



# Les traitements médicamenteux à disposition dans l'insuffisance cardiaque à FE altérée

Dr Marie LAUNAY-BEGUE

19/03/2022



# Définition

- ▶ Insuffisance cardiaque (IC) :
  - ▶ Symptômes : dyspnée, asthénie, œdèmes
  - ▶ + Signes cliniques : Crépitants, TJ, œdèmes
  - ▶ Associés à une anomalie échographique++
- ▶ L'ETT est indispensable au diagnostic et permet de faire la distinction entre une IC à FE préservée (>50%) ou altérée (<40%)
- ▶ IC à FE altérée : altération de la contraction cardiaque ; traitement codifié++ (ischémiques, CMD, toxiques : OH, anthracyclines, ..)
- ▶ IC à FE préservée = IC diastolique = altération de la relaxation cardiaque ; traitement moins codifié, traitement de la cause



# Généralités



- Introduction CONCOMITANTE des différentes classes thérapeutiques : BB-, inhibiteurs des mineralocorticoïdes, IEC/ENTRESTO, SGLT2i
- Il n'y a désormais plus de hiérarchie dans l'introduction des différents traitements
- Une tension normale voir basse ne doit pas être un frein à l'optimisation du traitement lorsqu'elle est asymptomatique
- Introduction le plus rapidement possible dès le diagnostic, augmentation des posologies tous les 15 jours
- Education +++ du patient : importance de ce traitement de fond pour stabiliser la cardiopathie :
  - Diminution de la mortalité
  - Diminution des hospitalisations pour IC
  - Amélioration de la qualité de vie et des capacités fonctionnelles
- + traitement spécifique en fonction de l'étiologie (ischémique, amylose, maladie de Fabry, ...)

**Table 8** Evidence-based doses of disease-modifying drugs in key randomized trials in patients with heart failure with reduced ejection fraction

	Starting dose	Target dose
<b>ACE-I</b>		
Captopril <sup>a</sup>	6.25 mg <i>t.i.d.</i>	50 mg <i>t.i.d.</i>
Enalapril	2.5 mg <i>b.i.d.</i>	10–20 mg <i>b.i.d.</i>
Lisinopril <sup>b</sup>	2.5–5 mg <i>o.d.</i>	20–35 mg <i>o.d.</i>
Ramipril	2.5 mg <i>b.i.d.</i>	5 mg <i>b.i.d.</i>
Trandolapril <sup>a</sup>	0.5 mg <i>o.d.</i>	4 mg <i>o.d.</i>
<b>ARNI</b>		
Sacubitril/valsartan	49/51 mg <i>b.i.d.</i> <sup>c</sup>	97/103 mg <i>b.i.d.</i>
<b>Beta-blockers</b>		
Bisoprolol	1.25 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
Carvedilol	3.125 mg <i>b.i.d.</i>	25 mg <i>b.i.d.</i> <sup>e</sup>
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 mg <i>o.d.</i>	200 mg <i>o.d.</i>
Nebivolol <sup>d</sup>	1.25 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
<b>MRA</b>		
Eplerenone	25 mg <i>o.d.</i>	50 mg <i>o.d.</i>
Spironolactone	25 mg <i>o.d.</i> <sup>f</sup>	50 mg <i>o.d.</i>
<b>SGLT2 inhibitor</b>		
Dapagliflozin	10 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
Empagliflozin	10 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
<b>Other agents</b>		
Candesartan	4 mg <i>o.d.</i>	32 mg <i>o.d.</i>
Losartan	50 mg <i>o.d.</i>	150 mg <i>o.d.</i>
Valsartan	40 mg <i>b.i.d.</i>	160 mg <i>b.i.d.</i>
Ivabradine	5 mg <i>b.i.d.</i>	7.5 mg <i>b.i.d.</i>
Vericiguat	2.5 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
Digoxin	62.5 µg <i>o.d.</i>	250 µg <i>o.d.</i>
Hydralazine/ Isosorbide dinitrate	37.5 mg <i>t.i.d.</i> /20 mg <i>t.i.d.</i>	75 mg <i>t.i.d.</i> /40 mg <i>t.i.d.</i>

© ESC 2021

*2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*



# Beta-bloquants

- Introduction dès le diagnostic à dose progressivement croissante
- Parfois responsables, d'une asthénie, d'un ralentissement à l'introduction ; adaptation fonctionnelle au bout de 2-3 semaines : importance d'informer le patient
- Bien peser d'éventuelles contre-indications
- NB : contre-indiqués dans la cardiopathie amyloïde

## IEC

- Surveillance de la fonction rénale
- Toux aux IEC relativement fréquente : switch pour ARA 2
- Penser à rechercher une sténose des artères rénales en cas de dégradation franche de la fonction rénale à l'introduction



# ANTI-ALDOSTERONE

- ▶ = inhibiteurs des mineralocorticoïdes
- ▶ Spironolactone = ALDACTONE
- ▶ Eplérénone = INSPRA (moins de gynécomastie car plus spécifique de l'inhibition de l'aldostérone)
- ▶ Surveillance de la fonction rénale
- ▶ Même posologie pour les 2 molécules : début à 25mg; objectif 50mg
- ▶ Possibilité de débuter à 12,5mg si PA basse ou fonction rénale limite
- ▶ Intérêt pour contre-balancer l'effet hypokaliémiant des diurétiques de l'anse et des diurétiques thiazidiques



# ENTRESTO = SACUBITRIL/VALSARTAN

- ▶ Inhibiteur de la neprylisine (dégradation des peptides natriurétiques en peptides inactifs)
- ▶ Etude PARADIGM : supériorité vs ENALAPRIL
- ▶ 3 dosages : 24/26, 49/51, 97/103 ; 2 prises par jour
- ▶ ASSOCIATION FORMELLEMENT CONTRE-INDIQUEE AVEC UN IEC : risque d'angiooedème
- ▶ BNP non interprétable chez le patient sous ENTRESTO, utiliser le NT-proBNP (pas toujours facile en pratique car dépend du laboratoire)
- ▶ Recommandations 2021 :
  - ▶ En remplacement de l'IEC chez un patient qui reste symptomatique
  - ▶ possibilités d'introduction d'emblée chez un patient non traité par IEC ou ARA2

# Etude PARADIGM

- 8 399 IC chroniques, NYHA 2 à 4, FEVG  $\leq 40\%$  (abaissé à 35% en cours d'étude)
- Valsartan/sacubitril 97/103mg x2/j vs Enalapril 10mgx2/j
- Critère primaire composite : mortalité CV ou hospitalisation pour IC
- Essai stoppé prématurément après un suivi médian de 27mois du fait du bénéfice sur la mortalité CV

## Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Jianjian Gong, Ph.D., Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D., Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D., Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D., for the PARADIGM-HF Investigators and Committees\*

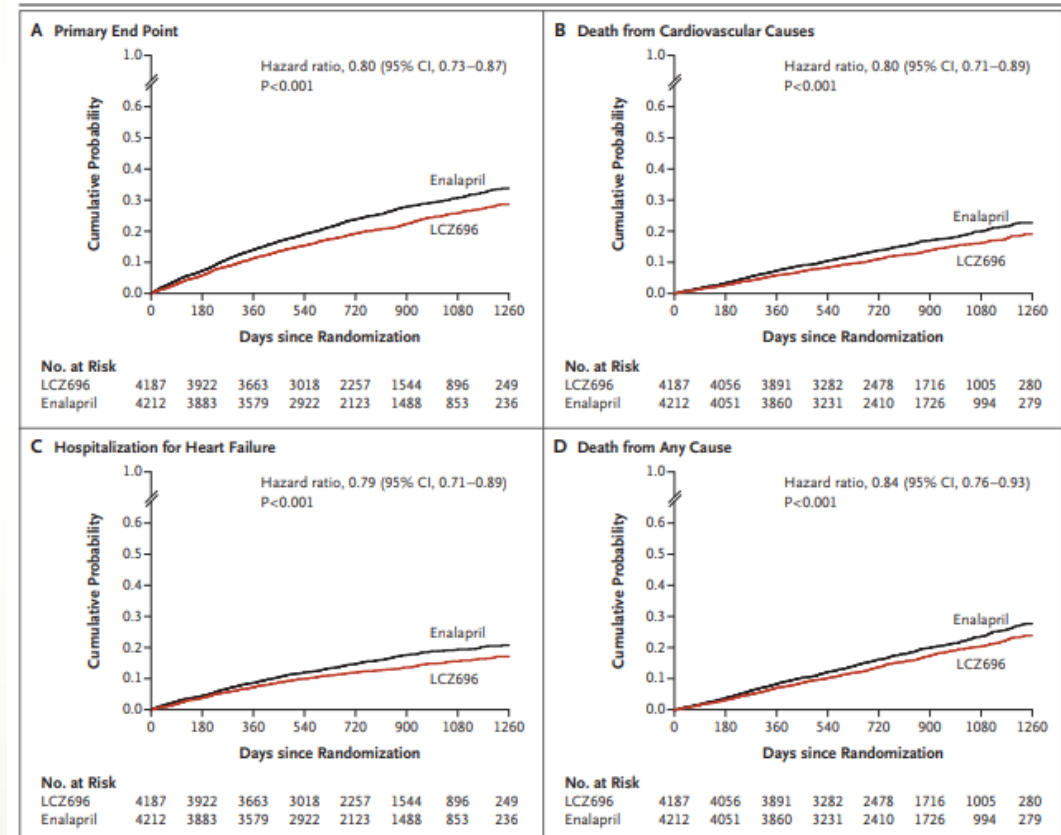


Figure 2. Kaplan–Meier Curves for Key Study Outcomes, According to Study Group.

Shown are estimates of the probability of the primary composite end point (death from cardiovascular causes or first hospitalization for heart failure) (Panel A), death from cardiovascular causes (Panel B), first hospitalization for heart failure (Panel C), and death from any cause (Panel D).



# Inhibiteurs du SGLT2

- ▶ Dapagliflozine = FORXIGA 10 mg en une prise par jour
- ▶ Empagliflozine = JARDIANCE 10mg
- ▶ Traitement à part entière de l'insuffisance cardiaque même chez le patient non diabétique
- ▶ Effets secondaires rares :
  - ▶ infection de la sphère uro-génitale, gangrene de Fournier : quasi exclusivement chez le patient diabétique
  - ▶ Acido-cétose euglycémique : chez le patient insulinopénique : suspendre le traitement en cas d'intervention chirurgicale lourde, d'affection médicale aiguë, de déshydratation
- ▶ Effets diurétique et natriurétique : diminuer éventuellement le furosémide à l'introduction
- ▶ Pas de risque d'hypoglycémie chez le non diabétique car l'action sur la glycosurie n'est valable que si la glycémie est  $> 0,8\text{g/L}$ ; chez le diabétique risque d'hypoglycémie lors de la co-prescription avec de l'insuline ou des sulfamides hypoglycémifiants
- ▶ Bonne tolérance



# Inhibiteurs du SGLT2

- ▶ inhibition du co-transporteur du sodium-glucose au niveau du tubule proximal du néphron,
- ▶ Développé initialement dans la prise en charge du diabète : bénéfice sur la prévention des hospitalisations pour IC chez le diabétique
- ▶ 3 molécules différentes : effet classe
- ▶ Secondairement étudié dans l'ICFcr vs placebo

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 21, 2019

VOL. 381 NO. 21

## Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

J.J.V. McMurray, S.D. Solomon, S.E. Inzucchi, L. Køber, M.N. Kosiborod, F.A. Martinez, P. Ponikowski, M.S. Sabatine, I.S. Anand, J. Bělohávek, M. Böhm, C.-E. Chiang, V.K. Chopra, R.A. de Boer, A.S. Desai, M. Diez, J. Drozd, A. Dukát, J. Ge, J.G. Howlett, T. Katova, M. Kitakaze, C.E.A. Ljungman, B. Merkely, J.C. Nicolau, E. O'Meara, M.C. Petrie, P.N. Vinh, M. Schou, S. Tereshchenko, S. Verma, C. Held, D.L. DeMets, K.F. Docherty, P.S. Jhund, O. Bengtsson, M. Sjöstrand, and A.-M. Langkilde, for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators\*

- 4744 patients inclus (42% de diabétiques)
- Dapagliflozine 10mg/j vs placebo
- Critère primaire : décès CV et aggravation de l'insuffisance cardiaque

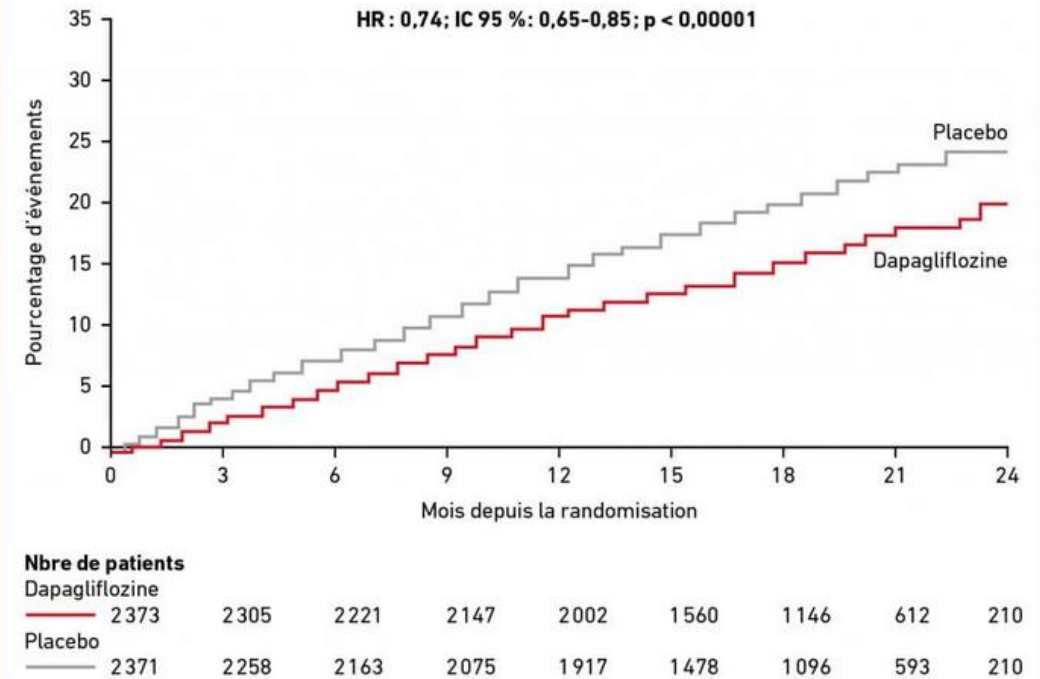


Fig. 1 : Étude DAPA-HF : résultats sur le critère principal (décès CV, hospitalisation ou consultation en urgence pour insuffisance cardiaque).

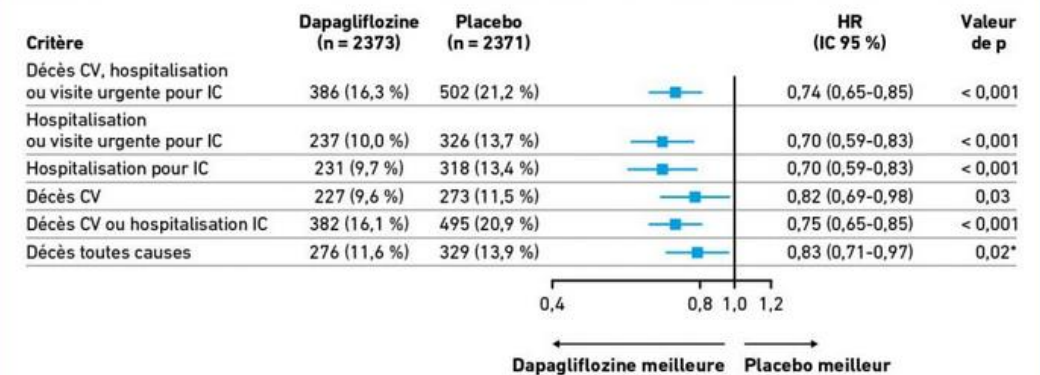


Fig. 2 : Étude DAPA HF : résultats sur les principaux critères évalués.



# Les diurétiques de l'anse

- ▶ Traitement symptomatique de la congestion
- ▶ En cas de décompensation cardiaque : doubler la dose
- ▶ La décompensation cardiaque est souvent associée à une dégradation de la fonction rénale et ne doit pas conduire à la diminution du diurétiques en cas de persistance des signes de rétention hydro-sodée
- ▶ Augmentation progressive des doses parfois inéluctable : parfois jusqu'à 1g de furosémide
- ▶ Quand l'augmentation du diurétique PO ne suffit pas, discuter hospitalisation pour cure IV



# Un cas particulier : l'amylose à transthyrétine

- Dépôt de fibrille amyloïde dans tous les tissus cardiaques : myocarde, valves, voies de conduction
- Hypertrophie puis dégradation secondaire de la FEVG
- Ne répond pas aux traitements classiques de l'IC
- Beta-bloquants CI (atteinte précoce des voies de conduction, insuffisance chronotrope délétère)
- IEC/ ARA 2 souvent arrêtés dans l'évolution du fait d'une hypotension s'aggravant progressivement
- Intérêt des diurétiques
- Traitement spécifique : TAFAMIDIS





# CONCLUSION

- ▶ 4 piliers du traitement de fond de l'insuffisance cardiaque
  - ▶ Beta-bloquant
  - ▶ IEC/ARA 2 ou ENTRESTO
  - ▶ Anti-aldostérone
  - ▶ Glifozine
- ▶ Introduction concomitante
- ▶ Education du patient à l'importance de ce traitement pour stabiliser la pathologie au long cours et importance de l'optimisation des doses