

Les iSGLT2: Le point de vue du cardiologue

Michel White MD, FRCPC, FACC, FESC

Professeur Titulaire

Universite de Montreal

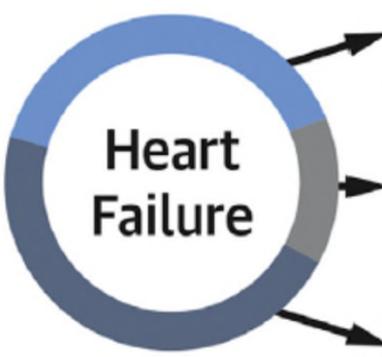
Conflits d'intéret

- Subventions de recherche
 - Bayer, Jenssen, Novartis, Pfizer
- Consultant
 - Arca Biopharma USA
- Conferencier
 - Bayer, Novartis, Pfizer, BMS, Servier, BI, Orizon

Objectifs de la presentation

- Insuffisance cardiaque 101: de quoi parlons-nous au juste et que est sa particularite quant au diabete
- Expliquer la protection cardiovasculaire offerte pour les iSGLT2
- Discuter de l'inocuite des iSGLT2 et de leur utilisation chez les patients cardiovasculaire et insuffisant cardiaque
- Identifier les strategies pour une prise en charge plus precoce de ces patients
- Comment faire mieux en 2022

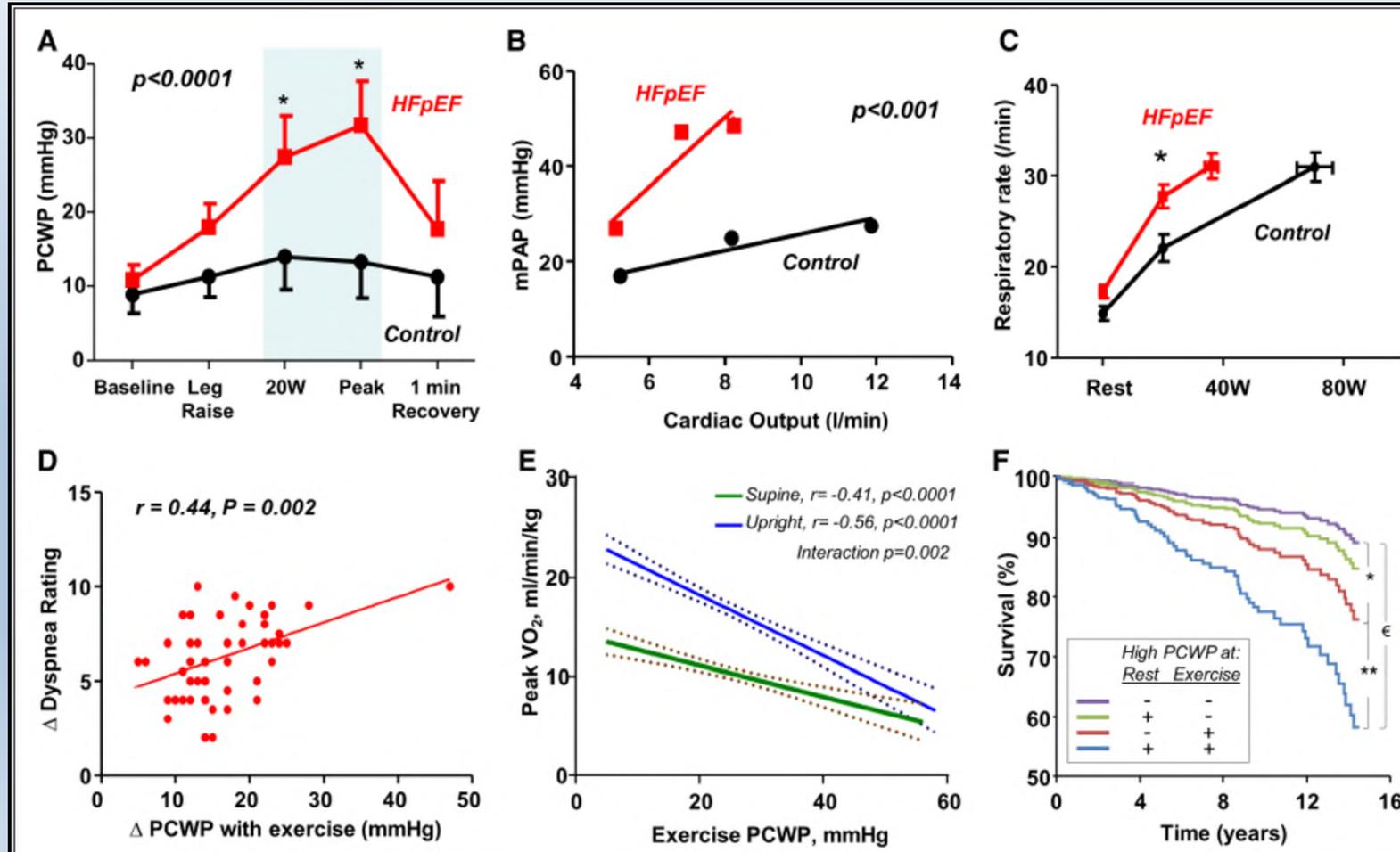
Caractéristiques des divers phenotypes d'insuffisance cardiaque



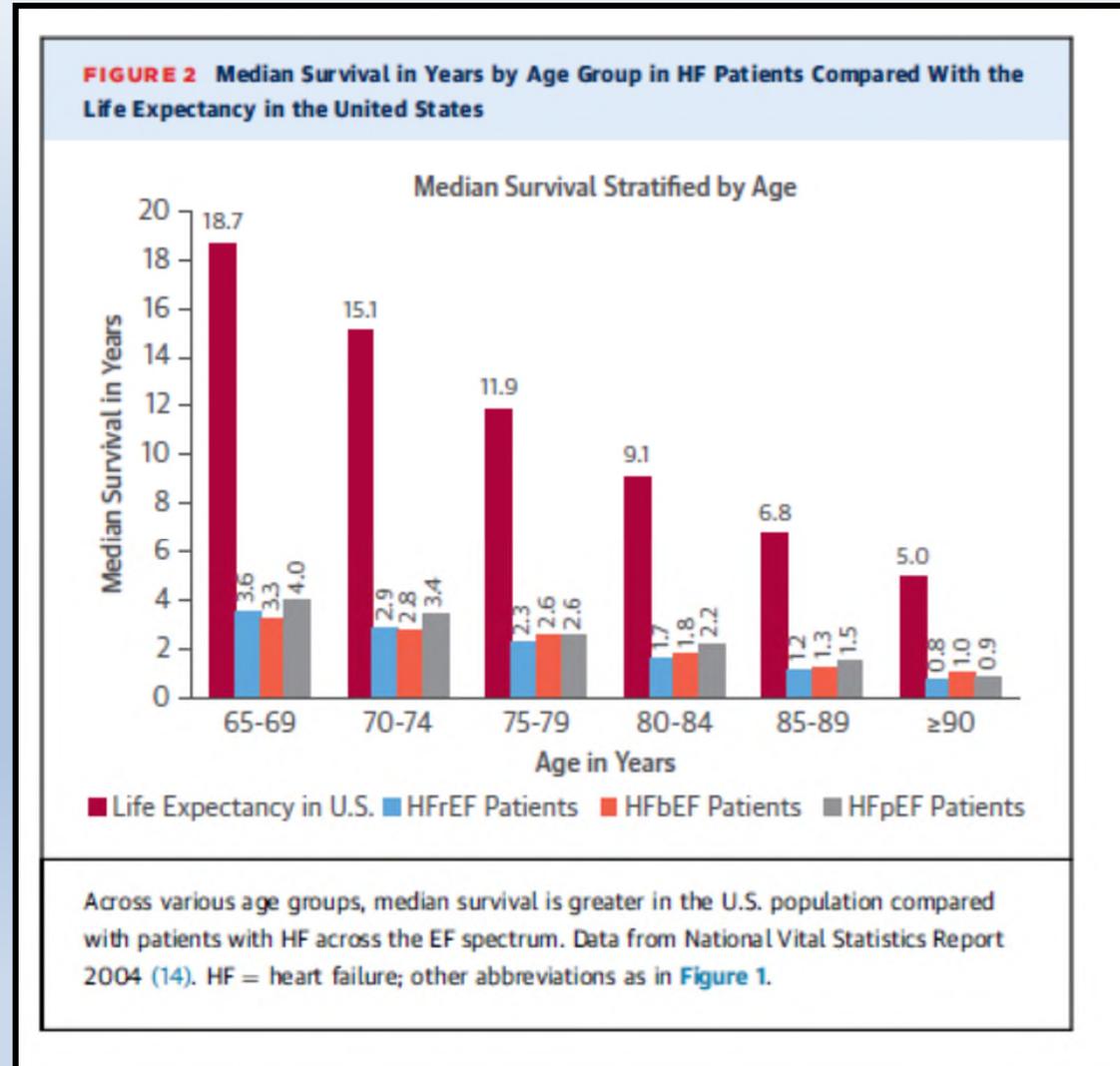
	Characteristics			Outcomes		Guideline-Directed Medical Therapies				
	Older Age	Male Sex	CAD	Morbidity	Mortality	ACEI	ARB	ARNI	BB	MRA
HFpEF (LVEF>50%)	+++	+	++	++	++	X	✓ (IIB)	?	X	✓ (IIB)
HFmrEF (LVEF40-50%)	++	++	+++	++/+++	++	?	✓ (IIB)	?	?	✓ (IIB)
HFrEF (LVEF<40%)	+	+++	+++	+++	+++	✓ (I)	✓ (I)	✓ (I)	✓ (I)	✓ (I)

Hsu, J.J. et al. J Am Coll Cardiol HF. 2017;5(11):763-71.

Hemodynamique, symptômes et évolution clinique



Prognostic reserve de l'IC quelque soit la FEVG



RUM

ICM, Septembre-octobre 2019



Résultats

Quel est le profil de nos patients IC admis à l'ICM?

- Population admise à l'ICM avec diagnostic principal ou secondaire d'IC

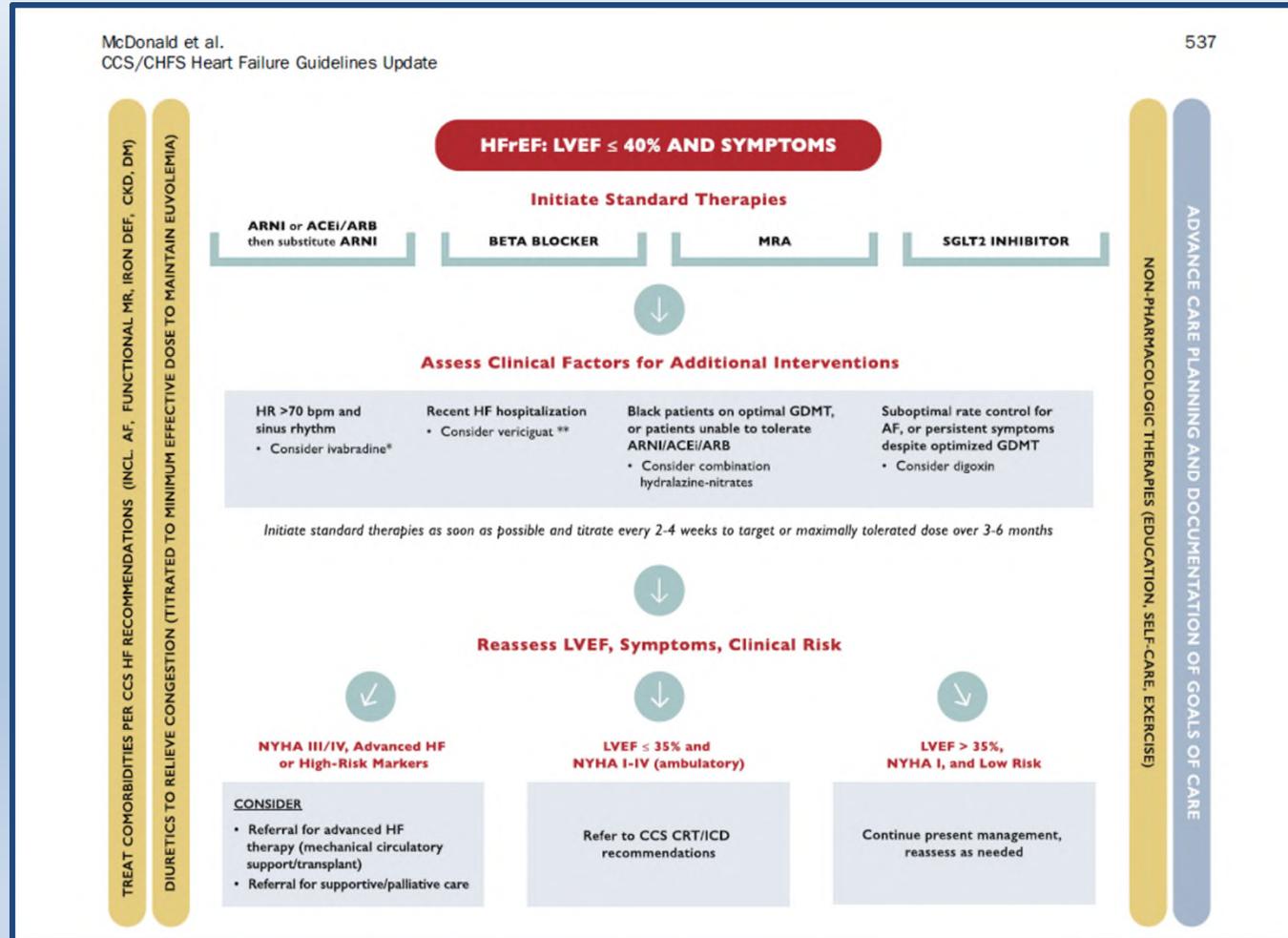
	HFrEF	HFmEF	HFpEF	Total
Septembre 2019	61	18	99	184
Octobre 2019	31	15	77	124
Total	92	33	176	308
	30%	11%	57%	

Rmq: 2% des patients avec FEVG inconnue

- Définition:
 - *HF with a reduced ejection fraction = FEVG \leq 40%*
 - *HF with a mid-range ejection fraction = FEVG 41-49%*
 - *HF with a preserved ejection fraction = FEVG \geq 50%*

Ezekowitz, Justin A. et al. 2017. Comprehensive Update of the CCS Guidelines for the Management of Heart Failure. Can J Cardiol 2017;33:1342-1433.

Les 4 piliers du traitement de l'IC



Le défi est-il insurmontable?



L'IC et le diabete

Une liaison dangereuse
dans un mauvais voisinage

Increase incidence of HF with diabetes

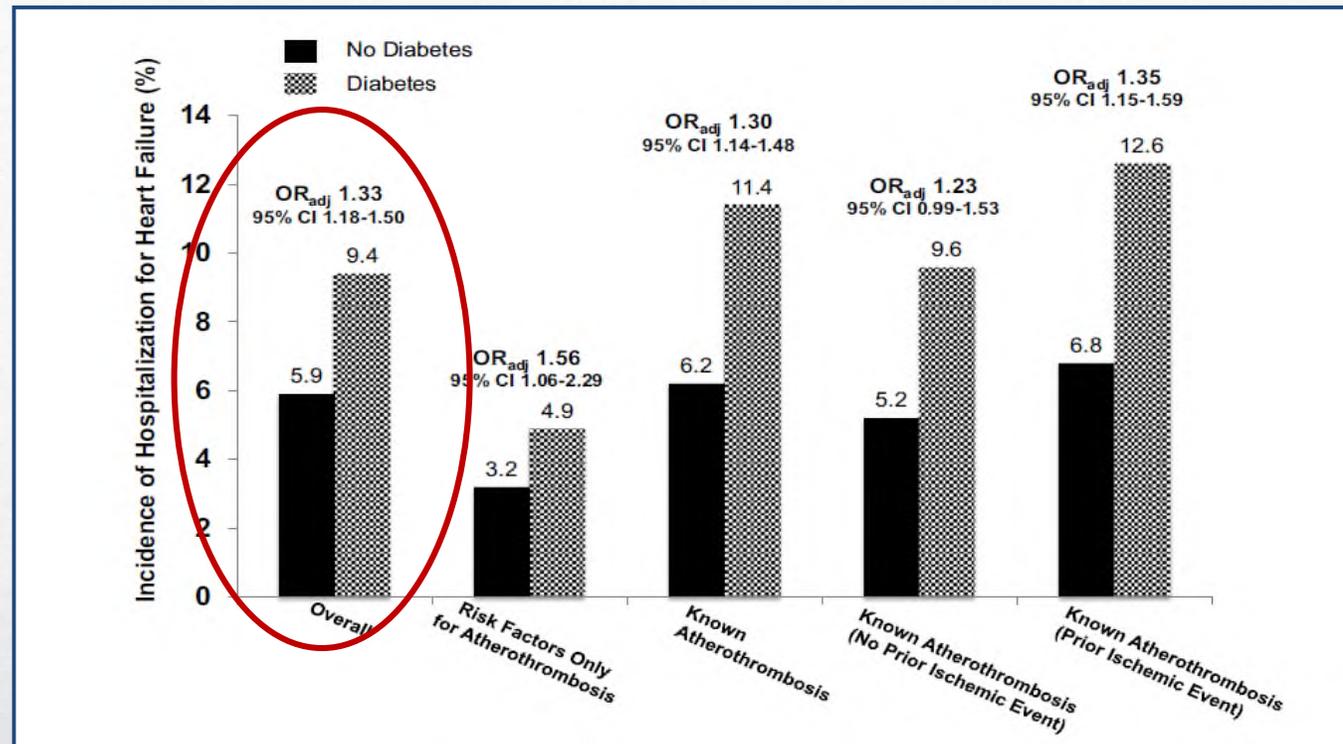
- The Framingham study-

Table 1.—Average Annual Age-Adjusted Incidence per 1,000 Specified Cardiovascular Events*

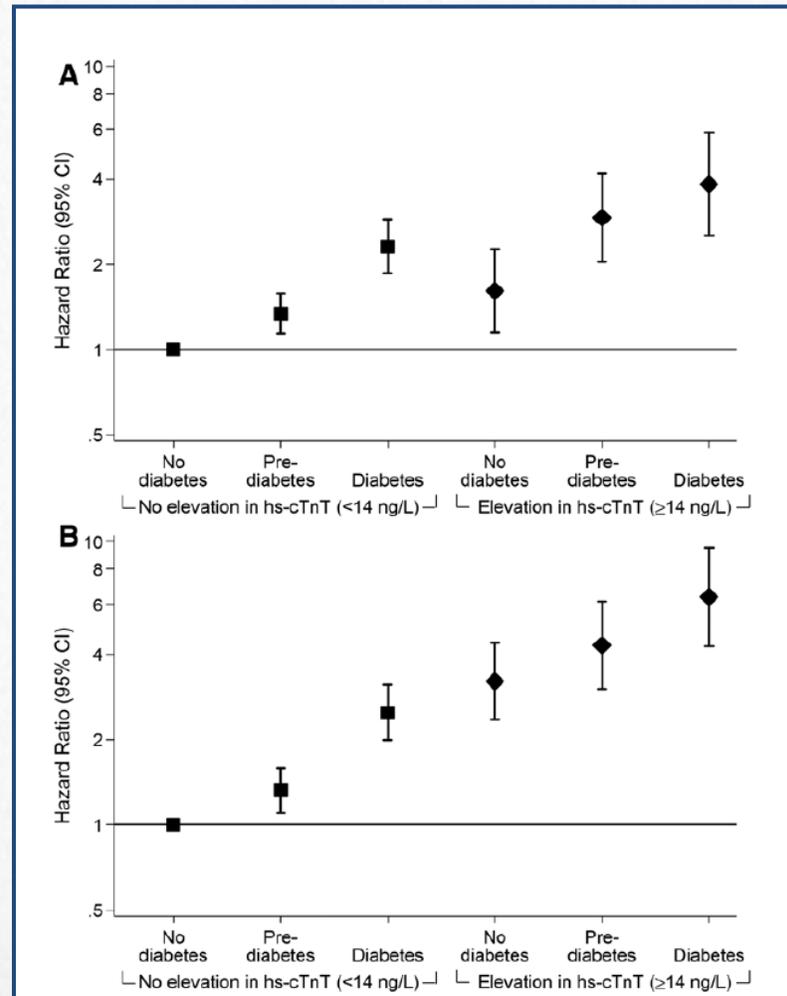
	Men		Women	
	1960-1969	1970-1979	1960-1969	1970-1979
Coronary heart disease	10.1	10.1	11.1	14.1
Stroke (all strokes)	11.4	11.1	11.1	11.1
Complete heart block	1.1	1.1	1.1	1.1
Myocardial infarction	10.1	10.1	10.1	10.1
Myocardial revascularization	1.1	1.1	1.1	1.1
Transient Ischemic Attacks	1.1	1.1	1.1	1.1

*Age-adjusted rates including men and women aged 45 to 79 years.

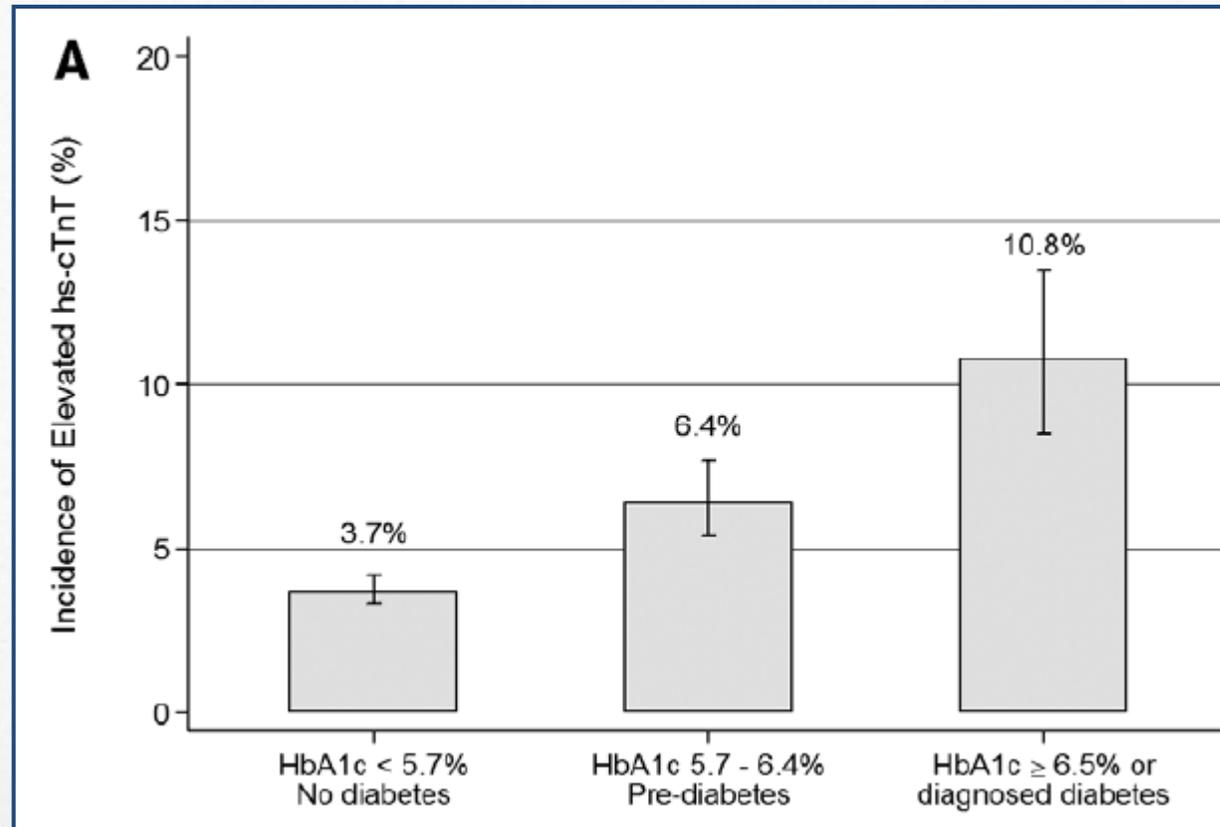
Pertinence d'étudier DB et IC



Risque de MCAS (A) et d' IC (B) selon le profil clinique et biochimique

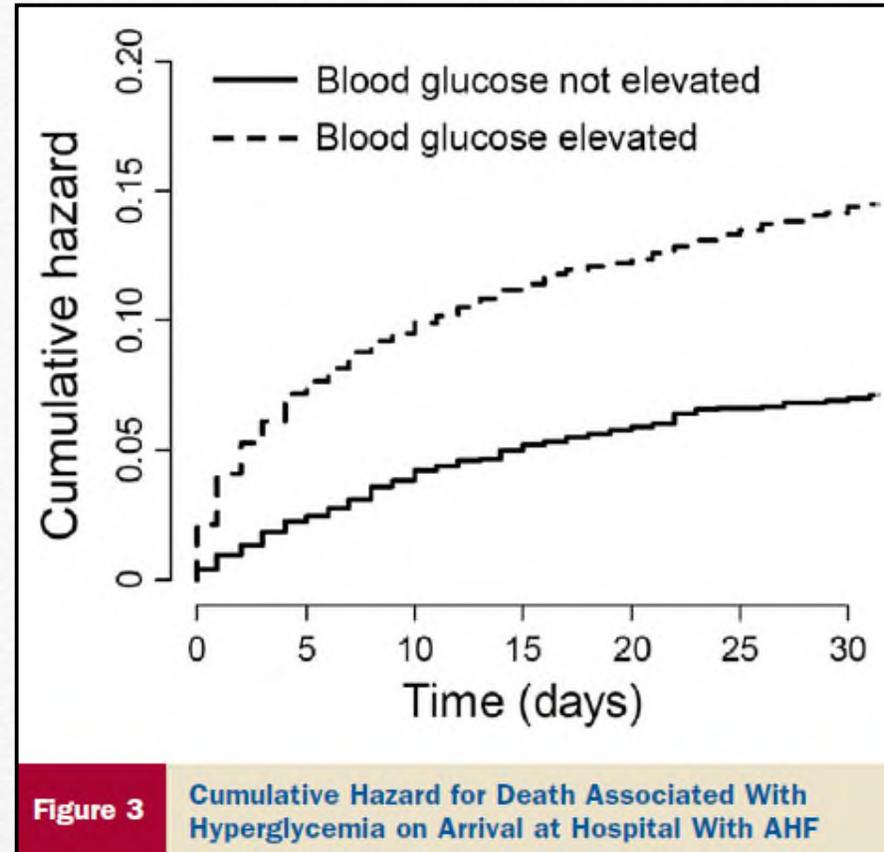


Evidence de dommage myocardique sub-clinique dans le DB et pre -DB



(*Circulation*. 2014;130:1374-1382.)

Impact de la glycémie sur le pronostic en IC aigue



**La prevention: c'est la
meilleure medecine!**



**Внимание! Следующий туалет
находится за 1500 км**

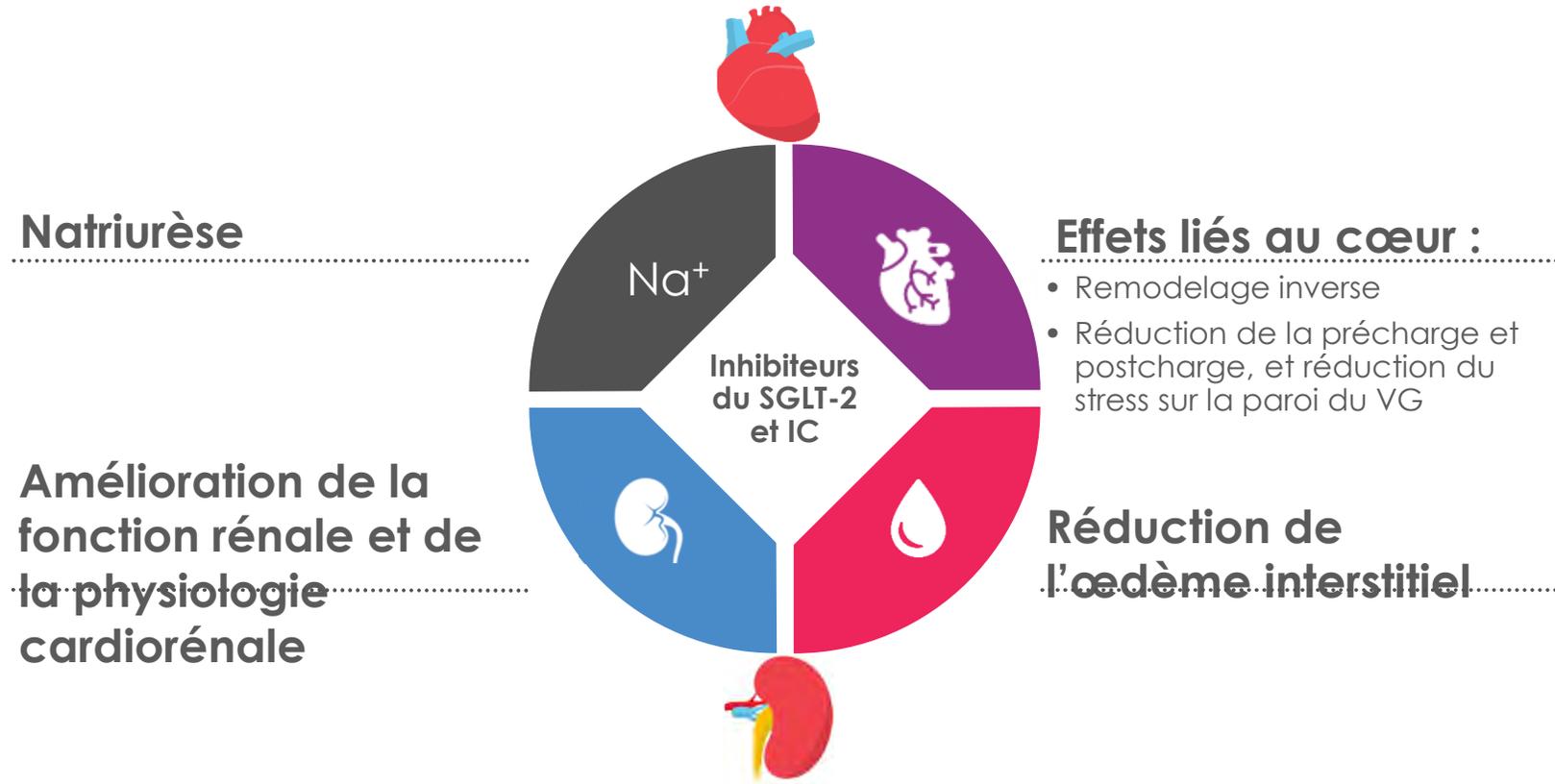
**Next toilet is 1500 km
far away**



Objectifs de la presentation

- Insuffisance cardiaque 101: de quoi parlons-nous au juste et que est sa particularite quant au diabete
- Expliquer la protection cardiovasculaire offerte pour les iSGLT2
- Discuter de l'inocuite des iSGLT2 et de leur utilisation chez les patients cardiovasculaire et insuffisant cardiaque
- Identifier les strategies pour une prise en charge plus precoce de ces patients
- Comment faire mieux en 2022

Plusieurs voies de signalisation des inhibiteurs du SGLT-2 auraient un effet bénéfique sur l'insuffisance cardiaque



D'après Farkouh ME, Verma S. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2507.

L'empagliflozine a entraîné le remodelage inverse dans deux études clés entreprises par les investigateurs

EMPA-TROPISM¹

Chez les patients non diabétiques atteints d'ICF_{Er}, **l'empagliflozine inverse et réduit le remodelage VG indésirable** démontré par la réduction du volume VG, la réduction de l'hypertrophie VG, un VG moins sphérique et une hausse de la FEVG

SUGAR-DM-HF²

Le traitement par l'**empagliflozine a entraîné un remodelage inverse favorable du VG** chez les patients atteints d'ICF_{Er} et de diabète de type 2 ou prédiabète

1. Santos-Gallego CG et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:243–55; 2. Lee MY et al. *Circulation.* 2021;143:516–25.

EMPA-TROPISM a évalué les effets de l'empagliflozine sur le remodelage VG chez les patients non diabétiques atteints d'ICFEr



Critères d'inclusion

- Patients adultes (> 18 ans)
- IC (II-III de la NYHA)
- FEVG < 50 %
- Symptômes et traitement médical stables

Patients diabétiques étaient **exclus**

TM6M : test de marche de 6 minutes; IRMc : imagerie par résonance magnétique cardiaque; TECP : test d'effort cardio-pulmonaire; NYHA : *New York Heart Association*; R : répartition aléatoire.
Santos-Gallego CG et al. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:243-55.

Le paramètre d'évaluation principal était la variation du VTDVG et le VTSVG – des marqueurs clés du remodelage VG

Paramètre d'évaluation principal

- Variation entre les groupes du VTDVG et du VTSVG entre le départ et 6 mois par rapport au placebo

Paramètres d'évaluation secondaires/autres

Test d'effort cardio-pulmonaire :

- VO_2 de pointe
- Courbe d'efficacité d'absorption d'oxygène (OUES)
- EV/VCO_2

Imagerie par résonance magnétique cardiaque

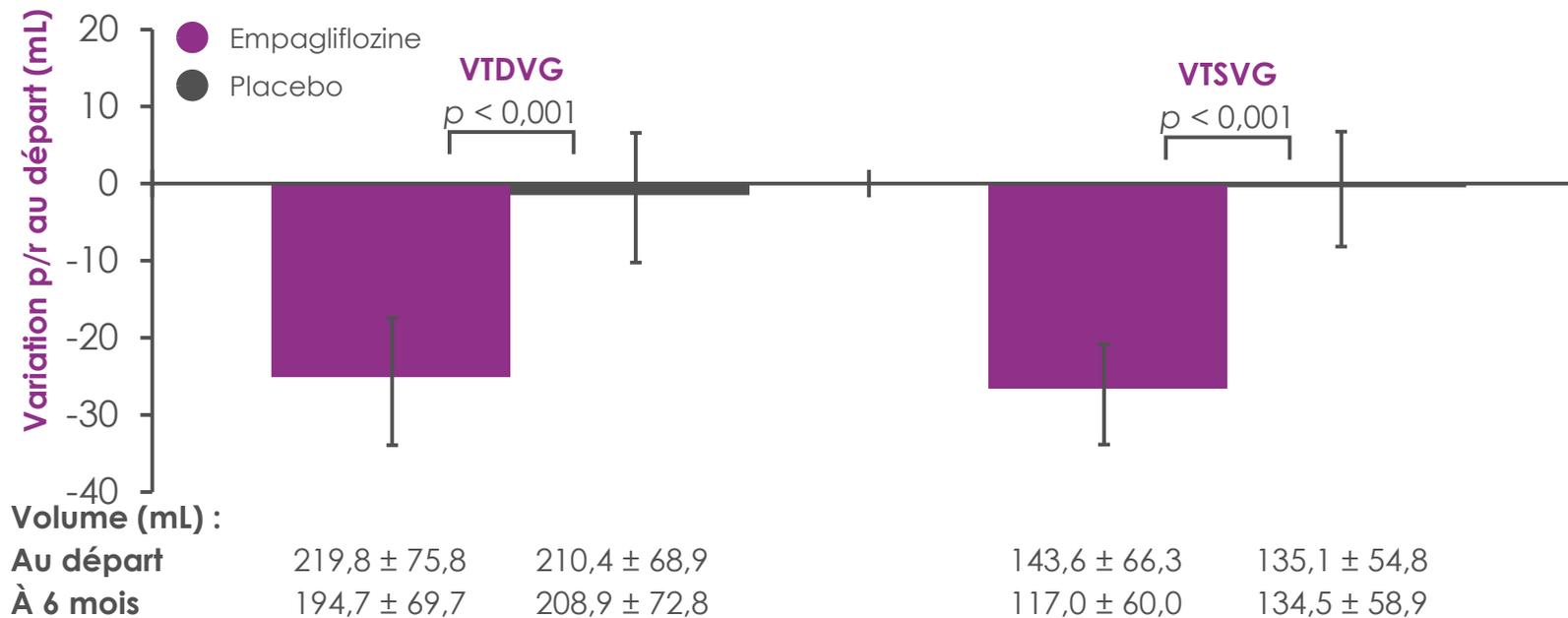
- Masse VG
- FEVG
- Indice de sphéricité VG

Autre

- QdV (KCCQ)

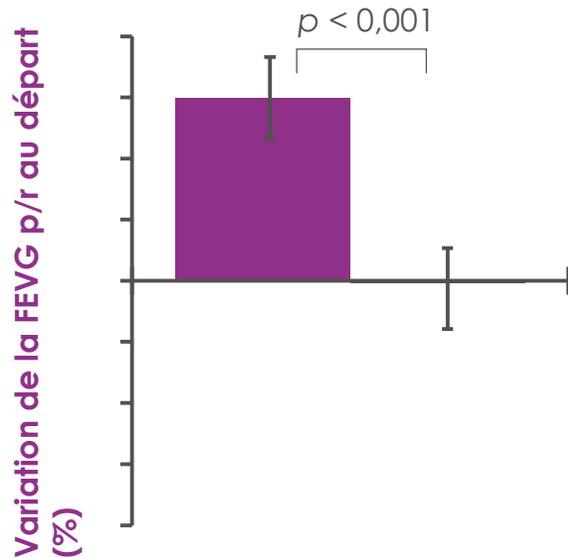
VTDVG : volume télédiastolique ventriculaire gauche; VTSVG : volume télésystolique ventriculaire gauche; KCCQ : *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; QdV : qualité de vie; EV/VCO_2 : ventilation/production de dioxyde de carbone; VO_2 : consommation d'oxygène
Santos-Gallego CG et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:243–55.

L'empagliflozine a significativement réduit le VTDVG et le VTSVG par rapport au placebo (paramètre d'évaluation principal)



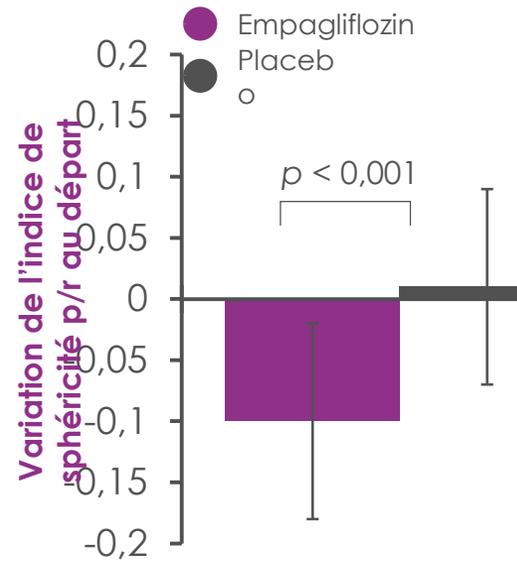
Les données du graphique sont des moyennes ± intervalle de confiance à 95 %; les données du texte sont des moyennes ± écart type.
Santos-Gallego CG et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:243–55.

L'empagliflozine a significativement amélioré la FEVG et l'indice de sphéricité



Valeurs :

Au départ	36,2 ± 8,2	36,5 ± 8,0
À 6 mois	42,2 ± 9,2	36,3 ± 8,5

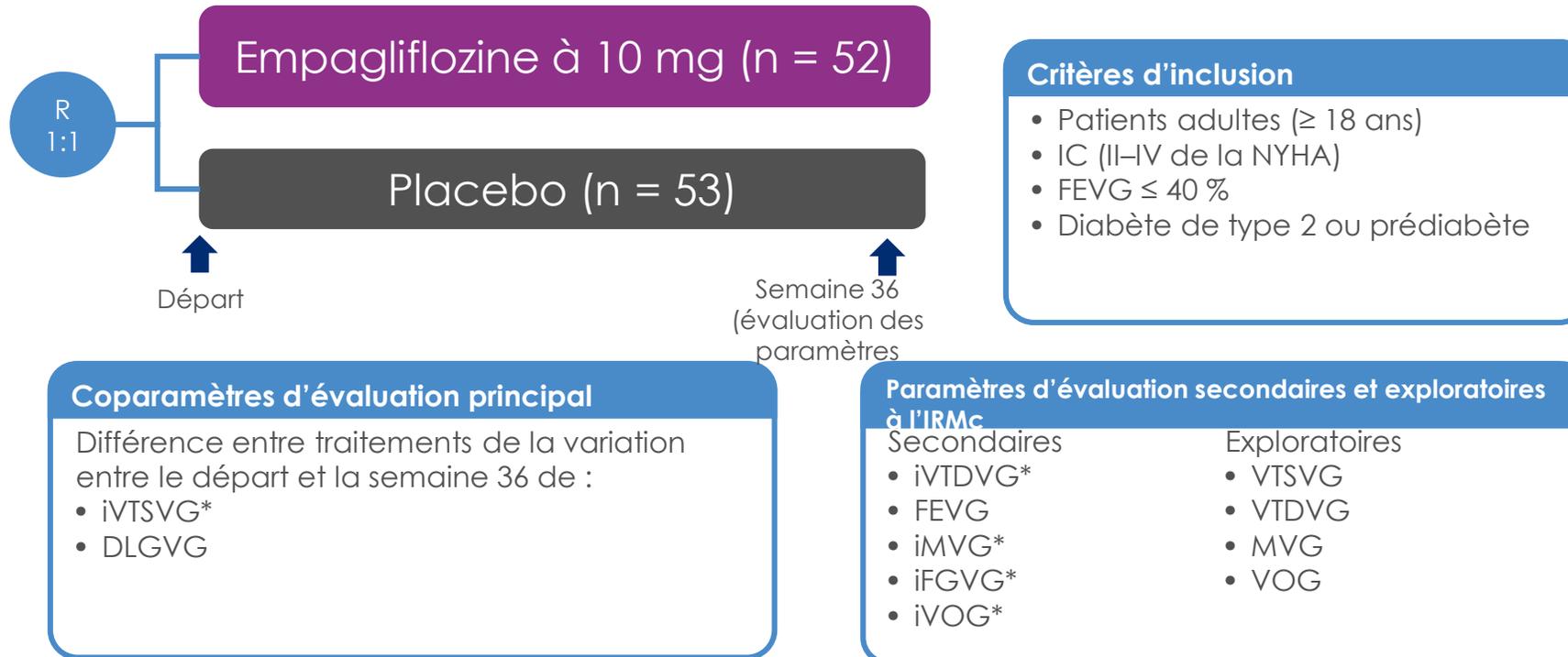


0,62 ± 0,16	0,58 ± 0,12
0,52 ± 0,11	0,59 ± 0,13

L'indice de sphéricité s'est significativement abaissé sous l'empagliflozine, ce qui indique le retour vers une forme plus ellipsoïde

Les données du graphique sur la FEVG sont des moyennes ± intervalle de confiance à 95 %. Toutes les autres données sont des moyennes ± écart type.
Santos-Gallego CG et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:243-55.

SUGAR-DM-HF a évalué le remodelage inverse du VG chez les patients atteints d'ICFcr et de diabète de type 2 ou prédiabète

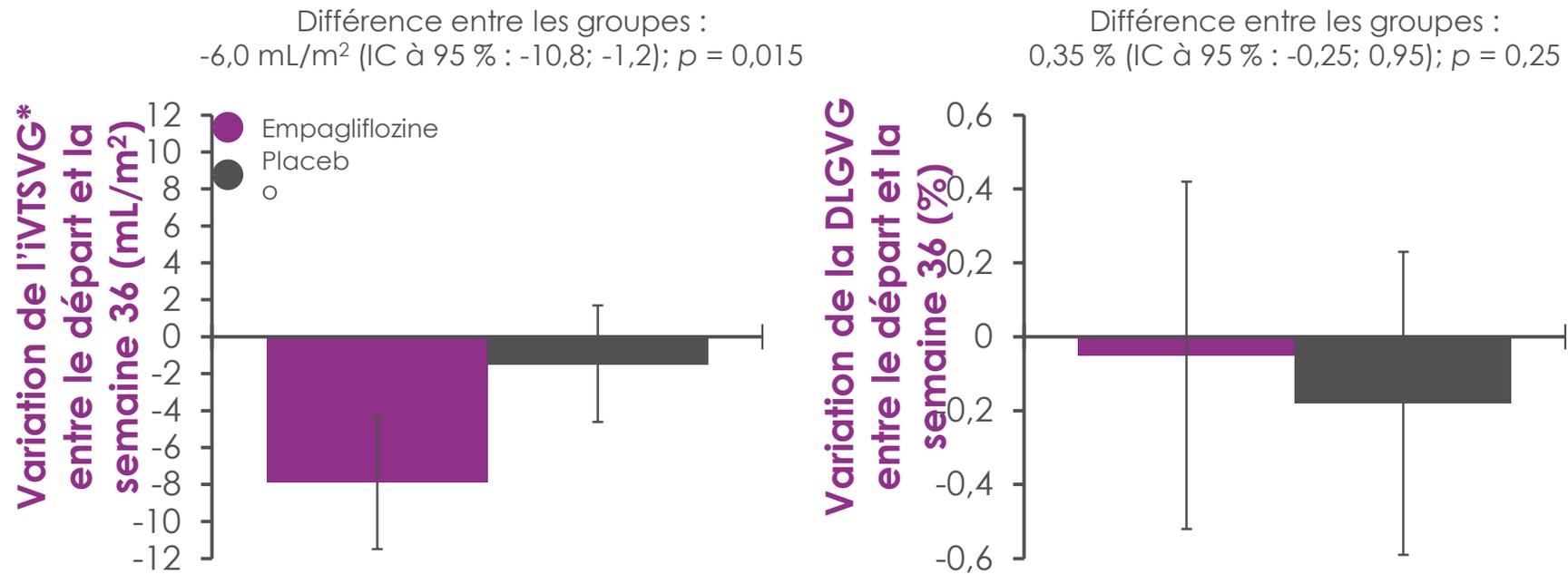


VOG : volume de l'oreillette gauche; iVOG : indice du volume de l'oreillette gauche; VTDVG : volume télédiastolique ventriculaire gauche; iVTDVG : indice du volume télédiastolique ventriculaire gauche; VTSVG : volume télédiastolique ventriculaire gauche; iVTSVG : indice du volume télédiastolique ventriculaire gauche; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche; iFGVG : indice de fonction globale du ventricule gauche; DLGVG : déformation longitudinale globale du ventricule gauche; MVG : masse ventriculaire gauche; iMVG : indice de masse ventriculaire gauche.

*Indexé en fonction de la surface corporelle

Lee MY et al. *Circulation*. 2021;143:516–25.

L'empagliflozine a réduit l'iVTSVG chez les patients atteints d'ICF Er et de DT2 et prédiabète



Les données des graphiques à barres sont des moyennes (IC à 95 %).

Effet thérapeutique calculé à l'aide d'une analyse de covariance ajustée en fonction du groupe de traitement, de l'âge initial, de la présence ou non de diabète et des valeurs initiales.

*indexé en fonction de la surface corporelle

Lee MY et al. *Circulation*. 2021;143:516-25.

Dans les études entreprises par les investigateurs, l'empagliflozine a amélioré les facteurs liés à la précharge, à la postcharge et au stress sur la paroi du VG

EMPA Hemodynamics¹

L'empagliflozine a procuré une **amélioration rapide de la fonction diastolique** chez les patients atteints de diabète de type 2 à risque CV élevé

EMBRACE-HF²

L'empagliflozine a montré un **effet bénéfique direct sur la décongestion** chez les patients atteints d'IC, sans égard à la fraction d'éjection

1. Rau M et al. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:6; Nassif ME et al. *Circulation.* 2021; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052503.

EMPA Hemodynamics a évalué les effets de l'empagliflozine sur l'hémodynamie chez les patients atteints de DT2



Paramètre d'évaluation principal

Index de résistance vasculaire systémique

Critères d'inclusion

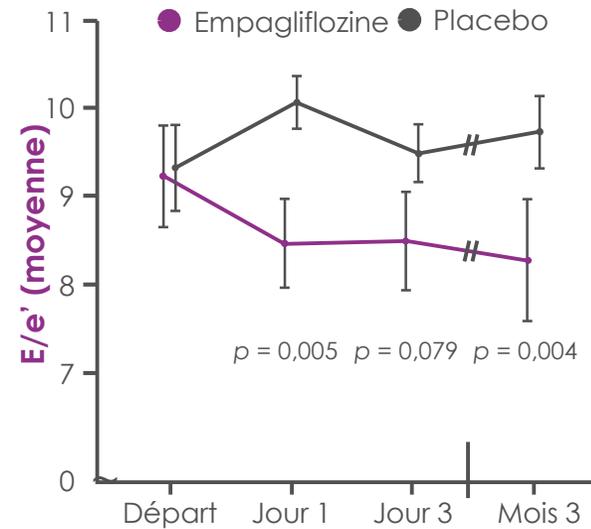
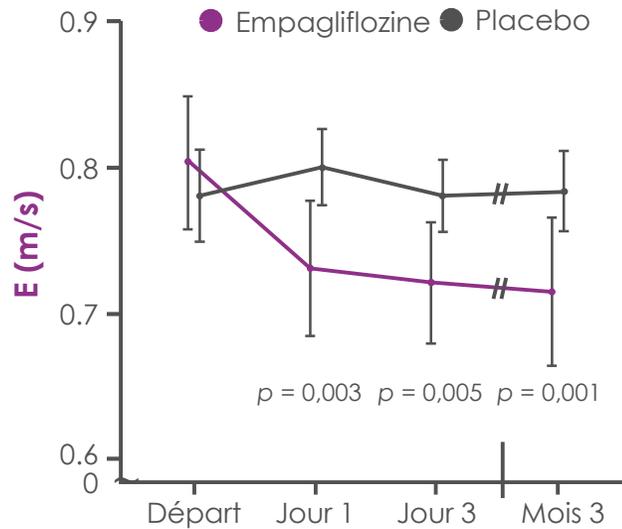
- Diabète de type 2
- Patients avec ou sans IC

Paramètres d'évaluation secondaires

- Index cardiaque
- Indice de débit systolique
- Mesures de la fonction systolique VG (FE et DLG)
- Mesures de la fonction diastolique VG (vélocités de l'afflux mitral diastolique précoce [P] et tardif [T]; temps de décélération [TD]; vélocité diastolique précoce sur les versants septal et latéral de l'anneau mitral [septal e' et latéral e']; et rapports E/e' et E/A)

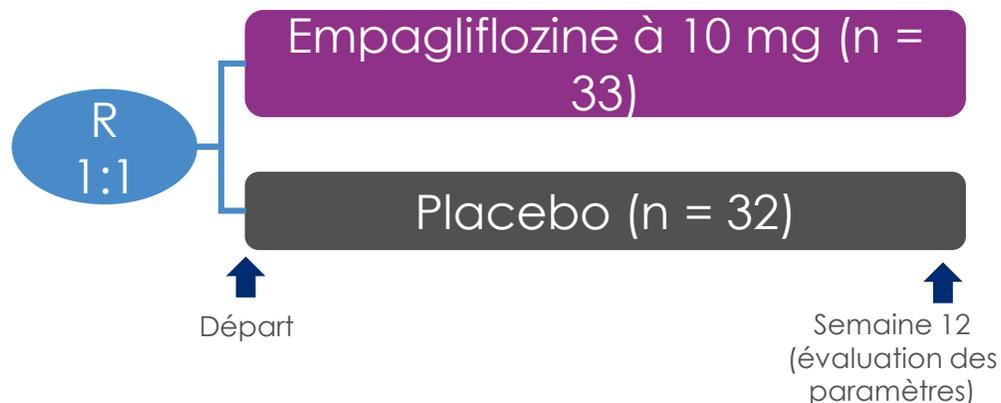
FE : fraction d'éjection; DLG : déformation longitudinale globale.
Rau M et al. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:6.

L'empagliflozine a amélioré la fonction diastolique



Rau M et al. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:6.

EMBRACE-HF a évalué les effets de l'empagliflozine sur la pression artérielle pulmonaire chez les patients atteints d'IC



Critères d'inclusion

- ICFer ou ICFEp établies
- Patients atteints ou non de DT2
- Capteur de pression artérielle pulmonaire déjà implanté (dispositif CardioMEMS)

Paramètres d'évaluation secondaires

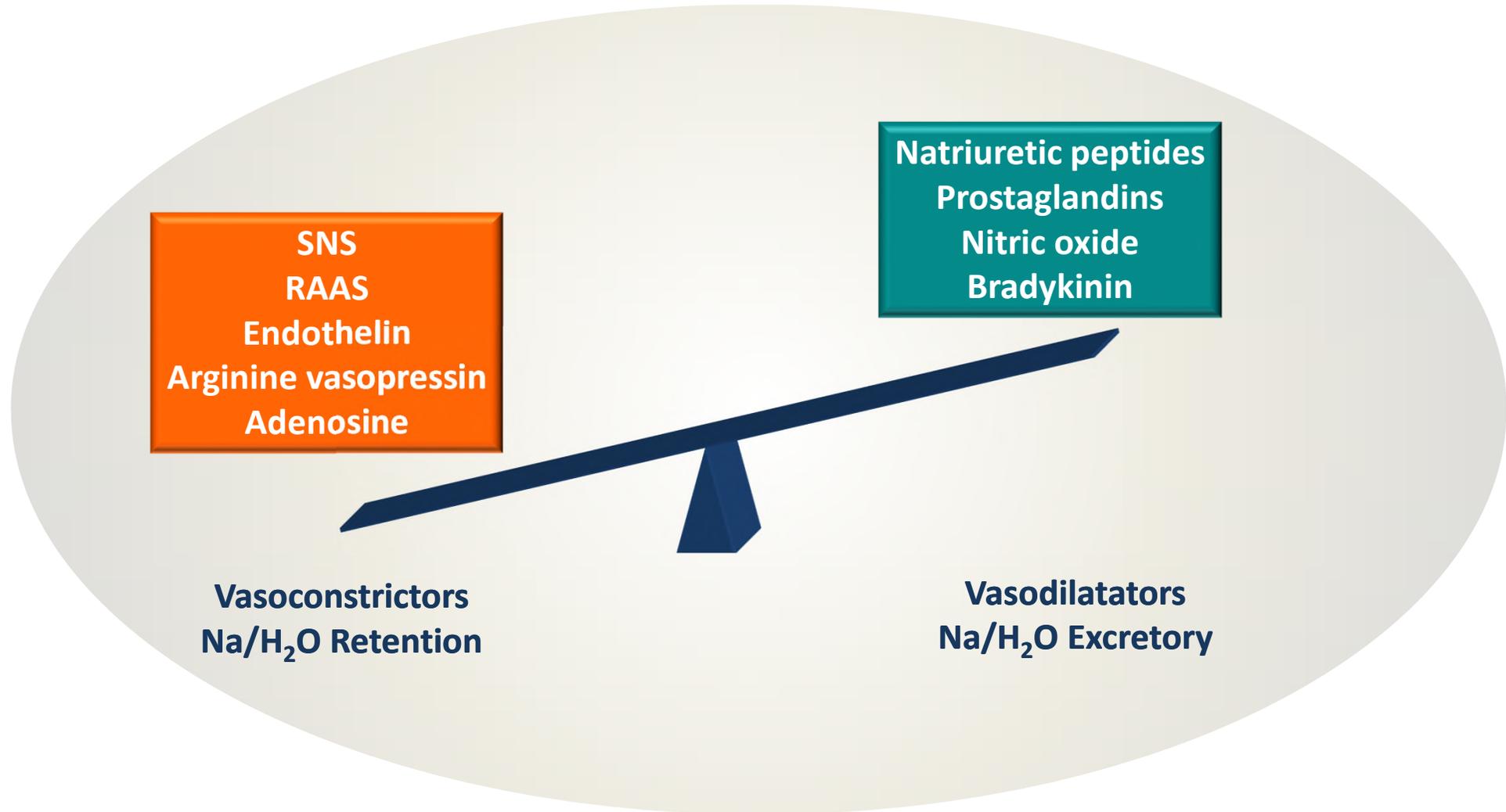
- Pression artérielle pulmonaire systolique
- Pression artérielle pulmonaire moyenne
- NT-proBNP et BNP
- KCCQ-OS
- Test de marche de 6 minutes
- Taux d'HbA1c
- Ajustement de la dose de diurétique

Paramètre d'évaluation principal

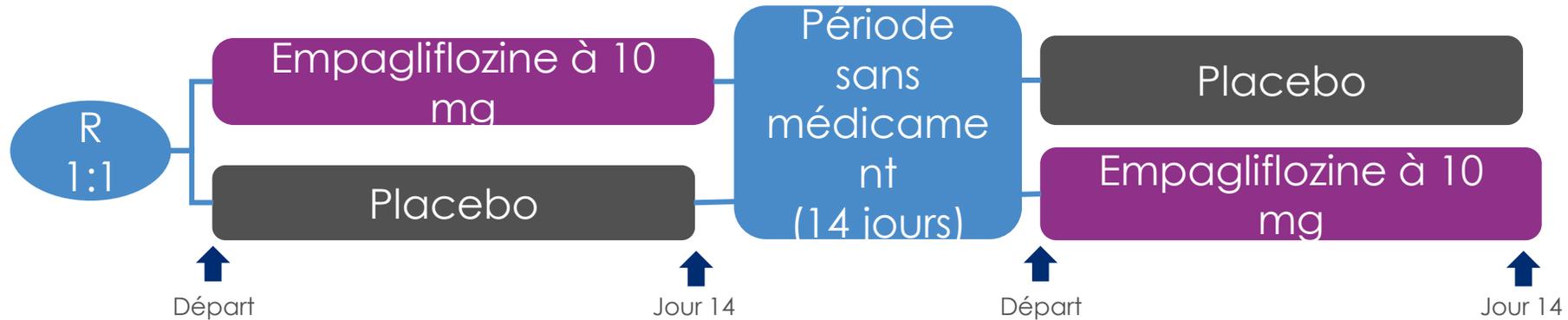
Pression artérielle pulmonaire diastolique moyenne à la semaine 12

BNP : peptide natriurétique de type B; HbA1c, hémoglobine A1C; ICFEP : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, prohormone du peptide natriurétique de type B.
Nassif ME et al. *Circulation*. 2021; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052503.

Neurohormonal Regulation in CHF



Les effets natriurétiques de l'empagliflozine ont été étudiés chez des patients diabétiques atteints d'IC stable



Critères d'inclusion

- N = 20 patients adultes (> 18 ans)
- IC stable
- Diabète de type 2

Paramètre d'évaluation principal

- Effet natriurétique de l'empagliflozine
- Au jour 1 et au jour 14
 - En monothérapie et en association avec un diurétique de l'anse
 - Diurétiques de l'anse administrés 3 h après l'empagliflozine/placebo

Paramètres d'évaluation secondaires

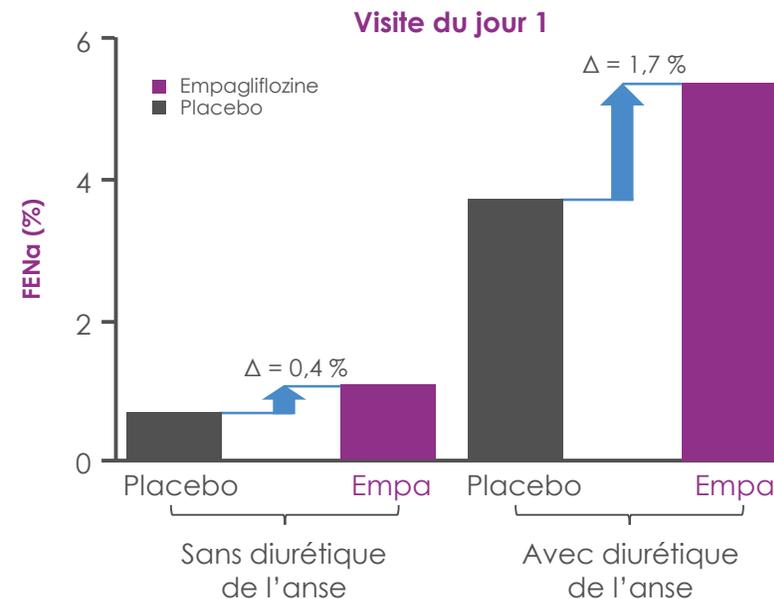
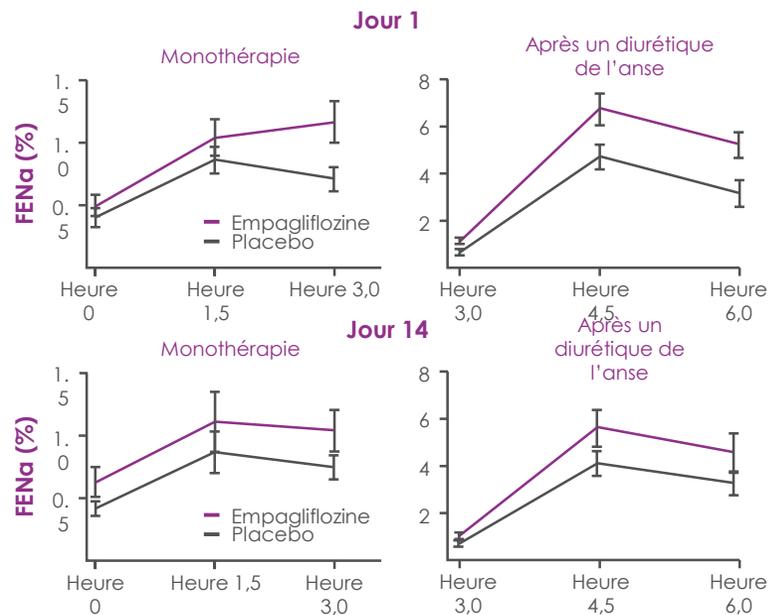
- Variation du taux de neurohormones moins de 14 jours après le traitement

Griffin M et al. *Circulation*. 2020;142:1028-39.

L'empagliflozine seule et en association avec un diurétique de l'anse a entraîné une natriurèse significative

Excrétion fractionnelle de sodium au jour 1 et au jour 14, avant et après l'ajout d'un diurétique de l'anse

La natriurèse 4 fois plus élevée sous l'association c. monothérapie illustre l'effet synergique des diurétiques de l'anse et de l'empagliflozine



FENa : excrétion fractionnelle de sodium. Griffin M et al. *Circulation*. 2020;142:1028-39.

Les effets bénéfiques des inhibiteurs du SGLT-2 s'ajouteraient aux effets des médicaments de base de l'IC et les amélioreraient

	iECA/ ARA ^{1,2}	ARNI ³⁻⁵	Bêta bloquants ⁶	ARM ^{7,8}	Diurétique ³	iSGLT-2 ⁹
 Remodelage inverse	✓	✓	✓			✓
 Précharge, postcharge, stress sur la paroi VG	✓	✓	✓	✓		✓
Na ⁺ Natriurèse	✓	✓		✓	✓	✓
 Fonction rénale, physiologie cardiorénale	✓	✓				✓
 Œdème interstitiel					✓	✓

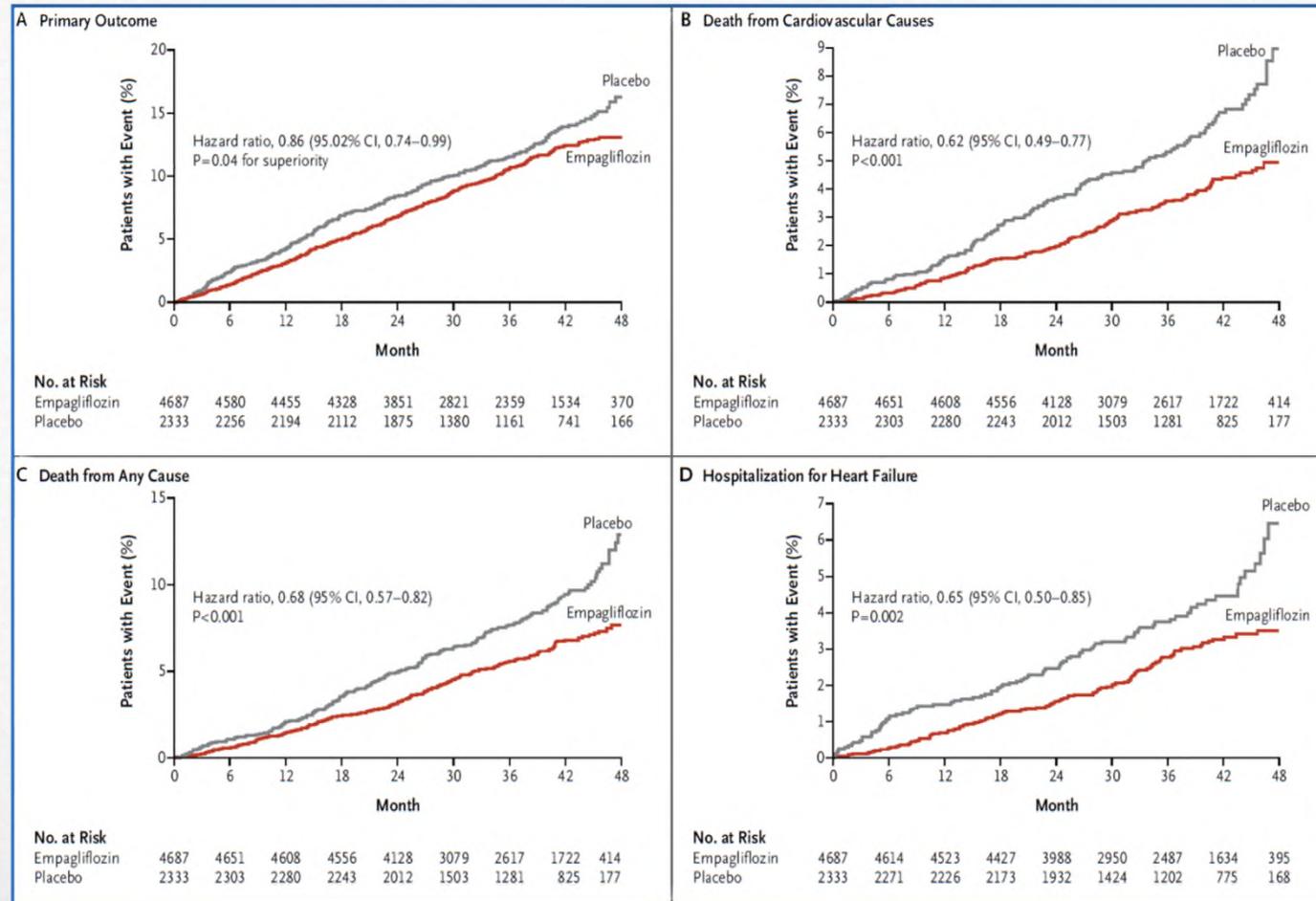
Liste non exhaustive du mode d'action des traitements.

iECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; ARNI : inhibiteur de l'angiotensine et de la néprilysine; ARM : antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes.
Voir les références dans les notes du conférencier.

Objectifs de la presentation

- Insuffisance cardiaque 101: de quoi parlons-nous au juste et que est sa particularite quant au diabete
- Expliquer la protection cardiovasculaire offerte pour les iSGLT2
- Discuter de l'inocuite des iSGLT2 et de leur utilisation chez les patients cardiovasculaire et insuffisant cardiaque
- Identifier les strategies pour une prise en charge plus precoce de ces patients
- Comment faire mieux en 2022

L'empagliflozin diminue la mortalité CV chez le sujet DB de type 2



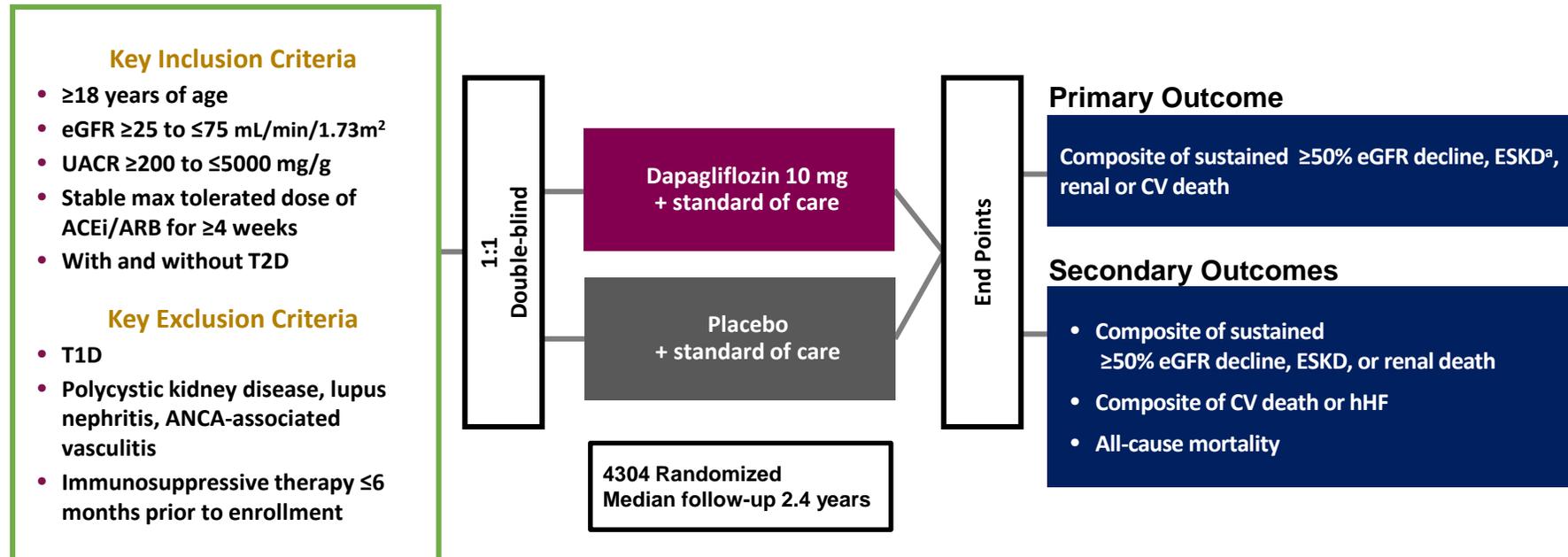
DAPA-CKD:

Dapagliflozin in Patients With Chronic Kidney Disease^{1,2}



Objective

To assess whether treatment with dapagliflozin, compared with placebo, reduced the risk of renal and CV events in patients with CKD with or without T2D, and who were receiving standard of care including a maximum tolerated dose of an ACEi or ARB

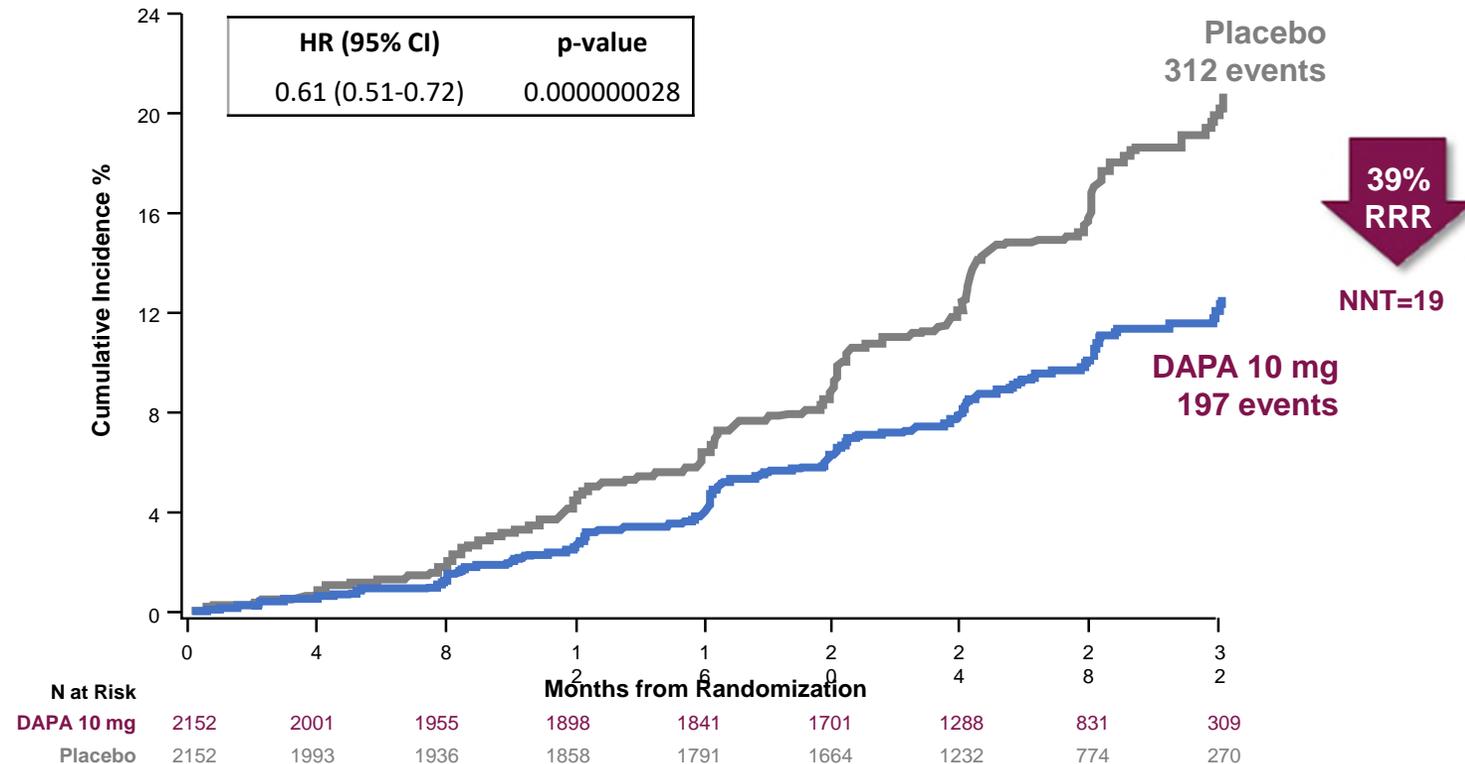


^aESKD defined as the need for maintenance dialysis (peritoneal or hemodialysis) for at least 28 days and renal transplantation or sustained eGFR <15mL/min/1.73m² for at least 28 days.

ACEi = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ARB = angiotensin-receptor blocker; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESKD = end-stage kidney disease; hHF = hospitalization for heart failure; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes; UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio.

1. Heerspink HJL et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:274–282; 2. Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress – The Digital Experience; August 29 - September 1, 2020.

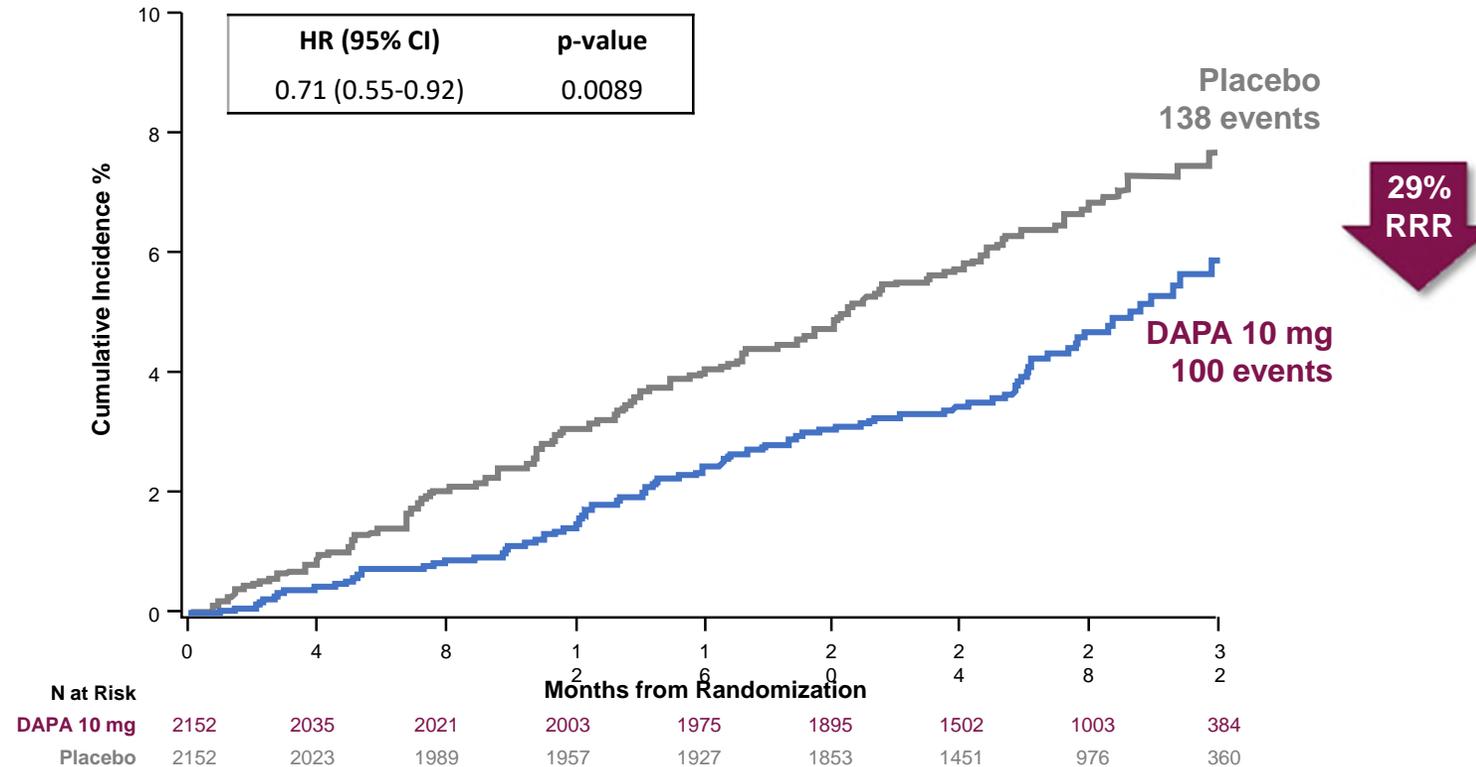
Primary Composite Outcome: Sustained $\geq 50\%$ eGFR Decline, ESKD, Renal or CV Death^a



^aESKD defined as the need for maintenance dialysis (peritoneal or hemodialysis) for at least 28 days and renal transplantation or sustained eGFR <15mL/min/1.73m² for at least 28 days. Renal death was defined as death due to ESKD when dialysis treatment was deliberately withheld for any reason.² CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESKD = end-stage kidney disease; HR = hazard ratio; NNT = number needed to treat; RRR = relative risk reduction.

1. Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress – The Digital Experience; August 29 - September 1, 2020. 2. Heerspink HJL et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:274–282.

Secondary Composite Outcome: CV Death or Hospitalization for Heart Failure



Summary

- **DAPA-CKD¹**, the first dedicated renal outcomes trial to

39% RRR

for the primary composite endpoint (≥50% sustained decline in eGFR, ESKD, renal or CV death)

44% RRR

for the renal composite (≥50% sustained decline in eGFR, ESKD, or renal death)

29% RRR

for the composite of CV death or hospitalization for heart failure

31% RRR

all-cause mortality

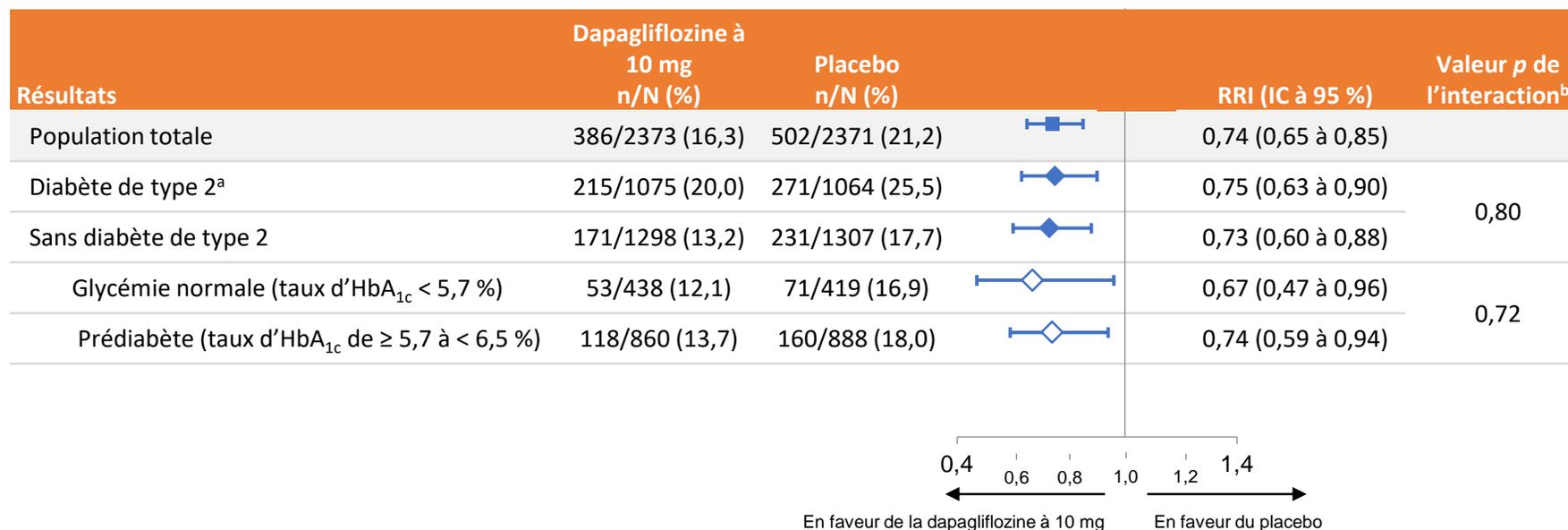
- Consistent treatment effect in patients with CKD across major subgroups including in patients **with and without T2D**, and by baseline eGFR and UACR categories

CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESKD = end-stage kidney disease; HF = heart failure; HHF = hospitalization for heart failure; RRR = relative risk reduction; SGLT-2 = sodium glucose co-transporter 2; T2D = type 2 diabetes; UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio.

1. Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress – The Digital Experience; August 29 - September 1, 2020. 2. Wiviott SD, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:347-357. 3. McMurray JJV et al. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.

- Dapagliflozin was well-tolerated for the treatment of CKD (in patients with and without T2D) and data **confirm the known safety profile**

Décès d'origine CV, hIC ou consultation urgente en raison d'une insuffisance cardiaque



^aComprend 1983 patients ayant déjà reçu un diagnostic de diabète et 156 patients n'ayant pas reçu de diagnostic de diabète (taux d'HbA_{1c} ≥ 6,5 % aux visites 1 et 2) auparavant;

^bUn résultat non significatif à un test d'interaction peut être interprété comme l'indication d'un effet uniforme dans les sous-groupes².

CV = cardiovasculaire; HbA_{1c} = hémoglobine glyquée; hIC = hospitalisation pour insuffisance cardiaque; IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés

1. Petrie MC *et al.* Publication électronique précédant l'impression. *JAMA* 2020; 2. Alosch M *et al.* *J Biopharm Stat* 2015;25:1161-1178.

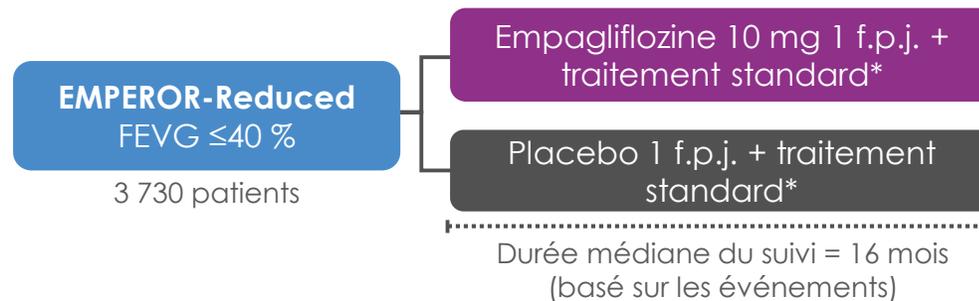
EMPEROR-Reduced

Essai de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo

Objectif : Évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'empagliflozine p/r au placebo en plus d'un traitement médical conforme aux lignes directrices chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque présentant une **fraction d'éjection réduite**

Population : avec et sans DT2, âgés de ≥ 18 ans, insuffisance cardiaque chronique (catégorie NYHA II-IV)

Plan de l'essai¹⁻³



Paramètres d'évaluation de confirmation^{1,2}

PARAMÈTRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL COMPOSÉ

Délai avant la 1^{re} manifestation de décès CV attesté ou d'HIC attestée

PARAMÈTRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES

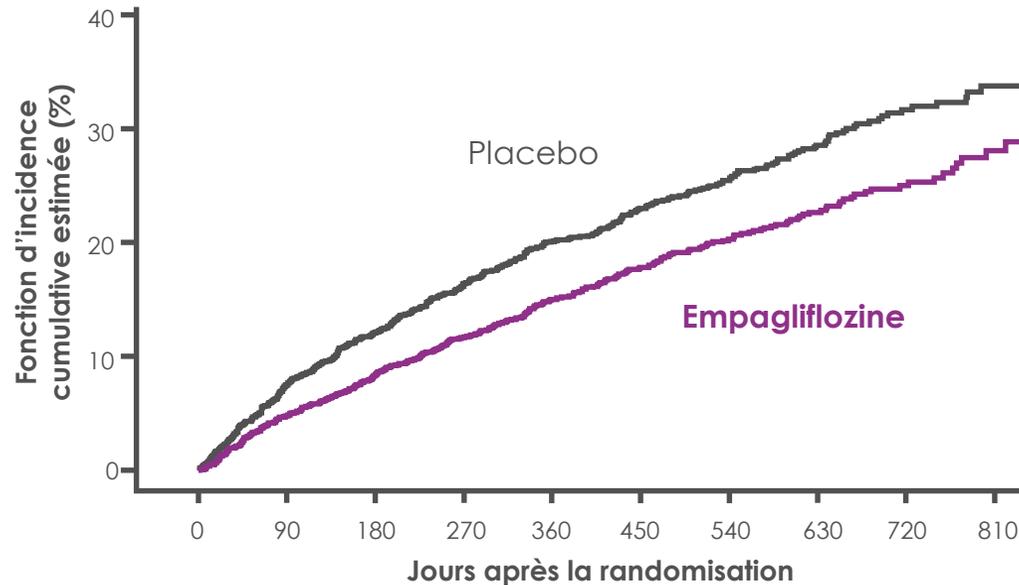
- Première HIC et HIC récurrentes attestées
- Variation du DFGe : par rapport au départ

*Traitement médical conforme aux lignes directrices

CV, cardiovasculaire; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé; HIC, hospitalisation pour insuffisance cardiaque; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche; NYHA, New York Heart Association; f.p.j., fois par jour; DT2, diabète de type 2

1. ClinicalTrials.gov. NCT03057977 (accessed Aug 2020); 2. Packer M *et al.* *Eur J Heart Fail* 2019;21:1270; 3. Packer M *et al.* *N Engl J Med* 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2022190

Paramètre d'évaluation principal : Premier événement de décès CV ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque attestés



RRR 25 %
RRA 5,2 %
NNT = 19

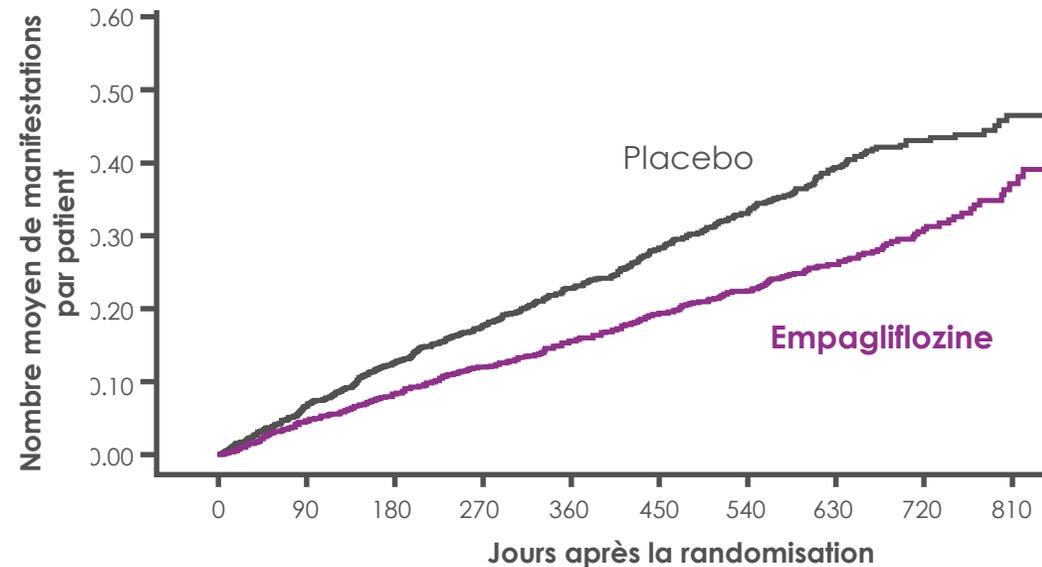
RRI 0,75
(IC à 95 % 0,65, 0,86)
 $p < 0,001$

Patients à risque											
Placebo	1867	1715	1612	1345	1108	854	611	410	224	109	
Empagliflozine	1863	1763	1677	1424	1172	909	645	423	231	101	

Empagliflozine :
361 patients avec manifestation
Incidence : 15,8/100 patients-années
Placebo :
462 patients avec manifestation
Incidence : 21,0/100 patient-années

Modèle de régression Cox incluant les covariables âge, DFGe initial, zone géographique, statut diabétique initial, sexe, FEVG et traitement CV, FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche; IC, intervalle de confiance; RRI, rapport des risques instantanés; NNT, nombre nécessaire pour traiter; RRR, réduction du risque relatif
Packer M *et al.* N Engl J Med 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2022190

Paramètre d'évaluation secondaire clé : Nombre total d'HIC attestées (premières et récurrentes)



**RRR
30 %**

RRI 0,70
(IC à 95 % 0,58, 0,85)
 $p < 0,001$

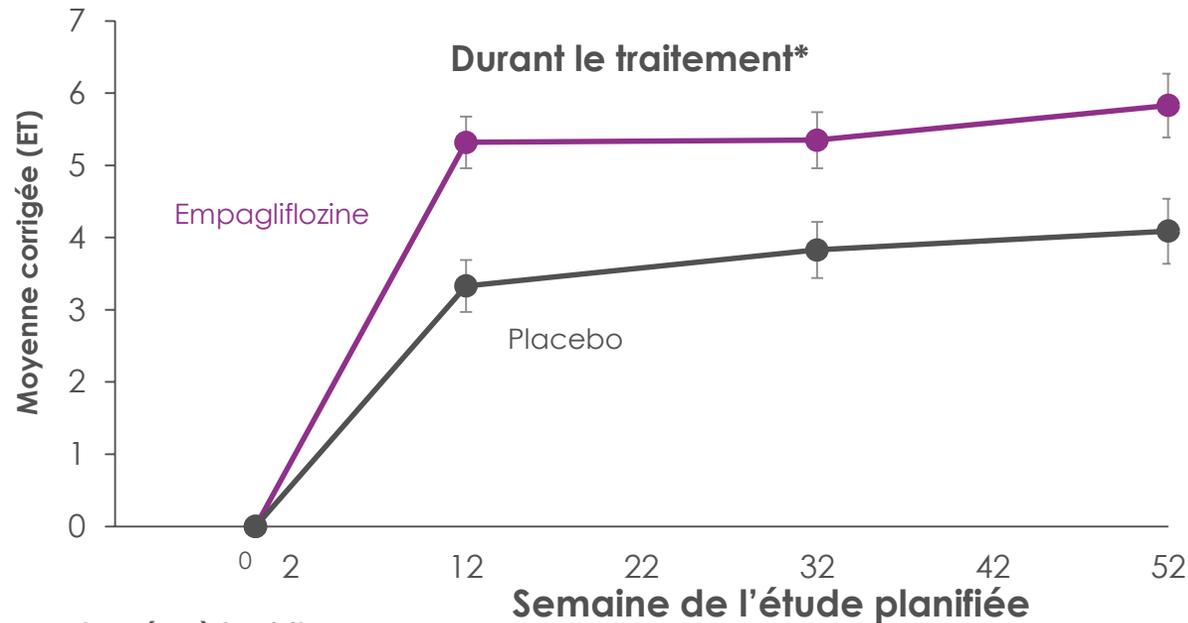
Empagliflozine : 388 manifestations
Placebo : 553 manifestations

Patients à risque

Placebo	1867	1820	1762	1526	1285	1017	732	497	275	135
Empagliflozine	1863	1826	1768	1532	1283	1008	732	495	272	118

Analyse de la première HIC et des HIC récurrentes correspondant à un décès CV à titre de manifestation mortelle au moyen d'un modèle de fragilité combiné. Ce modèle incluait les covariables âge, DFGe initial, traitement, région, statut diabétique initial, sexe, FEVG initial, dépendance estimée entre les HIC attestées et les décès CV attestés, et la variance de la fragilité. CV, cardiovasculaire; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé; HIC, hospitalisation pour insuffisance cardiaque; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche
Packer M *et al.* N Engl J Med 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2022190

Qualité de vie : Score au questionnaire KCCQ-CSS après 52 semaines



Variation entre le début de l'essai (IC à 95 %) et la semaine 52

Empagliflozine : $5,8 \pm 0,4$
Placebo : $4,1 \pm 0,4$

Différence absolue

1,7

(IC à 95 % 0,5, 3)
 $p=0,0058$

N avec données à la visite

Placebo	1701	1688	1505	1151
Empagliflozine	1734	1720	1561	1176

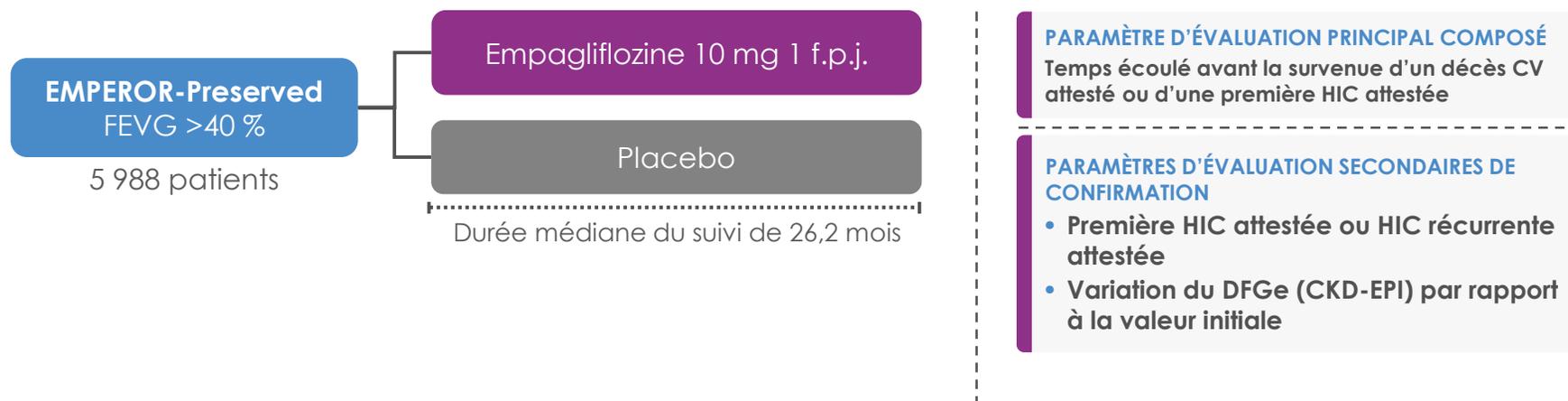
Tous les modèles incluaient les covariables âge, DFGe initial, région, statut diabétique initial, sexe et FEVG initial. *Aucune imputation pour le décès CV, cardiovasculaire; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé; HIC, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, KCCQ-CSS, Score sommaire clinique au questionnaire Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche
 Packer M *et al.* N Engl J Med 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2022190; Données en dossier.

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)

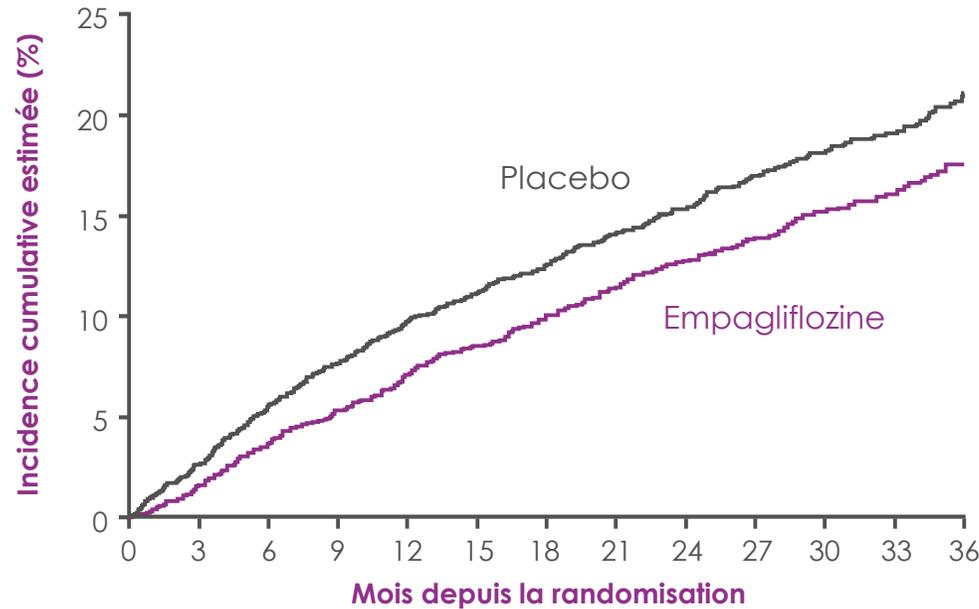


*Essai à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo.

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé; IC, insuffisance cardiaque; HIC; hospitalisation pour insuffisance cardiaque; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche; NYHA, New York Heart Association; f.p.j., fois par jour; DT2, diabète de type 2. 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.

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



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

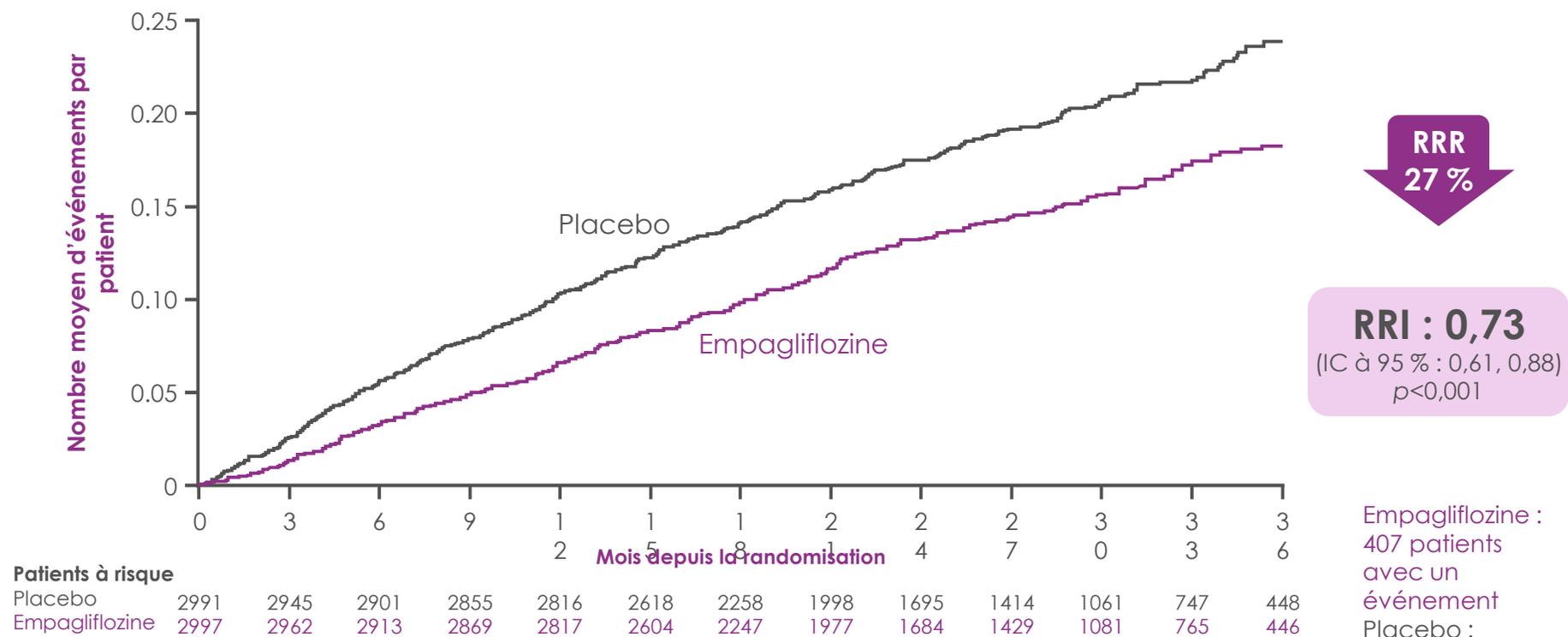
Empagliflozine :
415 (13,8 %) patients avec événement
Incidence : 6,9/100 patients-années
Placebo :
511 (17,1 %) patients avec événement
Incidence : 8,7/100 patients-années

*Durant une période d'étude médiane de 26 mois.

47RRA, 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.

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

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



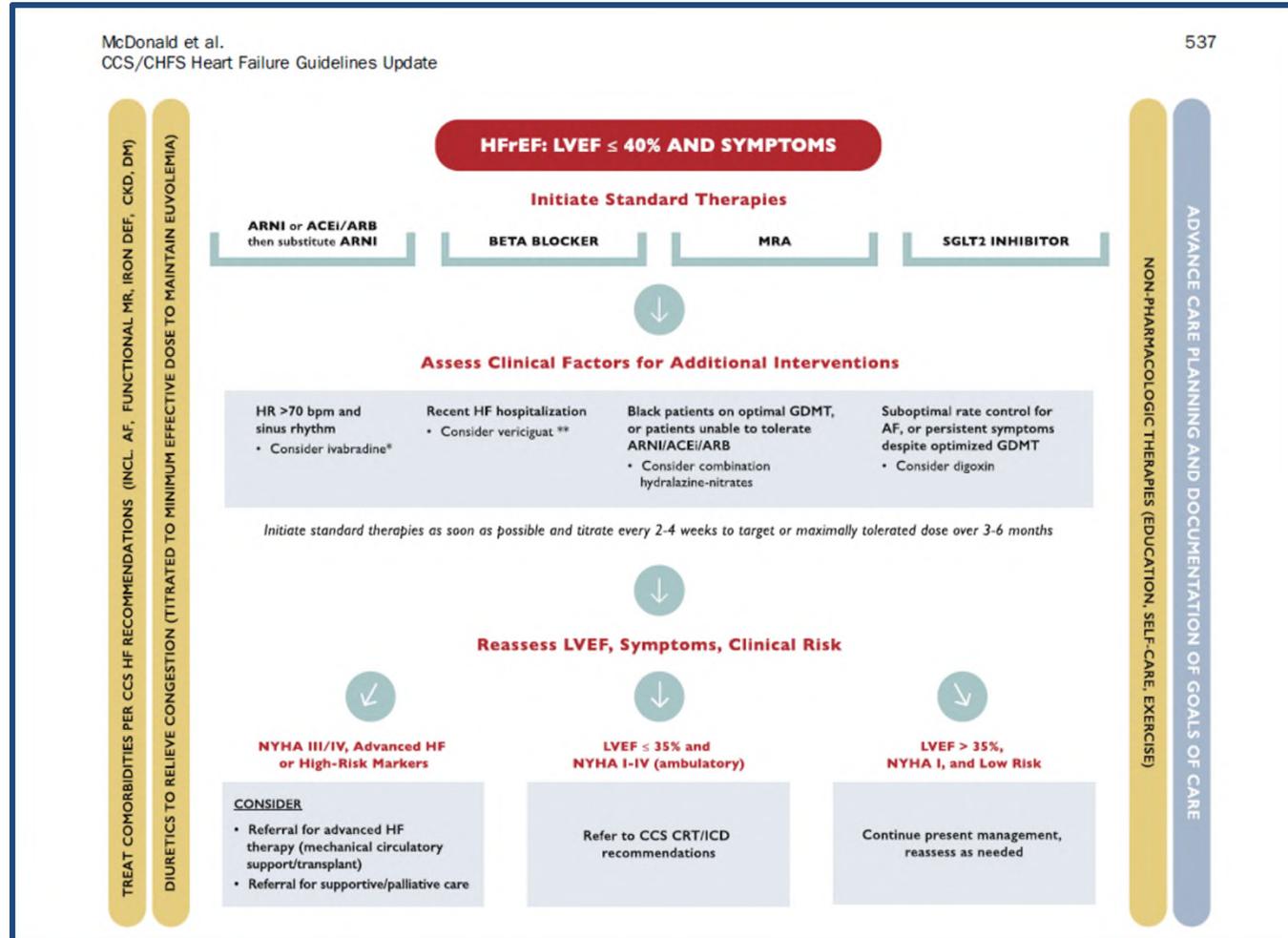
IC, intervalle de confiance; RRI, rapport des risques instantanés; RRR, réduction du risque relatif.
Anker S et al. N Engl J Med. 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2107038.

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

Objectifs de la presentation

- Insuffisance cardiaque 101: de quoi parlons-nous au juste et que est sa particularite quant au diabete
- Expliquer la protection cardiovasculaire offerte pour les iSGLT2
- Discuter de l'inocuite des iSGLT2 et de leur utilisation chez les patients cardiovasculaire et insuffisant cardiaque
- Identifier les strategies pour une prise en charge plus precoce de ces patients
- Comment faire mieux en 2022

Les 4 piliers du traitement de l'IC



Qualite des evidences scientifiques pour les etudes chez HF-rEF

HF-rEF drug therapy	Quality of evidence supporting recommendation		
	Chronic ambulatory HF	New-onset HF	HF hospitalization*
Sacubitril-valsartan	High	Low	Moderate
ACEI/ARB	High	High	High [†]
β -blockers	High	High	High
MRAs	High	High	High [†]
SGLT2 inhibitors	High	N/A	N/A [‡]
Ivabradine	High	N/A	N/A
Vericiguat	Moderate	N/A	NA
Digoxin	Moderate	Low	Low
H-ISDN	Moderate	Low	Low

Approche clinique

Traiter le HF-pEF

Interventions ciblées sur les predispositions et le tableau clinique

HFpEF Clinical Presentation Phenotypes						
	Lung Congestion	+Chronotropic Incompetence	+Pulmonary Hypertension (CpcPH)	+Skeletal muscle weakness	+Atrial Fibrillation	
HFpEF Predisposition Phenotypes	Overweight/obesity/ metabolic syndrome/ type 2 DM	<ul style="list-style-type: none"> • Diuretics (loop diuretic in DM) • Caloric restriction • Statins • Inorganic nitrite/nitrate • Sacubitril • Spironolactone 	+Rate adaptive atrial pacing	+Pulmonary vasodilators (e.g. PDE5I)	+Exercise training program	+Cardioversion + Rate Control +Anticoagulation
	+Arterial hypertension	+ACEI/ARB	+ACEI/ARB +Rate adaptive atrial pacing	+ACEI/ARB +Pulmonary vasodilators (e.g. PDE5I)	+ACEI/ARB +Exercise training program	+ACEI/ARB +Cardioversion + Rate Control +Anticoagulation
	+Renal dysfunction	+Ultrafiltration if needed	+Ultrafiltration if needed +Rate adaptive atrial pacing	+Ultrafiltration if needed +Pulmonary vasodilators (e.g. PDE5I)	+Ultrafiltration if needed +Exercise training program	+Ultrafiltration if needed +Cardioversion + Rate Control +Anticoagulation
	+CAD	+ACEI +Revascularization	+ACEI +Revascularization +Rate adaptive atrial pacing	+ACEI +Revascularization +Pulmonary vasodilators (e.g. PDE5I)	+ACEI +Revascularization +Exercise training program	+ACEI +Revascularization +Cardioversion + Rate Control +Anticoagulation

Objectifs de la presentation

- Insuffisance cardiaque 101: de quoi parlons-nous au juste et que est sa particularite quant au diabete
- Expliquer la protection cardiovasculaire offerte pour les iSGLT2
- Discuter de l'inocuite des iSGLT2 et de leur utilisation chez les patients cardiovasculaire et insuffisant cardiaque
- Identifier les strategies pour une prise en charge plus precoce de ces patients
- Comment faire mieux en 2022

Points pratiques

- Initiation des 4 piliers = oui, mais choix initial devrait être basé sur la pathophysiologie
 - Modulateur de l'A-II et beta –blocker demeurent P1
- Debuter lentement mais sûrement
 - Risque est toujours d'aller trop vite – vous avez le temps
- Sacubitril/valsartan versus iSGLT2?
 - SV est un modulateur de l'A-II...
 - Monitoring de la fonction rénale
 - Ajustement à la baisse des diurétiques
 - Demeure complexe chez les patients ND



“To improve is to change; to be perfect is to change often”

Winston Churchill

Merci de votre participation et attention
M_white@icm-mhi.com