique, information du patient et des aidants sur les soins auto-administrés et le soutien
Soins intermédiaires	Complexité intermédiaire NYHA II-III Impossibilité de stabiliser l'état au niveau 1	Consultation par l'équipe de traitement de l'IC de niveau 2 Stabilisation de l'état des patients, examen des traitements et recommandations de changements Congé et retour au niveau 1 lorsque l'état est stable.
Soutien d'un spécialiste	Complexité élevée NYHA III-IV Impossibilité de stabiliser l'état au niveau 2	Consultation avec et participation de l'équipe spécialisée de traitement de l'IC de niveau 3 jusqu'à ce que l'état du patient se stabilise suffisamment pour être remis aux soins de niveau 2



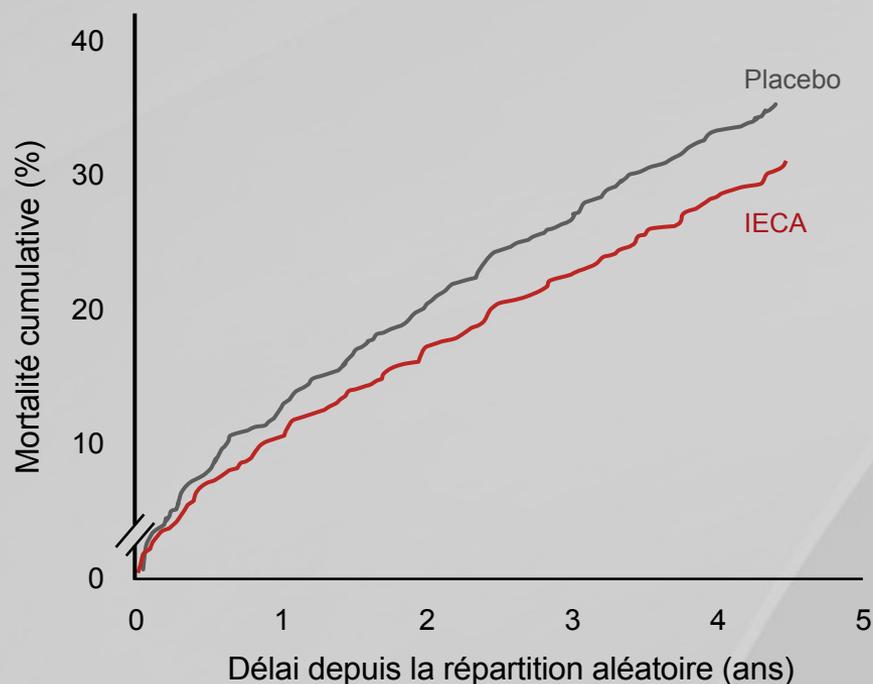
IMPHCI

Données probantes à l'appui
des approches pharmacologiques
classiques
ciblant le SRAA

Effets cliniques des IECA sur l'IC

Aperçu général de cinq essais

(SAVE, AIRE, TRACE, SOLVD prevention, SOLVD treatment)



De vastes essais prospectifs à répartition aléatoire ont constamment démontré : Une réduction significative du taux de mortalité

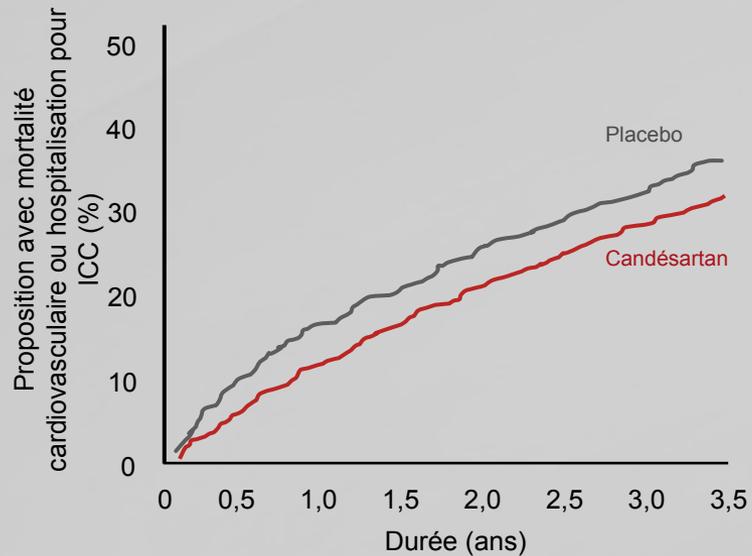
Dans l'ensemble, les IECA ont réduit le risque de mortalité de 20 %
($p < 0,0001$)

IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
Flather MD, et al. *Lancet*. 2000;355(9215):1575-1581.

Principales données probantes à l'appui des ARA pour l'IC

CHARM

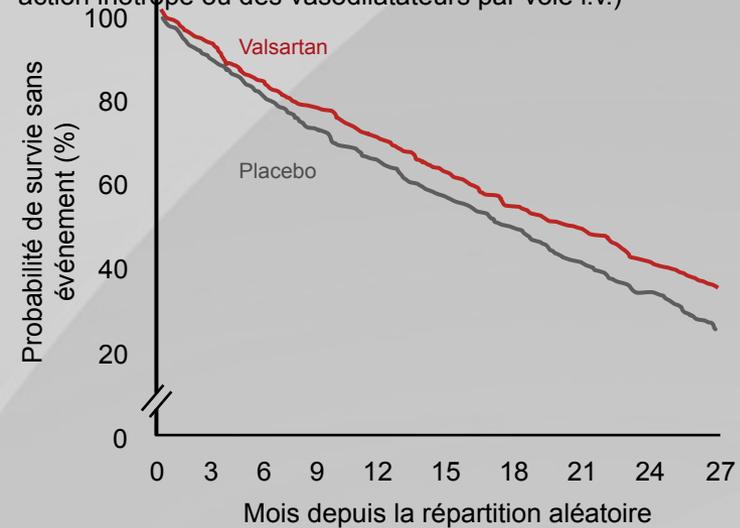
Proportion de patients avec mortalité CV ou hospitalisation pour ICC*



Val-HeFT

Probabilité d'absence du paramètre combiné**

(mortalité toutes causes confondues, arrêt cardiaque avec réanimation, hospitalisation pour aggravation de l'IC ou traitement par des agents à action inotrope ou des vasodilatateurs par voie i.v.)



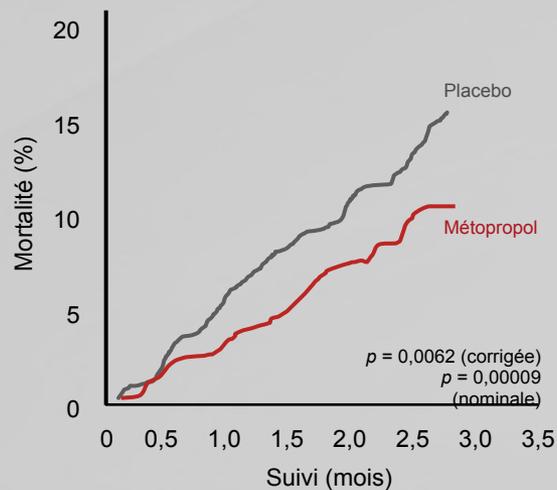
*Pfeffer MA et al. *Lancet* 2003;363:759-66.

**Cohn JN et al. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.

Principales données probantes à l'appui des bêtabloquants pour le traitement de l'IC

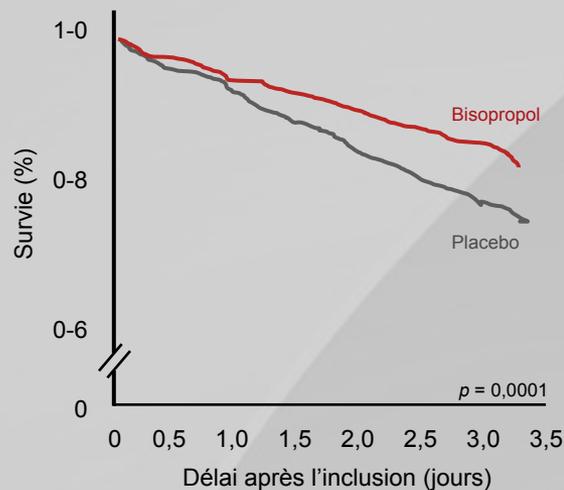
MERIT-HF

Pourcentage cumulatif de la mortalité totale*



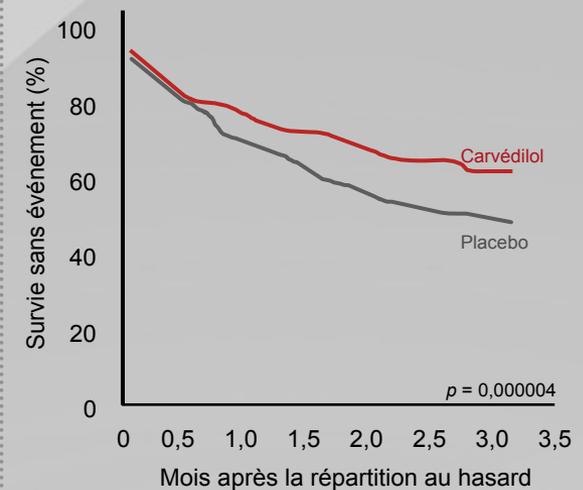
CIBIS II

Courbes de survie**



COPERNICUS

Délai avant le décès ou l'hospitalisation***



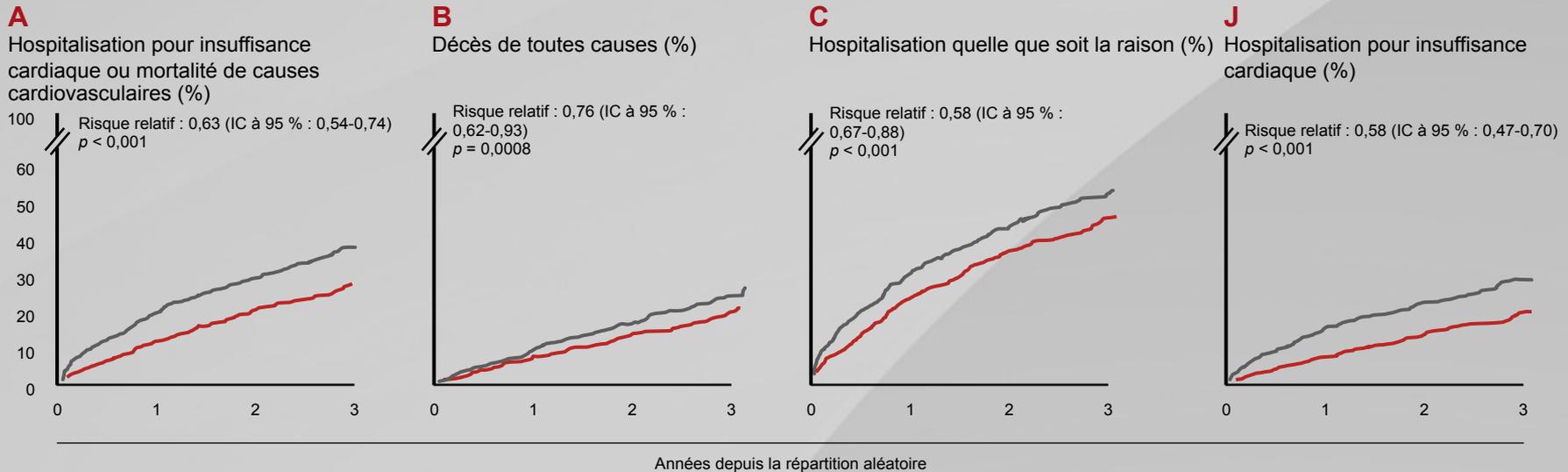
*MERIT-HF Study Group. *Lancet* 1999;353:2001-7.

** CIBIS II Investigators. *Lancet* 1999;353:9-13.

***Packer M *et al.* *Circulation* 2002;106:2194-9.

Arnold JMO, Liu P *et al.* *Can J Cardiol* 2006;22(1):23-45.

EMPHASIS-HF : Les antagonistes des minéralocorticoïdes améliorent la survie chez les patients atteints d'IC

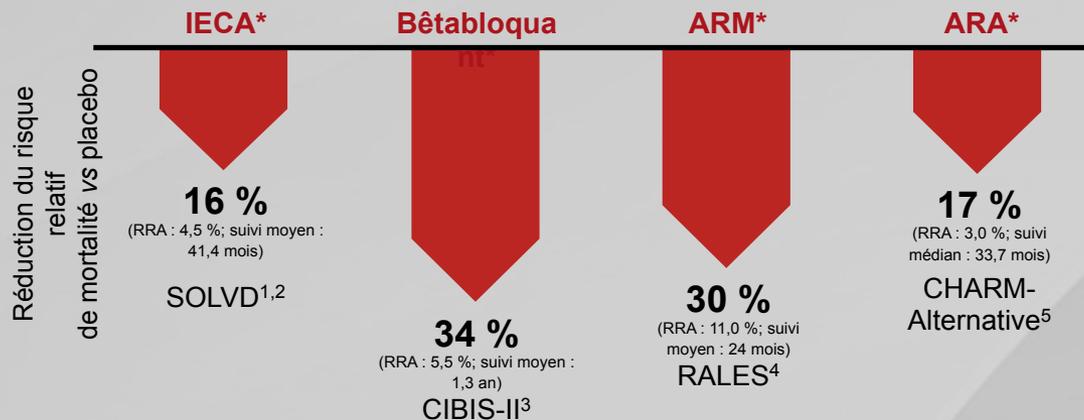


Nbre à risque

Placebo	1373	848	512	199	1373	947	587	242	1373	742	403	146	1373	848	512	199
Éplérénone	1364	925	562	232	1364	972	625	269	1364	795	451	179	1364	925	562	232

— Placebo
— Éplérénone

En cas d'IC-FEr, la mortalité reste élevée Malgré l'avènement de nouveaux traitements qui améliorent la survie



Les taux de survie liés à l'IC chronique se sont améliorés grâce à l'avènement de nouveaux traitements¹

Cependant, le taux de mortalité reste significatif – ~50 % des patients décèdent dans les cinq ans suivant le diagnostic⁶⁻⁸

*En plus du traitement standard instauré au moment de l'étude (sauf lors de l'étude CHARM-Alternative où le traitement de fond à base d'IECA a été exclu), les populations de patients variaient selon les essais; par conséquent, les réductions du risque relatif ne peuvent pas être comparées directement. Les études SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*), CIBIS-II (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*) et RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) ont admis des patients atteints d'IC chronique dont la FEVG était ≤ 35 %. L'étude CHARM-Alternative (*Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*) a admis des patients atteints d'IC chronique dont la FEVG était ≤ 40 %.

IECA = inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ARA = antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; IC = insuffisance cardiaque; IC-FEp = insuffisance cardiaque avec préservation de la fraction d'éjection; FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche; ARM = antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes.

1. McMurray *et al.* *Eur Heart J* 2012;33:1787–847; 2. SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293–302; 3. Granger *et al.* *Lancet* 2003;362:772–6;

4. CIBIS-II Investigators. *Lancet* 1999;353:9–13; 5. Pitt *et al.* *N Engl J Med* 1999;341:709-17;–50; 6. Go *et al.* *Circulation* 2014;129:e28-e292;

7. Yancy *et al.* *Circulation* 2013;128:e240–327; 8. Levy *et al.* *N Engl J Med* 2002;347:1397–402



IMPACT

**Cibler le risque résiduel
lié à l'IC systolique
Implication pour la
pratique clinique et les
lignes directrices**

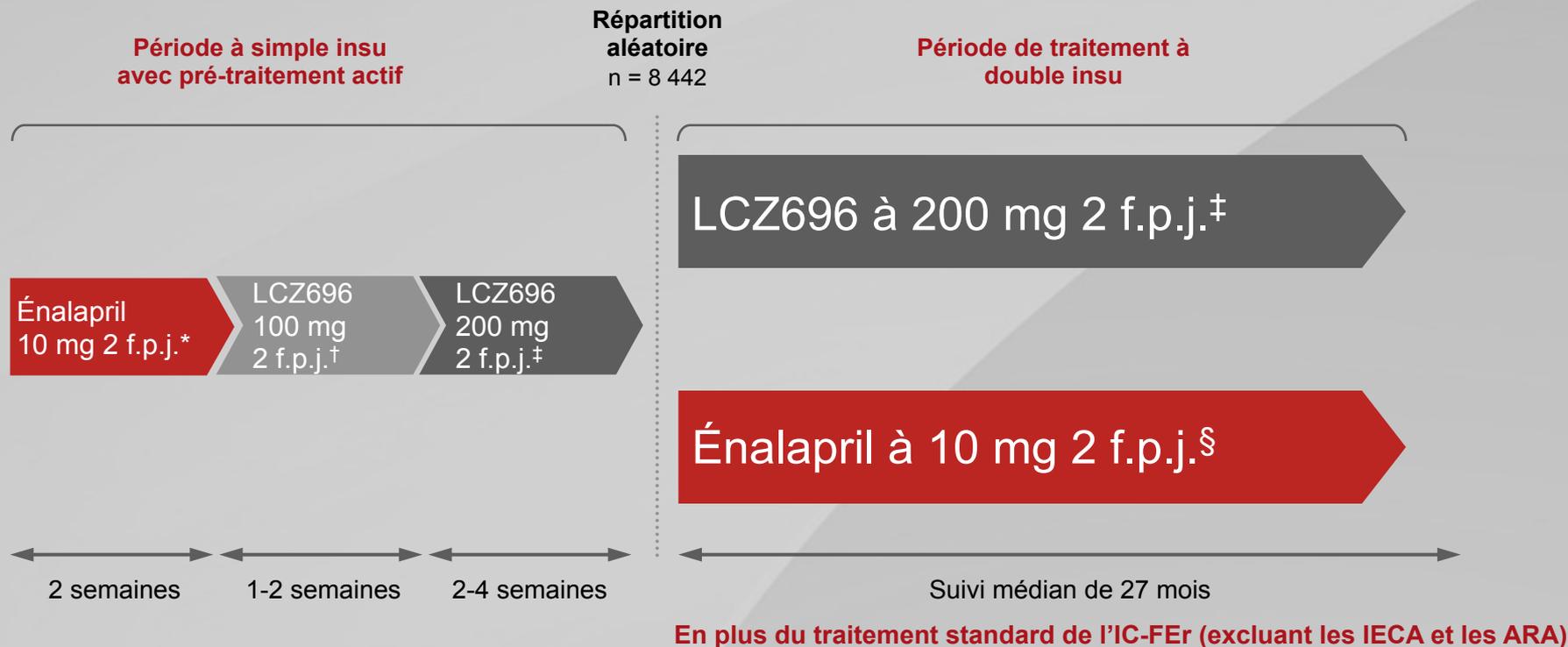
Cibler le risque résiduel lié à l'IC systolique

Par :

1. L'inhibition combinée de la néprilysine et du système rénine-angiotensine
 - L'essai PARADIGM-HF (LCZ696)
2. La réduction de la fréquence cardiaque
 - L'essai SHIFT (ivabradine)

LCZ696 (sacubitril/valsartan)	Ivabradine
<p>Indication approuvée par Santé Canada :</p> <ul style="list-style-type: none">• Le traitement de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (IC-FEr) chez les patients atteints d'IC de classe II ou III de la NYHA, pour réduire l'incidence de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.	<p>Pas encore approuvé par Santé Canada. Approuvé par la FDA depuis mai 2015.</p>

Plan de l'étude PARADIGM-HF



Remarque : Les doses correspondantes de LCZ696 approuvées par Santé Canada sont :
LCZ696 à 100 mg : 48,6 mg de sacubitril/51,4 mg de valsartan
LCZ696 à 200 mg : 97,2 mg de sacubitril/102,8 mg de valsartan

*Énalapril à 5 mg 2 f.p.j. (10 mg TD) pendant 1-2 semaines suivi de l'énalapril à 10 mg 2 f.p.j. (20 mg TD) comme dose initiale facultative pré-traitement pour les patients traités par des ARA ou une faible dose d'IECA; †200 mg TD; ‡400 mg TD; §20 mg TD.
McMurray *et al.* Eur J Heart Fail. 2013;15:1062-73; McMurray *et al.* Eur J Heart Fail. 2014;16:817-25; McMurray *et al.* N Engl J Med 2014;371 (11):993-1004.

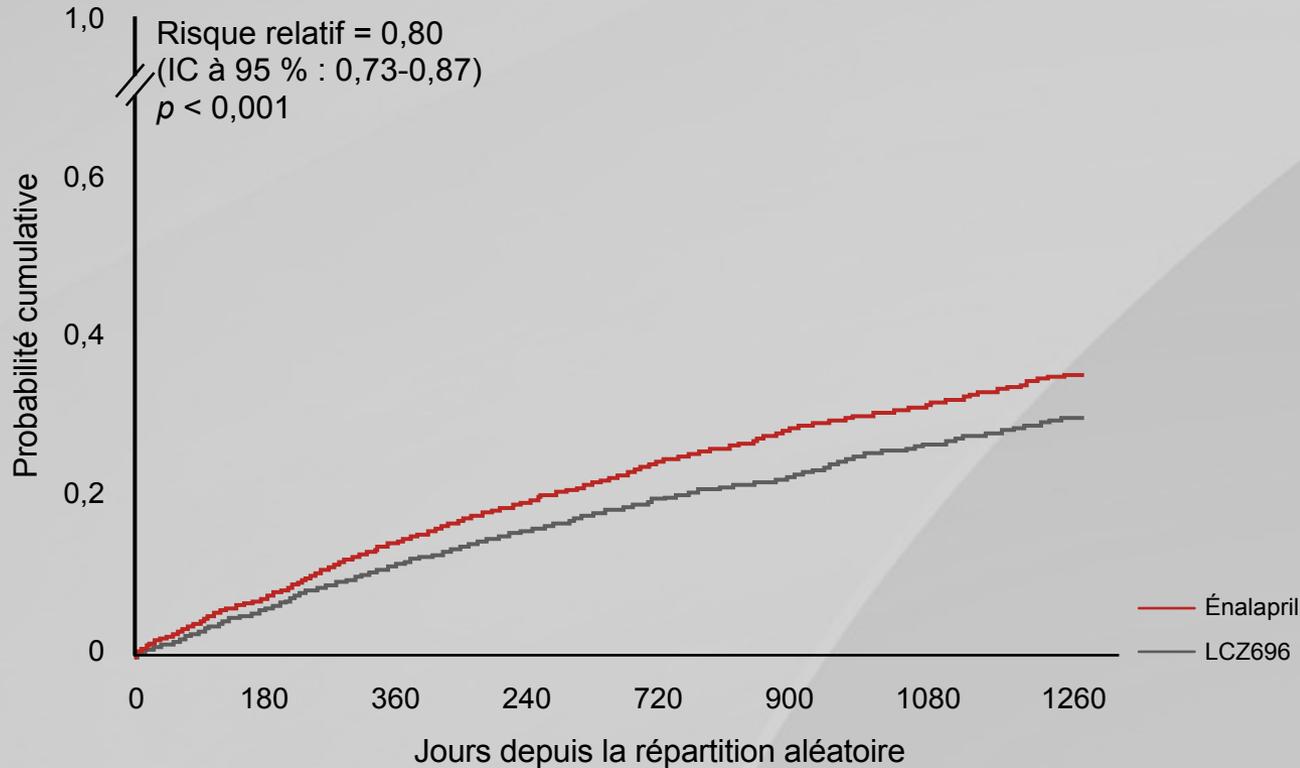
PARADIGM-HF : principaux critères d'inclusion

- § IC chronique de classe fonctionnelle (CF) II-IV de la NYHA avec FEGV ≤ 40 %*
- § Taux de BNP (ou de NT-proBNP) :
 - ≥ 150 (ou ≥ 600 pg/mL) ou
 - ≥ 100 (ou ≥ 400 pg/mL) et une hospitalisation pour IC-FEr dans les 12 derniers mois
- § Traitement stable depuis ≥ 4 semaines avec un IECA ou un ARA#, et un bêtabloquant
- § Un antagoniste de l'aldostérone doit être envisagé chez tous les patients (avec traitement par une dose stable pendant ≥ 4 semaines, le cas échéant).

*Les critères d'admissibilité liés à la fraction d'éjection ont été abaissés à ≤ 35 % selon une modification du protocole

#Posologie équivalant à l'énalapril à ≥ 10 mg/jour

PARADIGM-HF : principal critère d'évaluation : mortalité de causes CV ou première hospitalisation pour IC



NT pour prévenir un événement primaire : 21

RR : différence de 20 % en faveur du LCZ696

								N ^{bre} à risque
4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249	LCZ696
4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236	Énalapril

*Les nombres de patients qui auraient eu besoin d'être traités (NNT) pour prévenir un événement primaire ont été évalués pendant la durée de l'essai. McMurray et al. *N Engl J Med* 2014;371 (11):993-1004.

PARADIGM-HF : événements définis de manière prospective relativement à l'innocuité

Événement, n (%)	LCZ696 (n = 4 187)	Énalapril (n = 4 212)	p
Hypotension			
Symptomatique	588 (14,0)	388 (9,2)	< 0,001
Symptomatique avec PAS < 90 mm Hg	112 (2,7)	59 (1,4)	< 0,001
Taux élevé de créatinine sérique			
≥ 2,5 mg/dL	139 (3,3)	188 (4,5)	0,007
≥ 3,0 mg/dL	63 (1,5)	83 (2,0)	0,10
Taux élevé de potassium sérique			
> 5,5 mmol/L	674 (16,1)	727 (17,3)	0,15
> 6,0 mmol/L	181 (4,3)	236 (5,6)	0,007
Toux	474 (11,3)	601 (14,3)	< 0,001
Œdème de Quincke (déterminé par un comité d'experts en insu)			
Aucun traitement ou utilisation d'antihistaminiques seulement	10 (0,2)	5 (0,1)	0,19
Catécholamines ou glucocorticoïdes sans hospitalisation	6 (0,1)	4 (0,1)	0,52
Hospitalisés sans atteinte des voies respiratoires	3 (0,1)	1 (< 0,1)	0,31
Atteinte des voies respiratoires	0	0	—

Moins de patients du groupe sous LCZ696 que du groupe sous énalapril ont arrêté leur médicament à l'étude en raison d'effets indésirables (EI) (10,7 vs 12,3 %, $p = 0,03$)

PARADIGM-HF : Conclusions

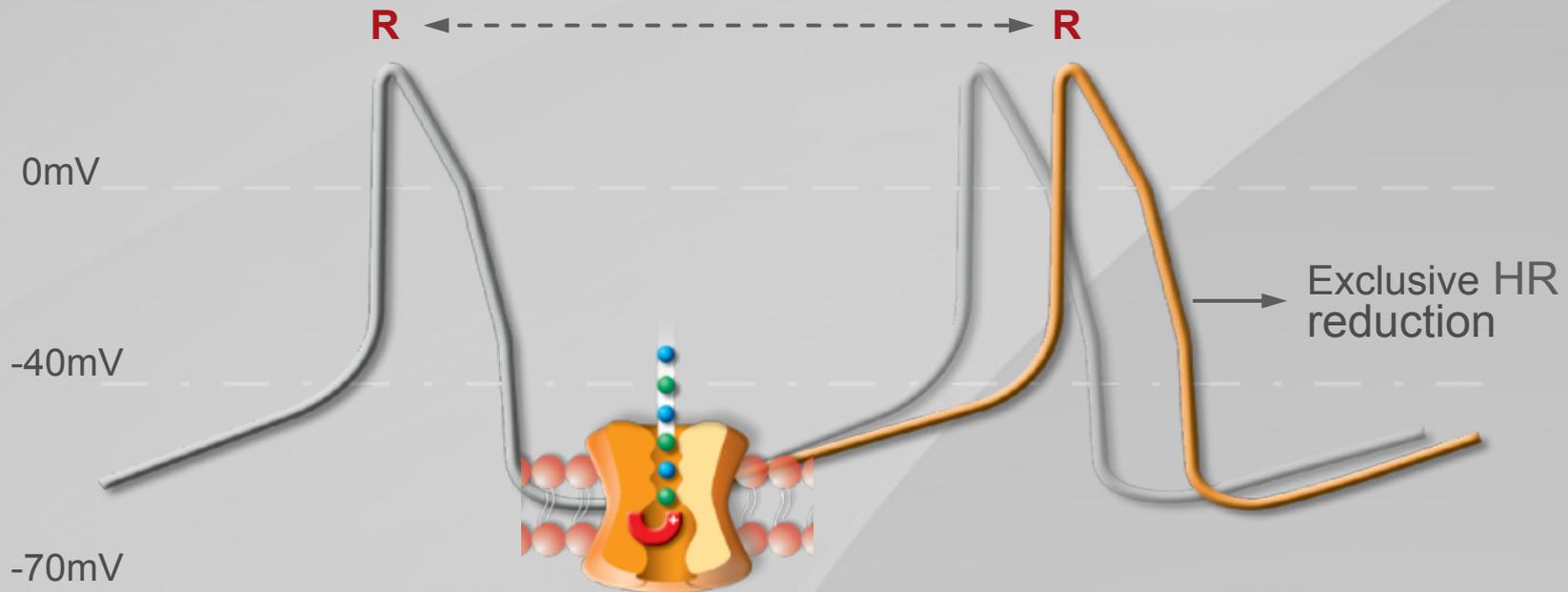
- LCZ696 était plus efficace que l'énalapril pour :
 - La réduction du risque de mortalité CV et d'hospitalisation pour IC
 - La réduction du risque de mortalité CV
 - La réduction du risque d'hospitalisation pour IC
 - La réduction du taux de mortalité de toutes causes
 - L'atténuation croissante des symptômes et des limitations physiques
- LCZ696 a été mieux toléré que l'énalapril :
 - Moins susceptible de causer une toux, une hyperkaliémie ou une insuffisance rénale
 - Moins susceptible d'être arrêté en raison d'effets indésirables
 - Plus d'hypotension, mais le taux d'abandon n'était pas accru
 - Pas plus susceptible de causer un œdème de Quincke grave



IMPHCI

Le role de la fréquence cardiaque en IC

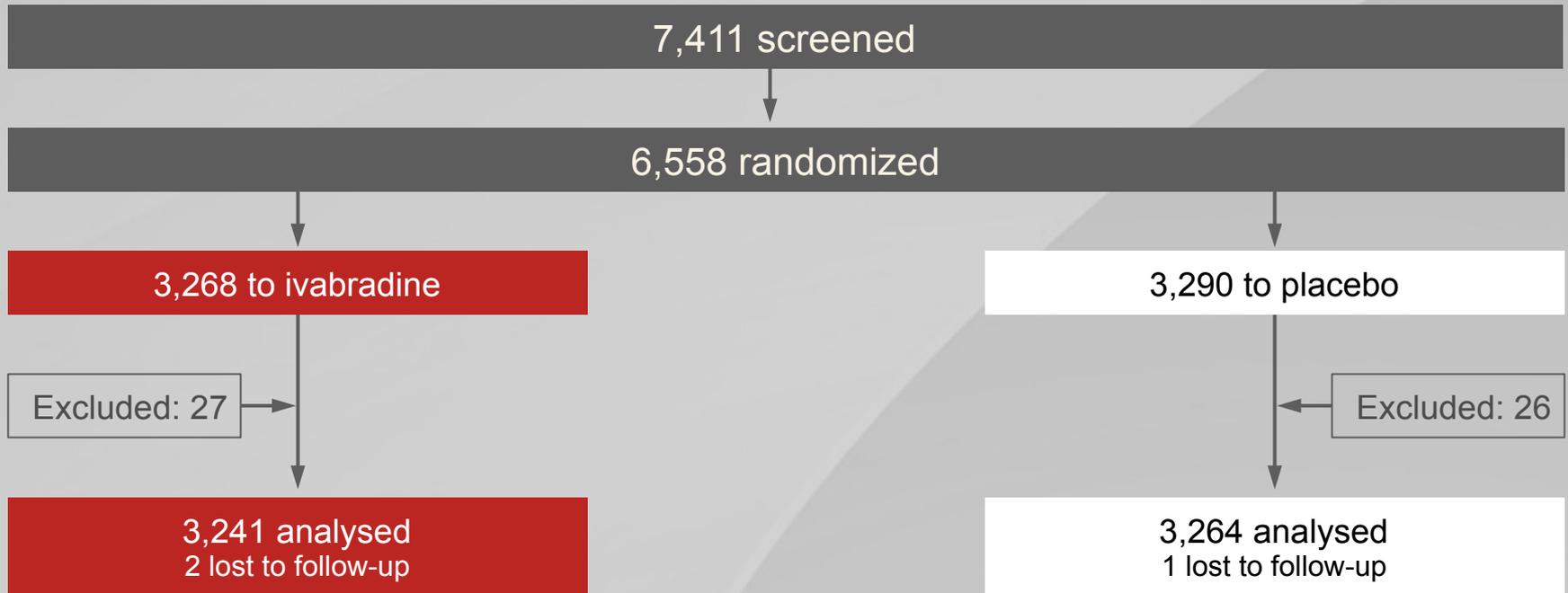
Ivabradine Inhibits The I_f Current



Ivabradine inhibits the I_f current by blocking the I_f channel, thus decreasing the depolarization slope and reducing heart rate.

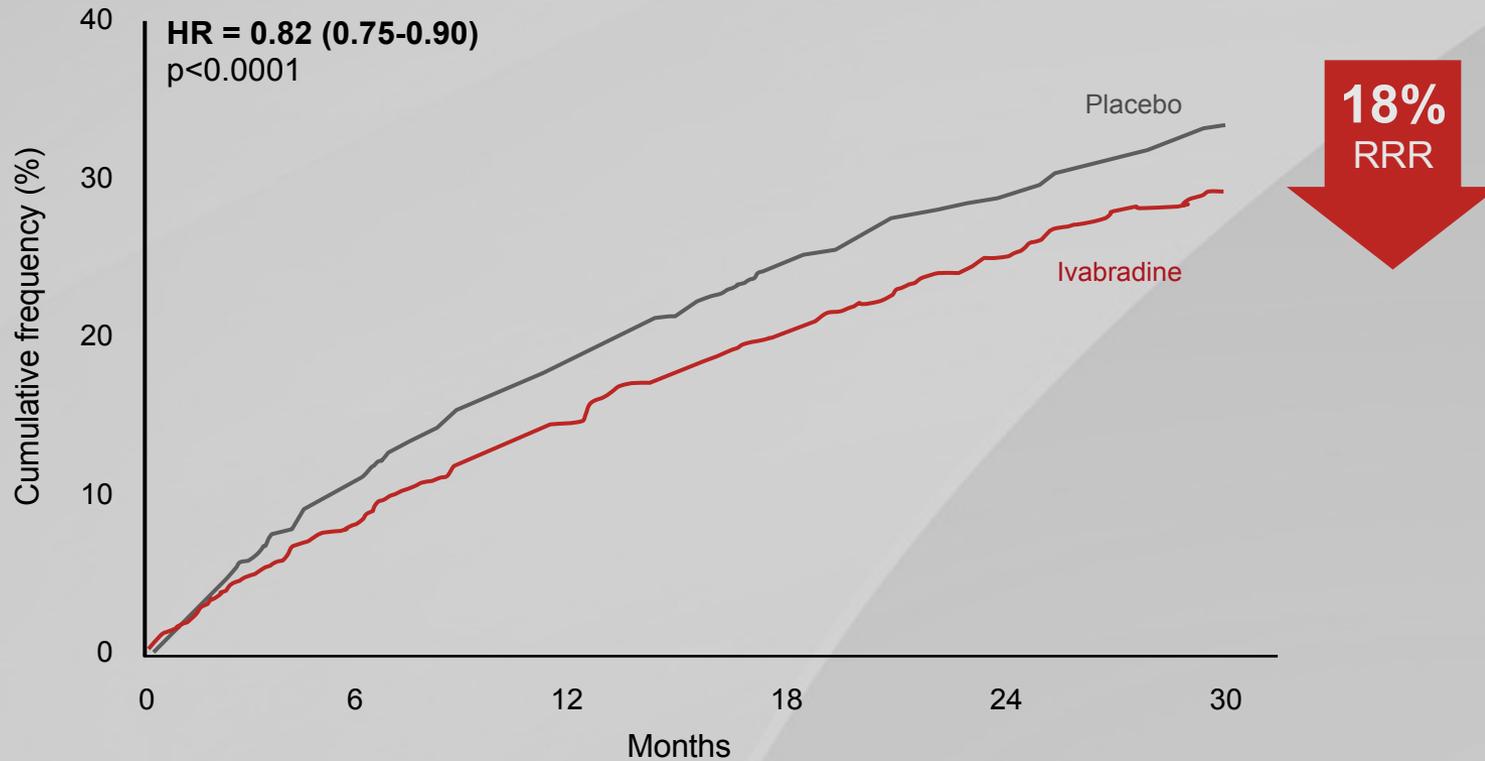
Ivabradine reduces spontaneous action potential frequency; there is no impact on action potential threshold or shape.

Étude SHIFT

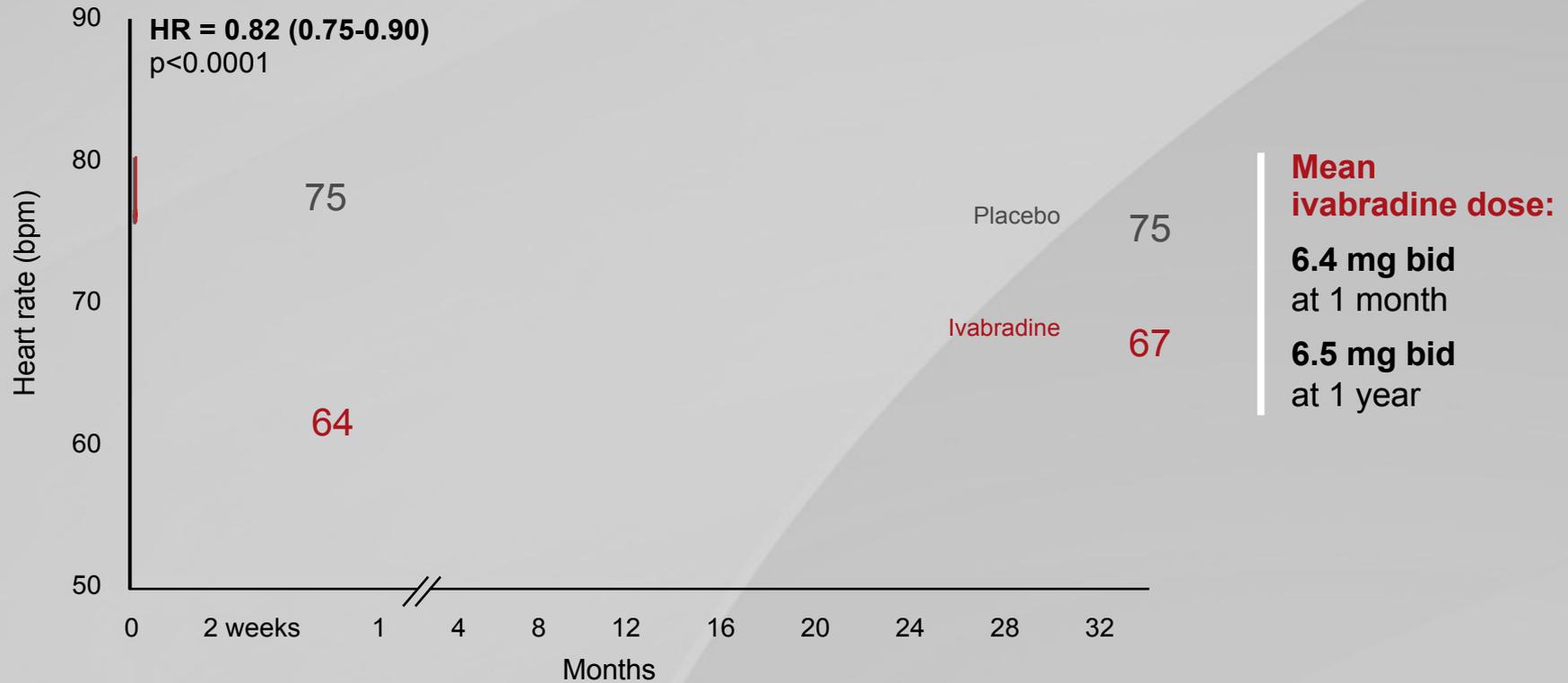


Median study duration: 22.9 months; maximum: 41.7 months

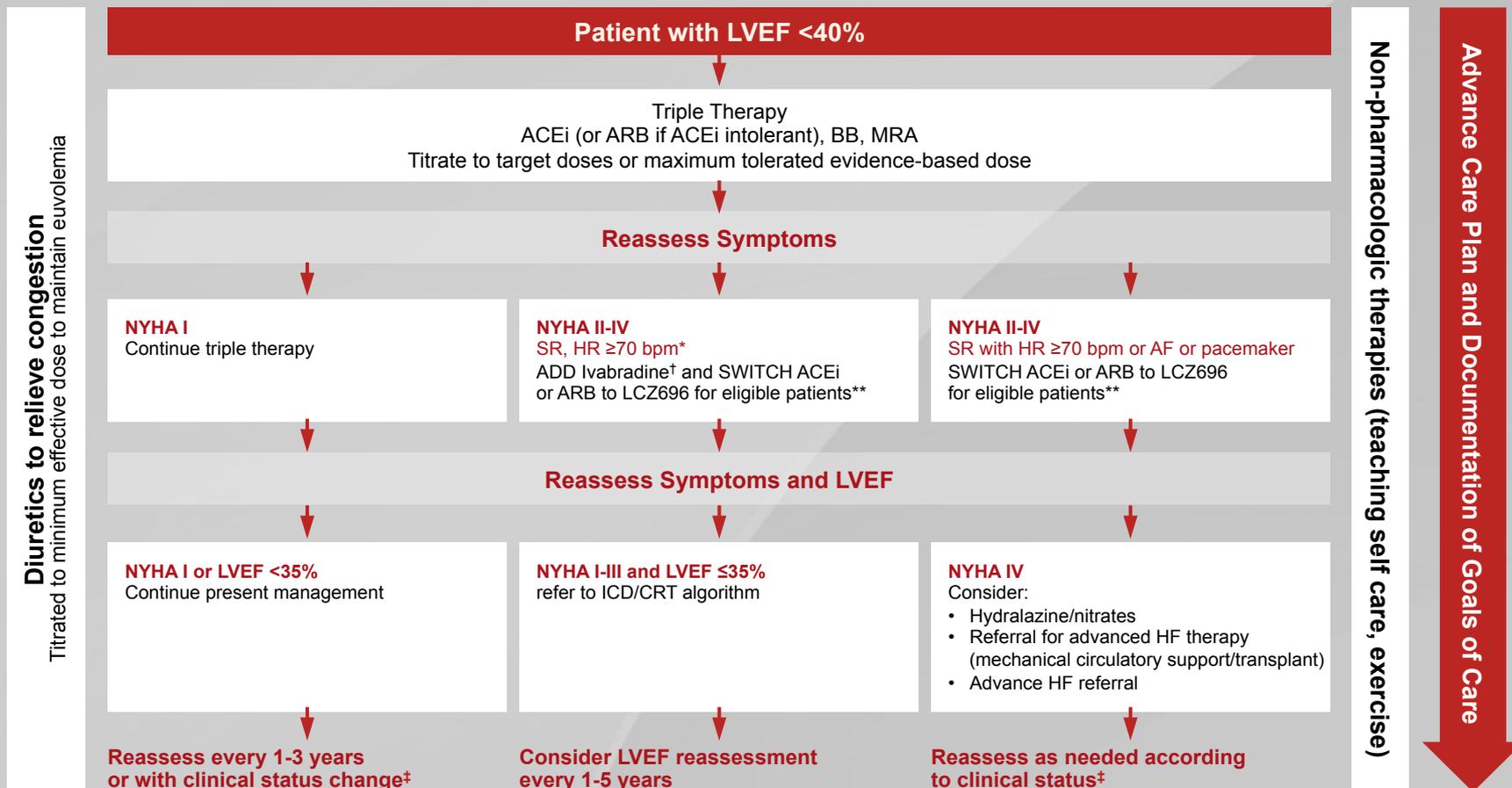
Étude SHIFT : principal critère d'évaluation : mortalité de causes CV ou première hospitalisation



Étude SHIFT : Réduction de fréquence cardiaque



CCS HF Algorithm: Therapeutic Approach To Patients With CHF And Reduced Ejection Fraction

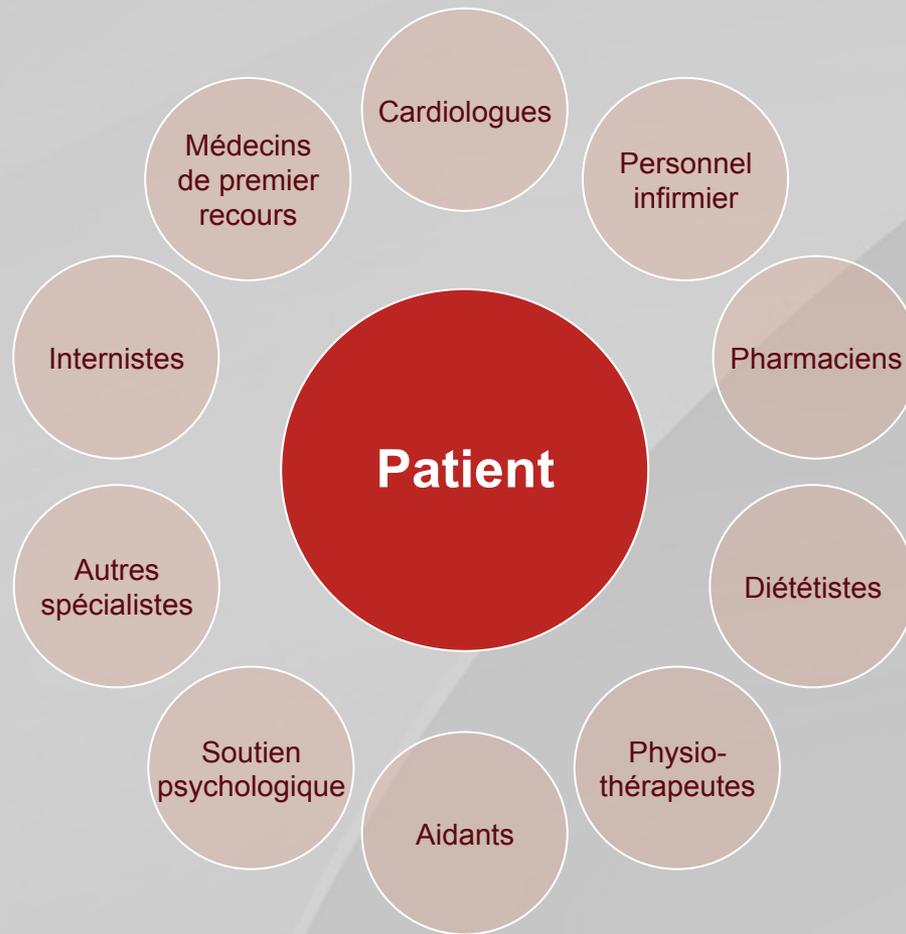




IMPACT

**Au-delà des médicaments –
prise en charge non
pharmacologique de l'IC**

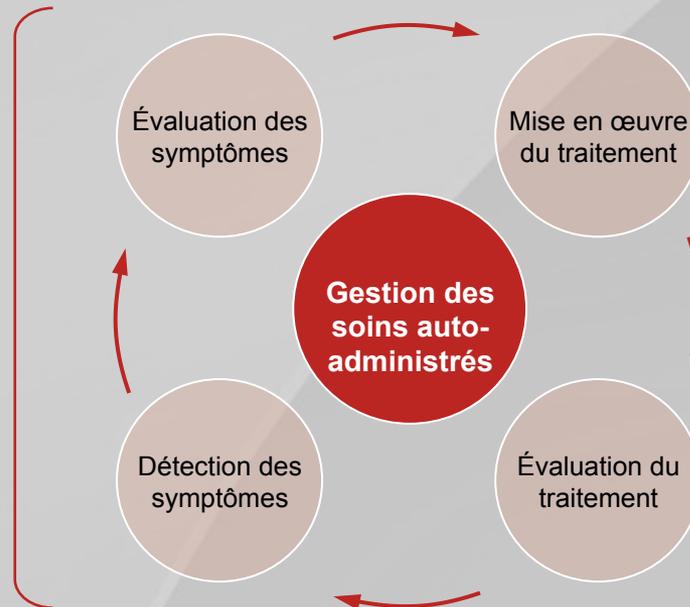
Approche pluridisciplinaire pour la prise en charge de l'IC



Modèle de soins auto-administrés pour l'insuffisance cardiaque

« Les soins auto-administrés pour l'insuffisance cardiaque » désignent les pratiques permettant aux patients de participer au maintien de leur santé, et aux décisions visant la prise en charge des signes ou des symptômes.

Maintien des soins auto-administrés (surveillance des symptômes et de l'observance du traitement)



Approches sélectionnées visant à améliorer l'observance du traitement par le patient atteint d'IC et d'une MCV chronique

Stratégies déterminées par le prestataire de soins

- Instauration des médicaments à l'hôpital
- Interventions dirigées par le personnel infirmier ou le pharmacien
- Simplification du schéma thérapeutique
- Évitement des médicaments dont les effets secondaires sont connus
- Amélioration de la communication entre les professionnels de la santé et les patients
- Meilleure sensibilisation à la possibilité d'une inobservance

Stratégies déterminées par les patients

- Meilleure connaissance sur les médicaments et l'état pathologique; information des patients
- Auto-surveillance (p. ex. mesure quotidienne du poids et de la pression artérielle)
- Complexité réduite du calendrier posologique
- Participation active au programme de prise en charge de la maladie

Les avantages de la réadaptation en cas d'IC

Les programmes de réadaptation cardiaque basés sur l'activité physique visant les patients atteints d'IC améliorent :

- La capacité à l'effort
- La fonction des muscles squelettiques et respiratoires
- La qualité de vie
- La fonction autonome
- Les biomarqueurs

Les programmes d'exercices atténuent aussi les symptômes dépressifs et les facteurs de risque cardiovasculaire.

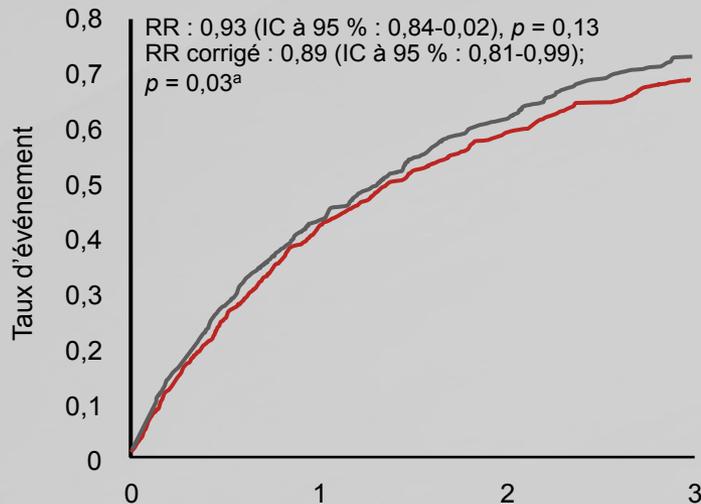
La Société canadienne de cardiologie a adopté des recommandations selon lesquelles l'activité physique doit être envisagée pour les patients dont l'état est stable et atteints d'une dysfonction systolique

Efficacité et innocuité de l'entraînement physique chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique

HF-ACTION : Essai contrôlé avec répartition aléatoire

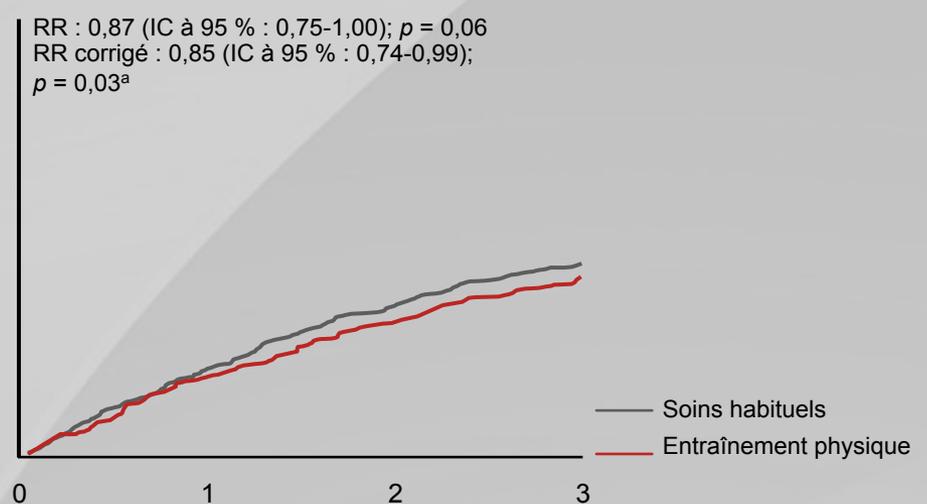
Mortalité de toutes causes

ou hospitalisation de toutes causes



Mortalité cardiovasculaire

ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque



Délai depuis la répartition aléatoire, ans

1172	651	337	146
1159	656	352	167

1172	937	616	342
1159	952	626	344

N^{bre} à risque

Soins habituels

Entraînement physique

Correction selon les principaux facteurs pronostiques
O'Connor CM, et al. JAMA. 2009;301(14):1439-1450.

Lignes directrices de la SCC

Prise en charge non pharmacologique

Que devraient rechercher les équipes de soins, et de quoi devraient-elles parler?

- Parler aux patients de leurs priorités
- Identifier les objectifs précis du traitement
- Rechercher et traiter la dépression
- Discuter des directives préalables
Des testaments de vie et des mandataires spéciaux
- Suivre les patients de près et de manière systématique
- Les informer des premiers signes d'alarme d'une décompensation et de la manière d'y réagir.
- Discuter de l'apport en sodium et en liquide.
- Se peser chaque matin et noter le poids dans un carnet; prendre une dose adaptée de diurétiques au besoin
- Mesurer la PA en supination et debout
- Suivre de près les taux de créatinine et de K⁺
- Éliminer les médicaments nuisibles

Insuffisance cardiaque – sommaire

Demeure un important fardeau de la maladie

L'approche d'équipe de soins pluridisciplinaires est importante

Nouveaux traitements à envisager

Le traitement non médical est important pour le bien-être général