

Progrès thérapeutiques dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

**Pr M Galinier
Fédération de Cardiologie
CHU Rangueil, Toulouse**

Définition de l'insuffisance cardiaque – Recos ESC 2021

	IC à FE réduite	IC à FE modérément réduite	IC à FE préservée
Clinique	Présence de symptômes ± signes d'IC ^a		
FE	≤ 40 %	41 – 49 %	≥ 50 %
PN		^b	BNP en RS > 35 pg/mL en FA > 105 NT-proBNP en RS > 125 pg/mL en FA > 365
Echo		^b	Anomalies structurelles HVG, dilatation OG (> 34 mL/m ²) Anomalies fonctionnelles E/e' > 9 PAPS > 35 mmHg

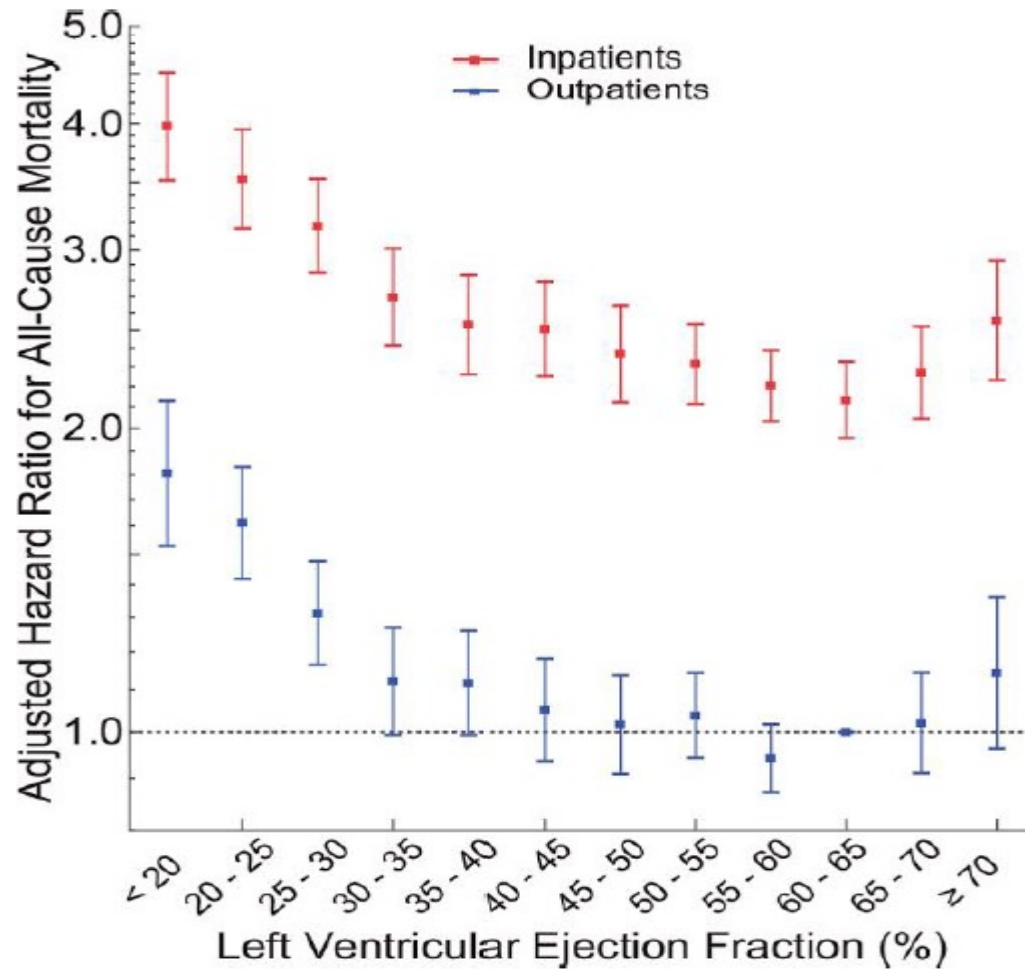
^a Les signes peuvent ne pas être présents aux stades précoces de l'IC et chez les patients traités de manière optimale

^b La présence d'anomalies structurales ou fonctionnelles renforce le diagnostic

IC à FE supra normale (FE $\geq 60\%$)

Courbe en U entre FE et mortalité

200000 pts référés pour échocardiographie, suivis 4 ans

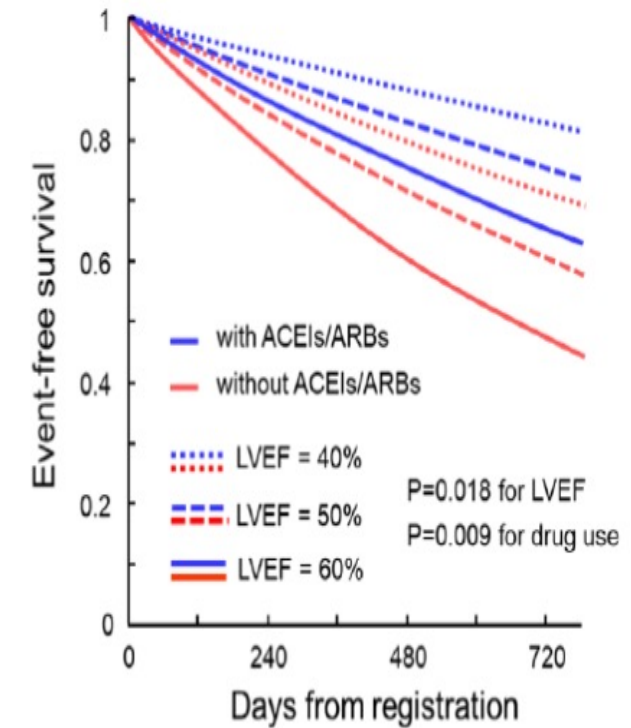
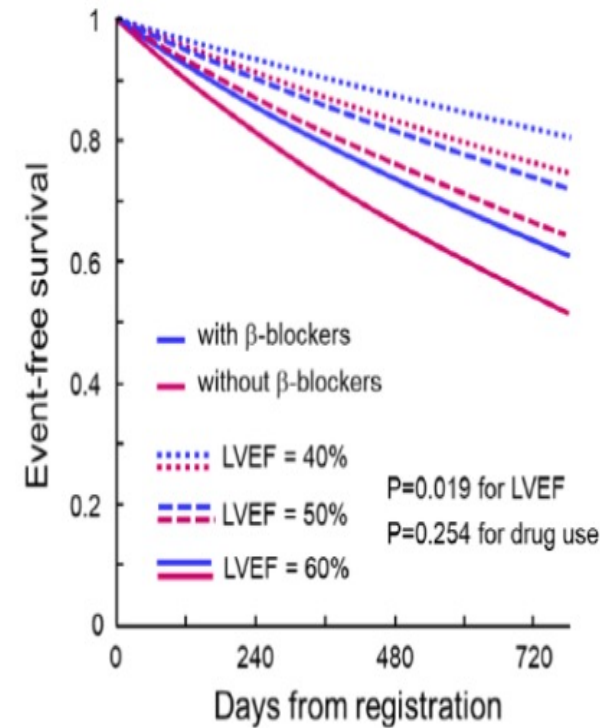


Mortalité plus élevée si FE $\geq 70\%$

Pronostic ICFE p, mr et FE

Registre prospectif de 255 pts admis pour ICA avec FE $\geq 40\%$, suivi moyen : 522j

Décès totaux et réhospitalisations pour IC en fonction FE



Facteurs pronostiques : FE $\geq 57,2\%$, FA, élévation E/e' indépendamment de traitement par IEC/ARA2 et β B

Essais thérapeutiques récents dans l'ICC : caractéristiques des patients et événements dans le groupe contrôle

	PARADIGM-HF Sacubitril /Valsartan	DAPA-HF Dapagliflozine	EMPEROR- Reduced Empagliflozine	VICTORIA Vériciguat	GALACTIC Omécantiv mécarbil	PARAGON-HF Sacubitril /Valsartan	EMPEROR- Preserved Empagliflozine	DELIVER Dapagliflozine
Comparateur	Enalapril	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Valsartan	Placebo	Pacebo
Age moyen (an)	63,8	66,2	66,8	67,3	65	72,7	71,9	71,5
Sexe féminin (%)	22	23,8	23,9	23,9	21,2	51,7	45	44,2
NYHA III-IV (%)	25	33	25	41	47	20	19	23,4
FEVG (médiane %)	29	31	27	29	27	57	54	54
NT-proBNP (mediane pg/mL)	1615	1428	1906	2821	2134	597 (RS) 1584 (FA)	970	704 (RS) 1387 (FA)
FA (%)	37	36,7	38,6	45	43	32,5	51	42,1
Critère I groupe contrôle Décès cxvx et hospitalisations pour IC (éven/100 pts – année)	13,2	15,6	15,8	37,8	26,3	14,6*	8,7	9,6
Mortalité cxvx (décès/100 pts - année)							3,8	3,8
Mortalité totale (décès/100 pts – année)							6,7	7,6

* Hospitalisations 1^{ère} ou récurrente

Pronostic de l'ICFep : importance des co-morbidités

Caractéristiques des patients

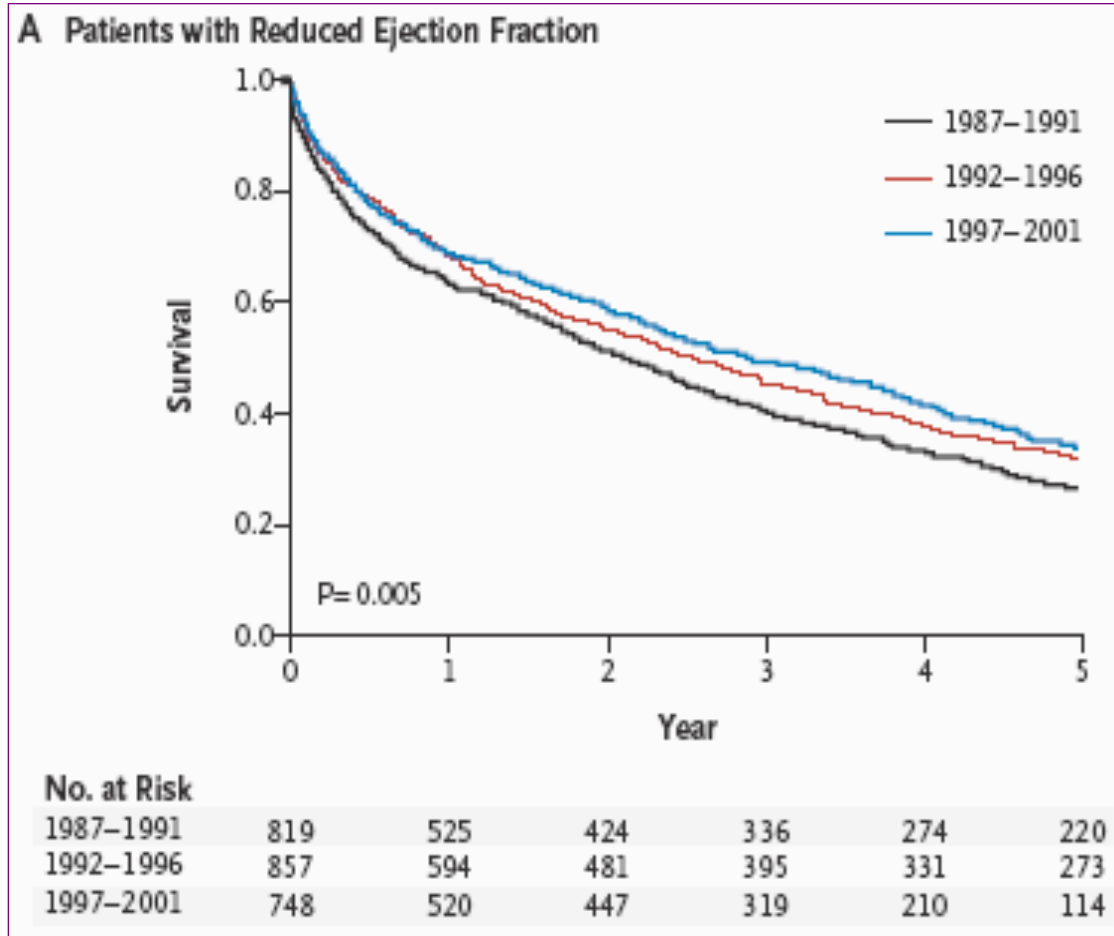
	PARAGON-HF	EMPEROR-Preserved	DELIVER-HF
Age	73 ans	72 ans	72 ans
Sexe féminin	52 %	45 %	44 %
HTA	96 %	90 %	89 %
Diabète	43 %	49 %	45 %
Obésité	49 %	36 %	
FA	32 %	51 %	42 %
Insuffisance rénale	47 %	50 %	49 %

Les comorbidités sont à l'origine de la majorité des décès au cours de l'ICFep en dehors des cardiomyopathies restrictives

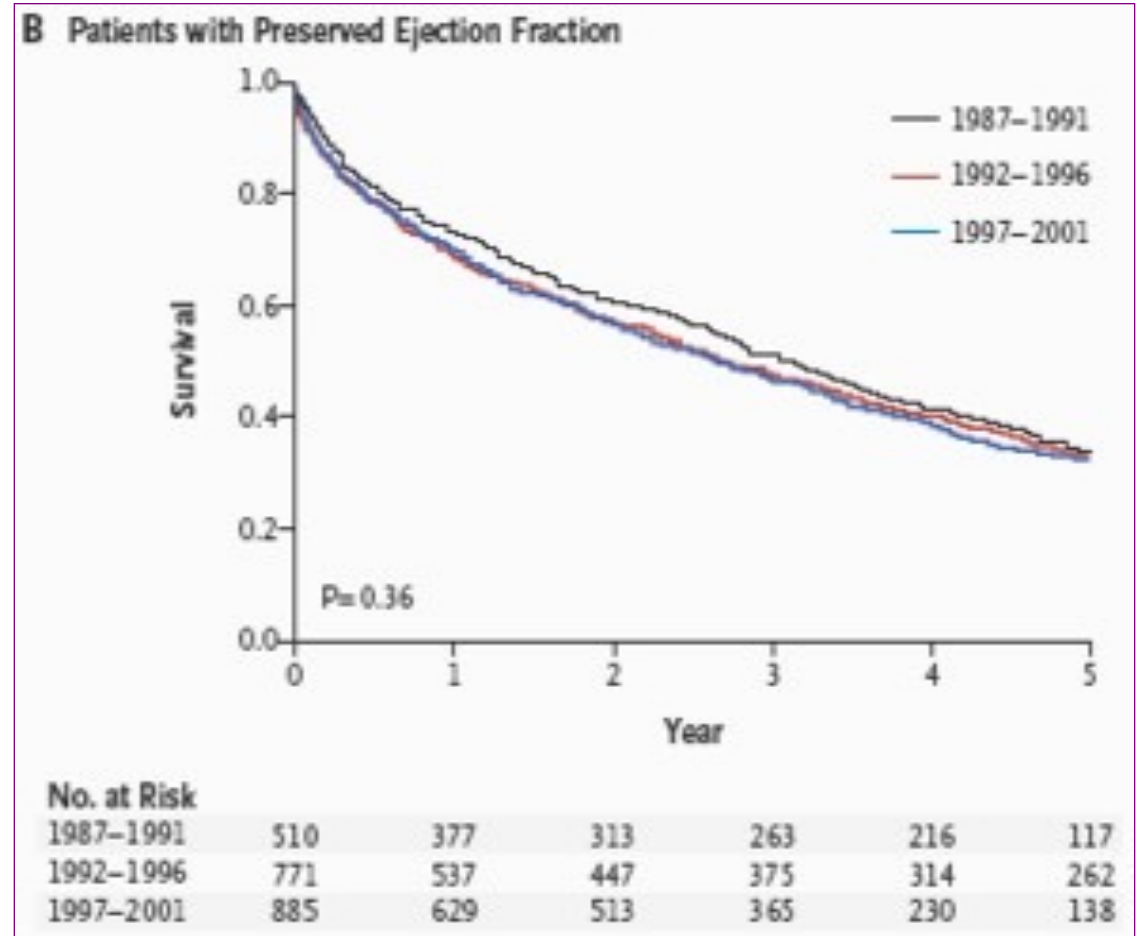
Evolution de la survie des patients insuffisants cardiaques

de 1987 à 2001

ICF_{er}

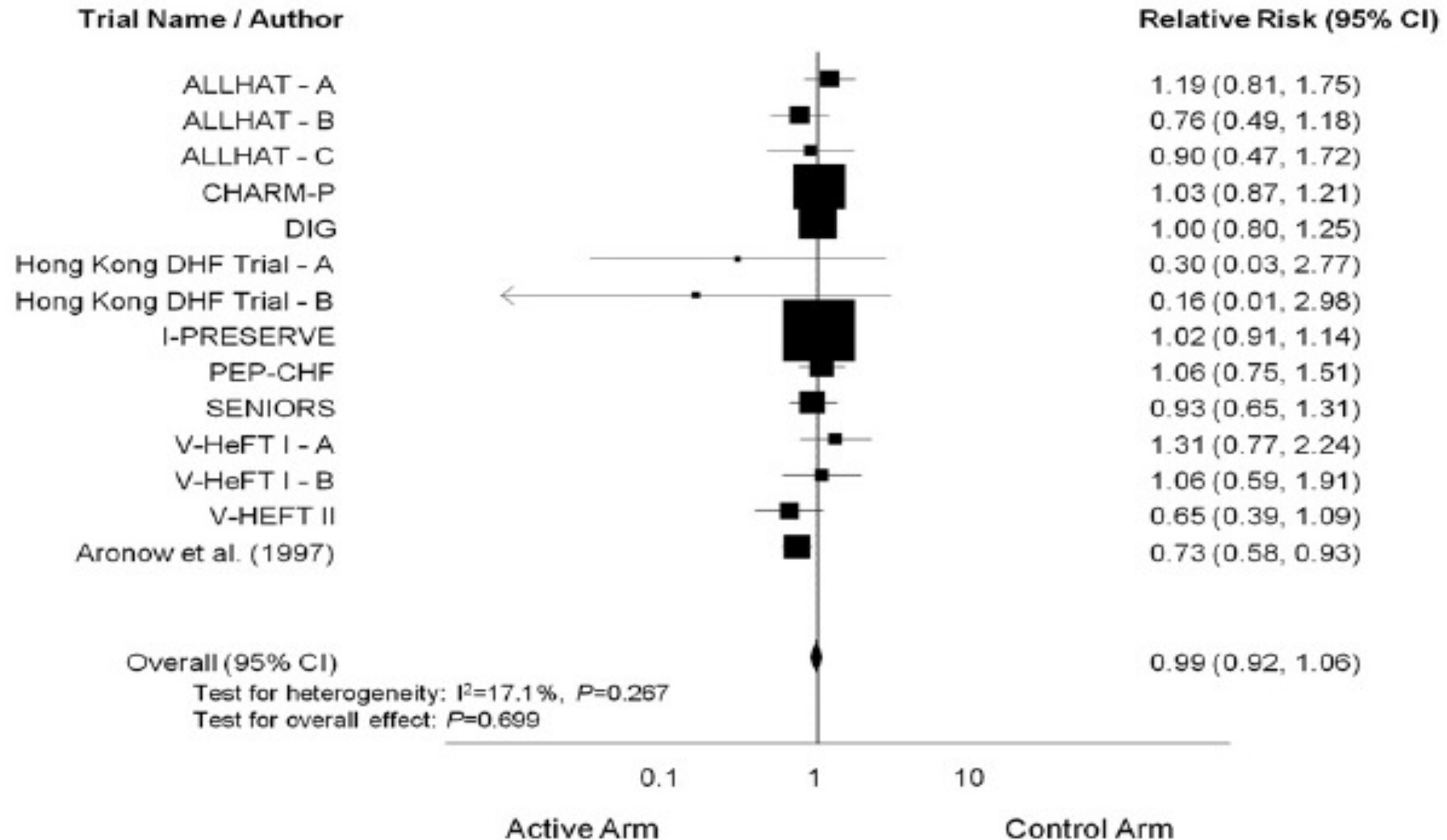


ICF_{Ep}



Traitement de l'ICFEp : effets sur la mortalité

Méta-analyse de 14 études anciennes



Traitement des insuffisances cardiaques à fraction d'éjection préservée – Recommandations ESC 2021

Recommandations	Classe	Niveau
Les étiologies et les comorbidités cardiovasculaires et non cardiovasculaires doivent être systématiquement recherchées et traitées par des interventions efficaces et sûres pour améliorer les symptômes, la qualité de vie et/ou le pronostic	I	C
Les diurétiques doivent être utilisés chez les patients congestifs pour améliorer les symptômes et les signes	I	C

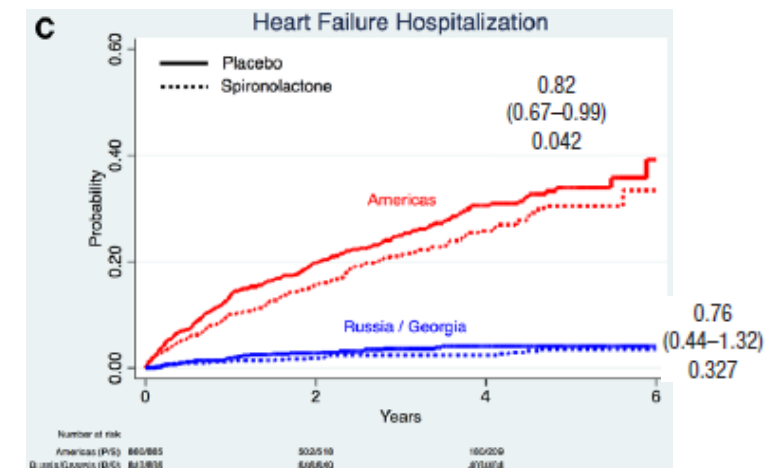
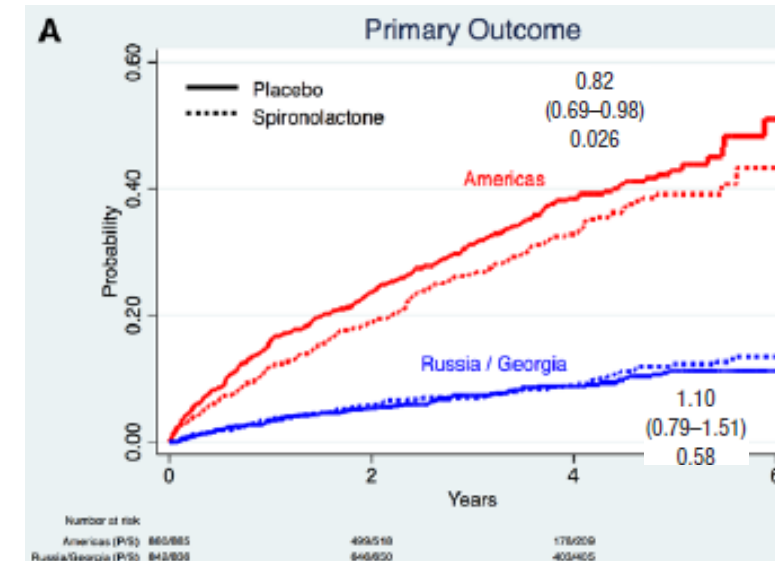
Essais thérapeutiques dans l'ICFep

Essai	Traitement	Critères principaux	Critères de jugement	Résultat
PEP-CHF 1 000 patients	Périndopril vs Placebo	Age > 70 ans FE > 40 % et hospitalisation dans les 3 derniers mois pour IC Critères cliniques d'IC (3/9 proposés) Critères échographiques (2/4 proposés)	Mortalité ou hospitalisation pour IC	NS
CHARM-PRESERVED 3 023 patients	Candésartan vs Placebo	FE > 40 % Hospitalisation pour cause cardiologique Non traités par IEC	Mortalité CV ou hospitalisation pour IC	- 11 % NS
I-PRESERVE 4 100 patients	Irbésartan vs Placebo	Age ≥ 60 ans Symptômes cliniques d'IC FEVG ≥ 45 %	Mortalité ou hospitalisation pour pathologie cardiaque	NS
TOPCAT 4 500 patients	Spironolactone vs Placebo	ICFep FEVG ≥ 45 %	Mortalité ou hospitalisation pour IC	- 11 % NS
PARAGON-HF 4 796 patients	Sacubitril/Valsartan vs Valsartan	ICFep et mr FEVG ≥ 45 %	Mortalité CV ou hospitalisation pour IC	- 13 % NS
EMPEROR-Preserved 5 988 patients	Empagliflozine vs Placebo	ICFep et mr FEVG > 40 %	Mortalité CV ou 1 ^{ère} hospitalisation pour IC	- 21 % S
DELIVER 6263 patients	Dapagliflozine vs Placebo	ICFep et mr FEVG > 40 %	Mortalité CV ou 1 ^{er} épisode d'aggravation de l'IC	- 18 % S

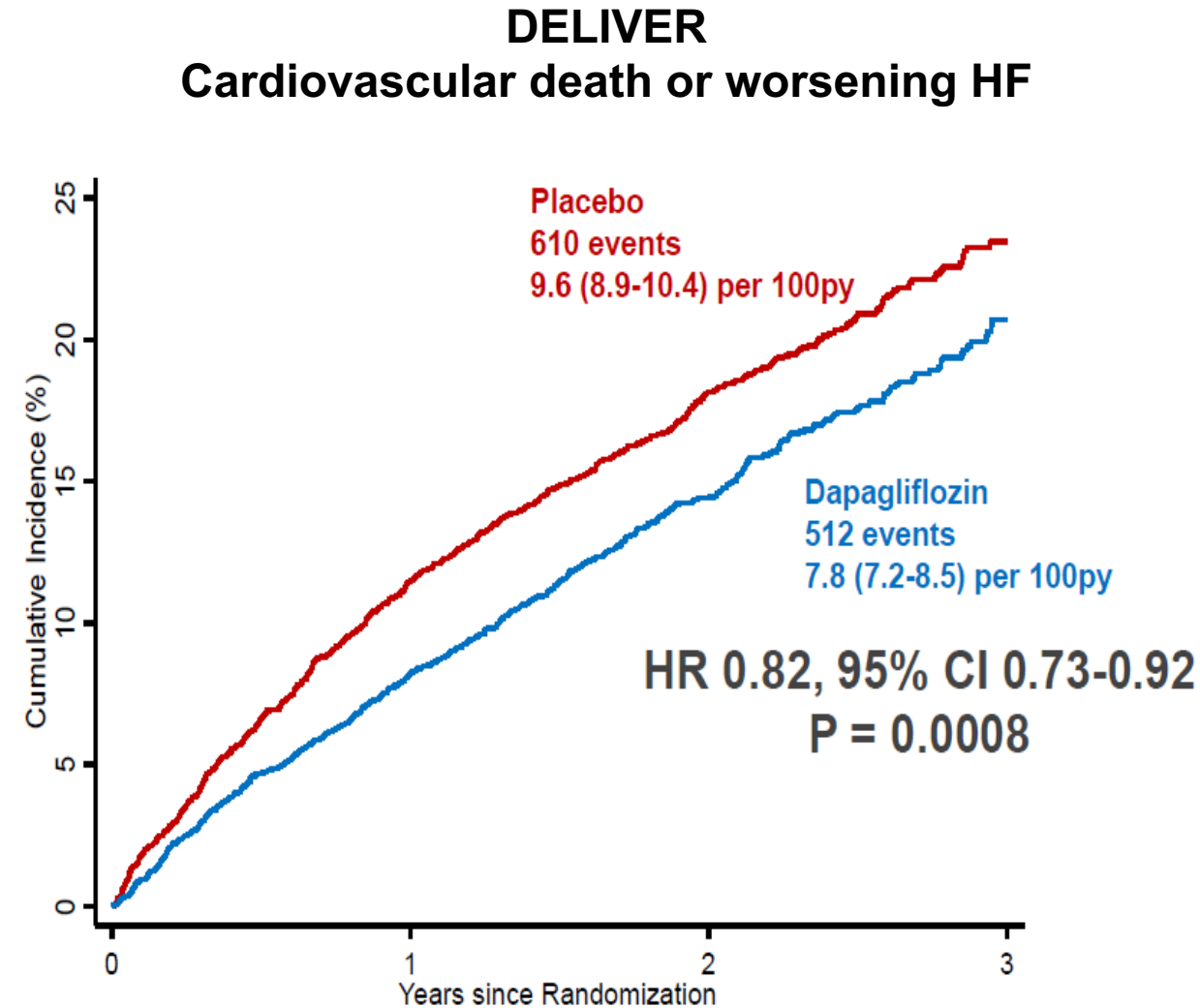
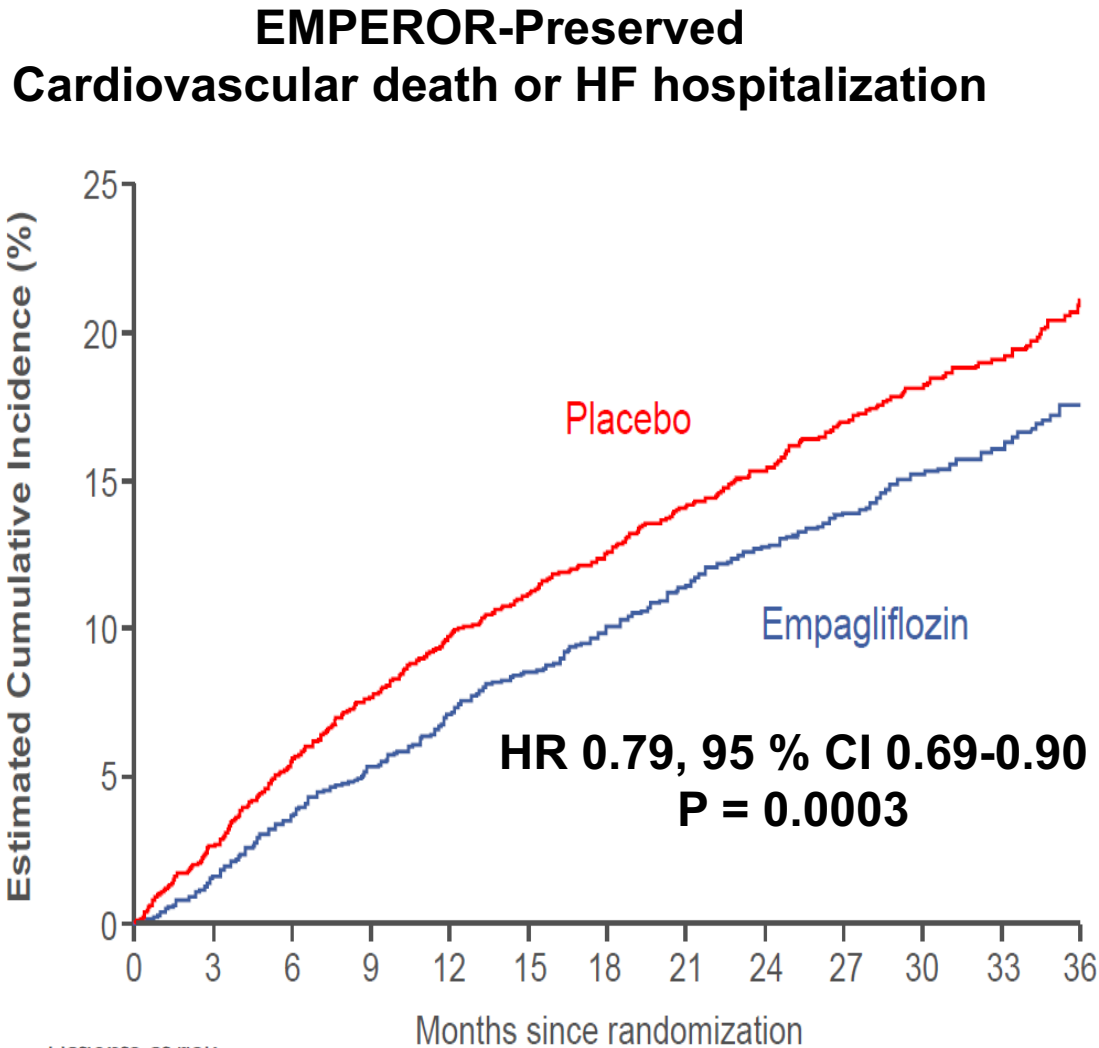
Effets des ARM dans l'ICFep

Résultats en fonction du lieu d'inclusion des patients

	Americas (n=1767)	Russia/Georgia (n=1678)	P Value
Age, y	72 (64, 79)	66 (59, 71)	<0.001
Age ≥75 y, n (%)	720 (41)	228 (14)	<0.001
Female, n (%)	882 (50)	893 (53)	0.05
White race, n (%)	1384 (78)	1678 (100)	<0.001
Ejection fraction, %	58 (53, 64)	55 (50, 60)	<0.001
NYHA class, n (%)			
1	99 (6)	10 (1)	
2	1043 (59)	1151 (69)	
3	610 (35)	511 (30)	0.006†
4	10 (1)	5 (<1)	
Stratum, n (%)			
Hospitalization	976 (55)	1488 (89)	<0.001
BNP	791 (45)	190 (11)	
Atrial fibrillation, n (%)	743 (42)	471 (28)	<0.001
Diabetes mellitus, n (%)	788 (45)	330 (20)	<0.001
Insulin-treated	379 (21)	48 (3)	<0.001
Chronic kidney disease, n (%)	855 (48)	477 (28)	<0.001
BNP, pg/mL‡	234 (145, 391) (n=430)	376 (175, 702) (n=38)	0.016
NT-proBNP, pg/mL‡	900 (557, 1920) (n=257)	1045 (585, 1885) (n=143)	0.24
Medications, n (%)			
Diuretic	1573 (89)	1244 (74)	<0.001



Inhibiteurs SGLT2 dans l'insuffisance cardiaque à FE préservée : 2 essais positifs

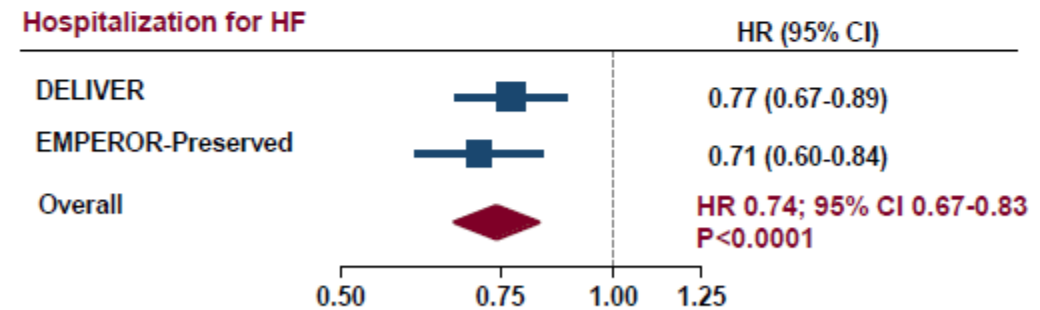
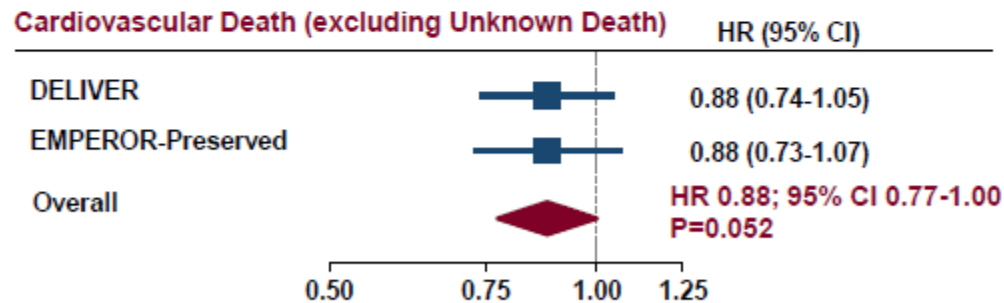
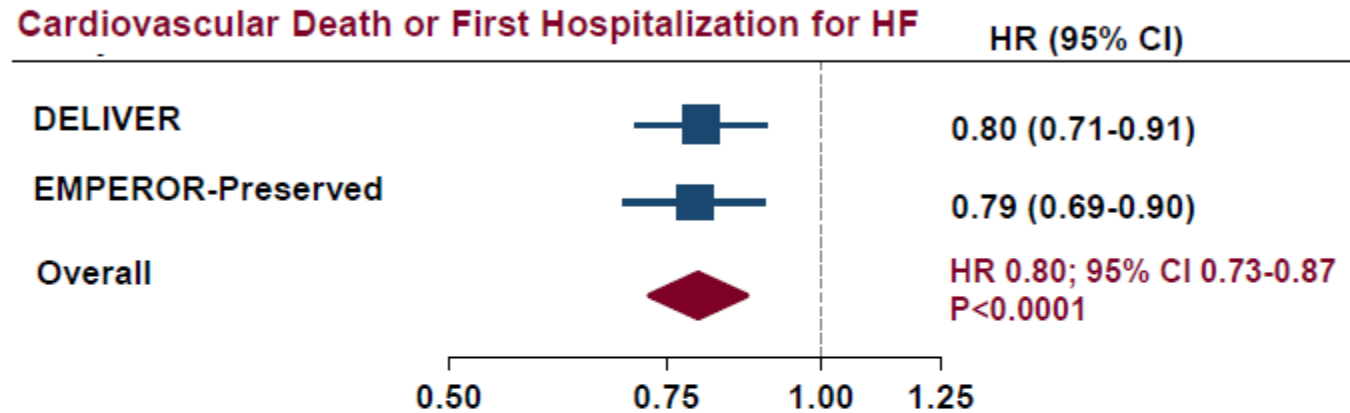


Méta-analyse des essais EMPEROR-Preserved et DELIVER

Baseline Characteristics & Background Medical Therapy

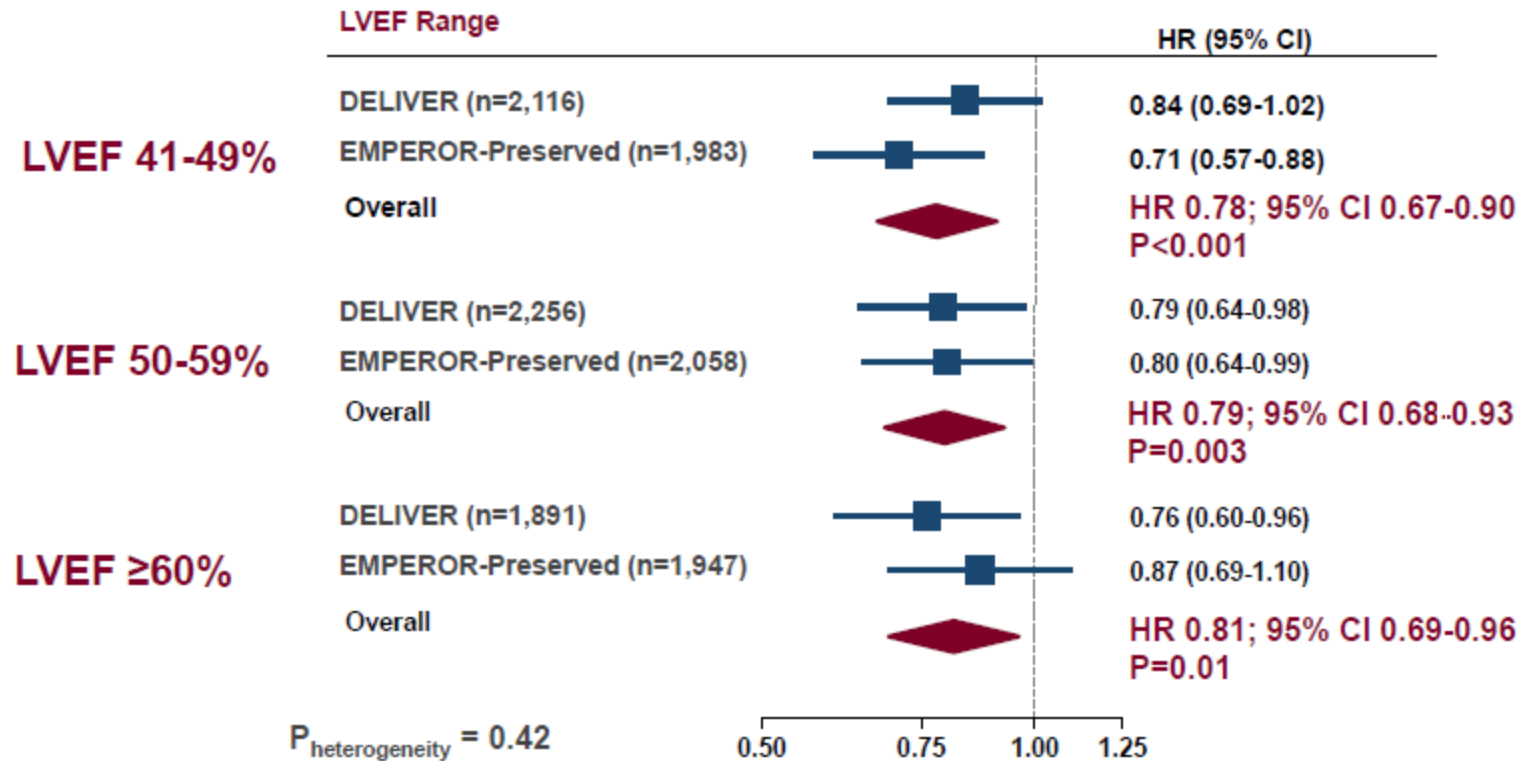
	DELIVER (N=6,263)	EMPEROR-Preserved (N=5,988)
Enrollment Period	2018-2021	2017-2020
Sites	350 sites in 20 countries	622 sites in 23 countries
Median Follow-up (years)	2.3	2.2
Complete Follow-up (%)	99%	97%
Age (years)	72 ± 10	72 ± 9
Women	44%	45%
Systolic BP (mmHg)	128 ± 15	132 ± 16
BMI, kg/m ²	30 ± 6	30 ± 6
LVEF (%)	54 ± 9	54 ± 9
NYHA Class 2	75%	82%
NYHA Class 3 or 4	25%	18%
History of Atrial Fibrillation or Flutter	57%	51%
Diabetes Mellitus	45%	49%
Hospitalization for HF within Last 12mo	26%	23%
Loop Diuretics	77%	68%
ACEi/ARB/ARNI	77%	81%
β-blockers	83%	86%
MRA	43%	37%

DELIVER and EMPEROR-Preserved Meta-Analysis: ↓ 20% (13-27%) Relative Risk Reduction of Primary Endpoint with Consistent Reductions in Both Components

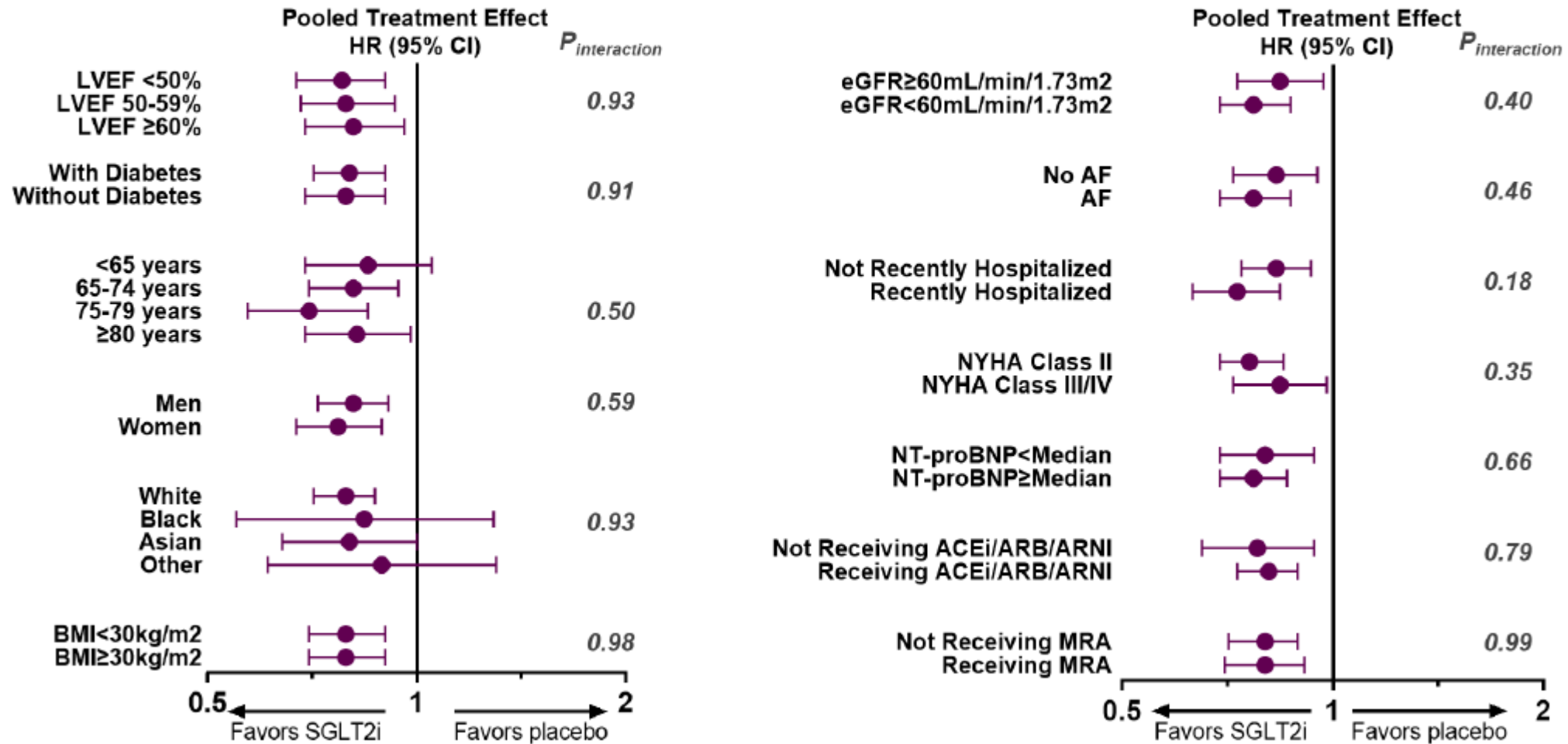


$P_{\text{heterogeneity}} > 0.40$ for all endpoints

DELIVER and EMPEROR-Preserved Meta-Analysis: Consistent Reductions in Primary Endpoint across LVEF Range, including among LVEF $\geq 60\%$

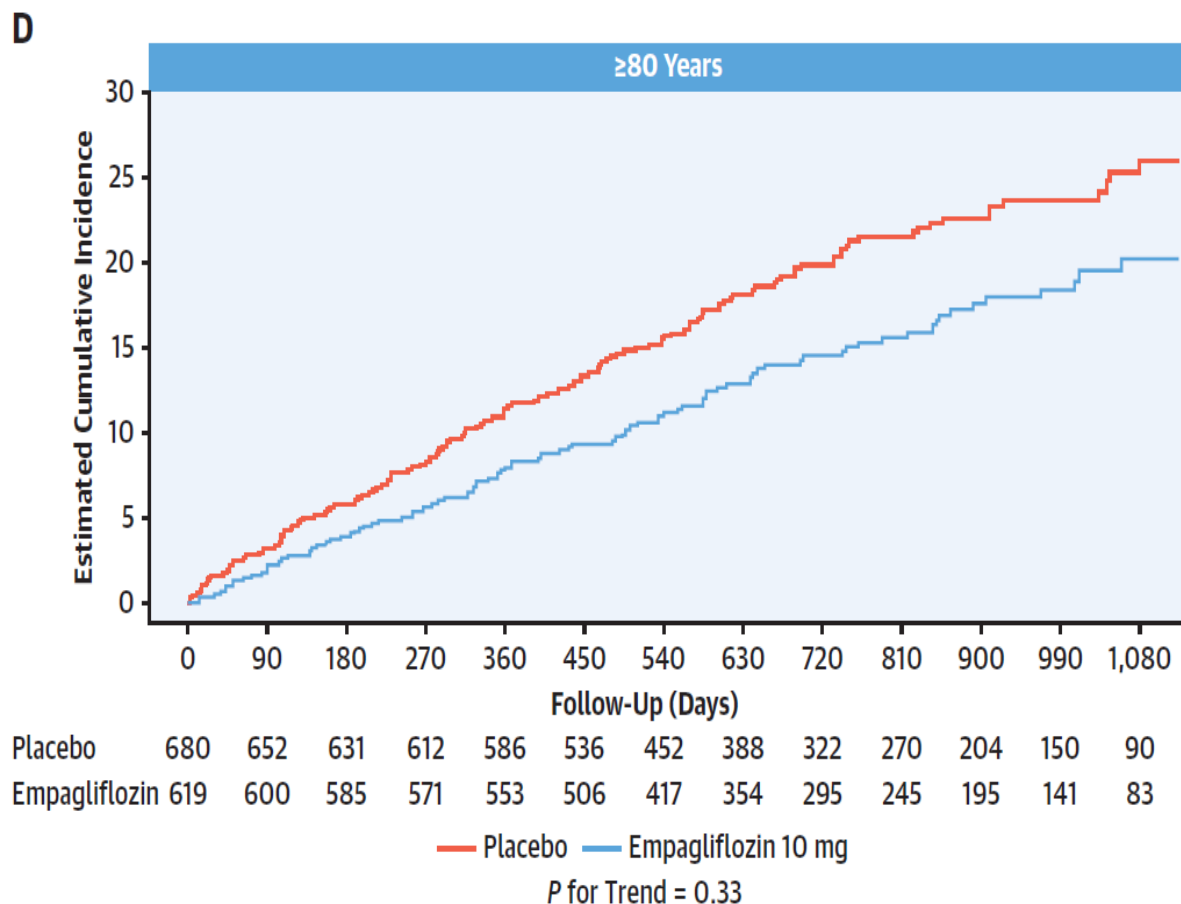


DELIVER and EMPEROR-Preserved Meta-Analysis: No Significant Heterogeneity in Primary Endpoint across 13 Subgroups

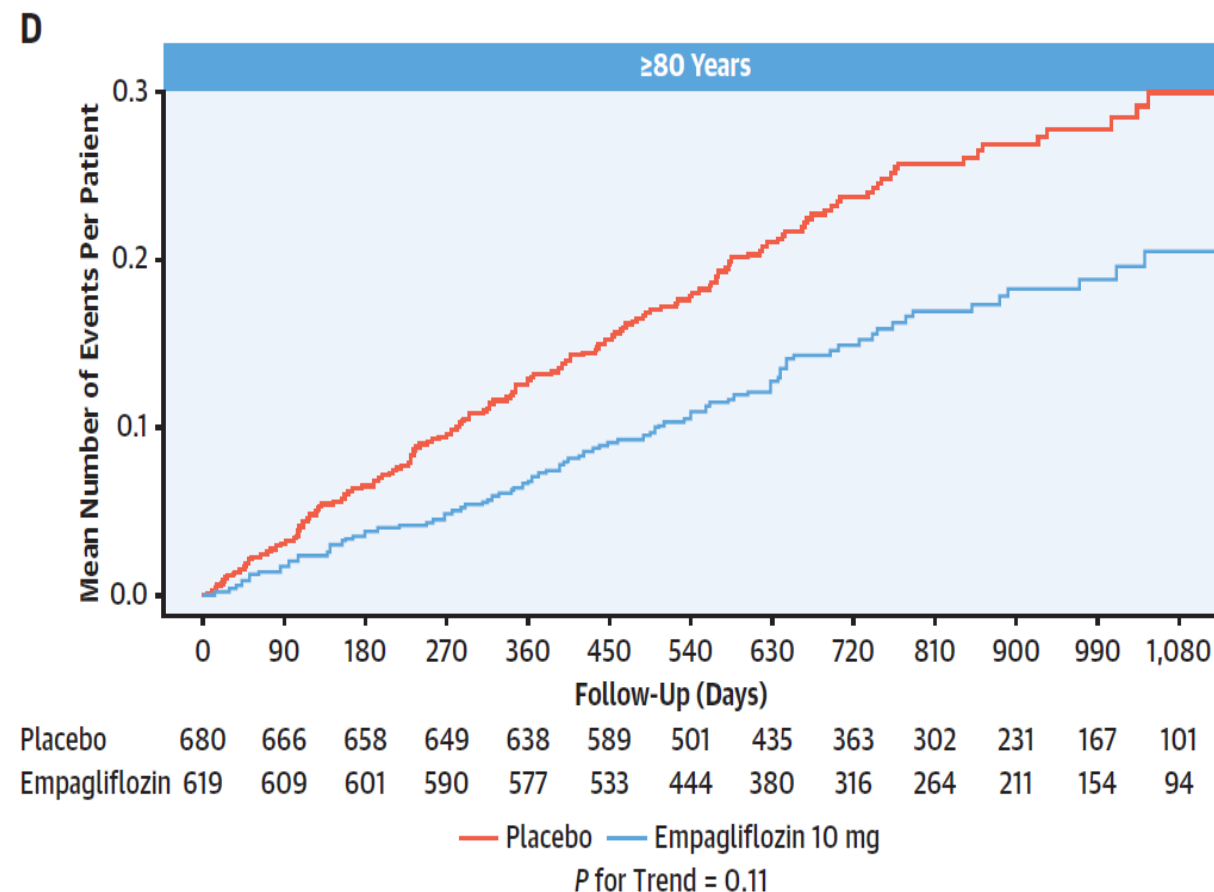


Efficacité de l'empagliflozine dans l'ICFEp chez les sujets âgés ≥ 80 ans Analyse pré-spécifiée de l'étude EMPEROR-Preserved

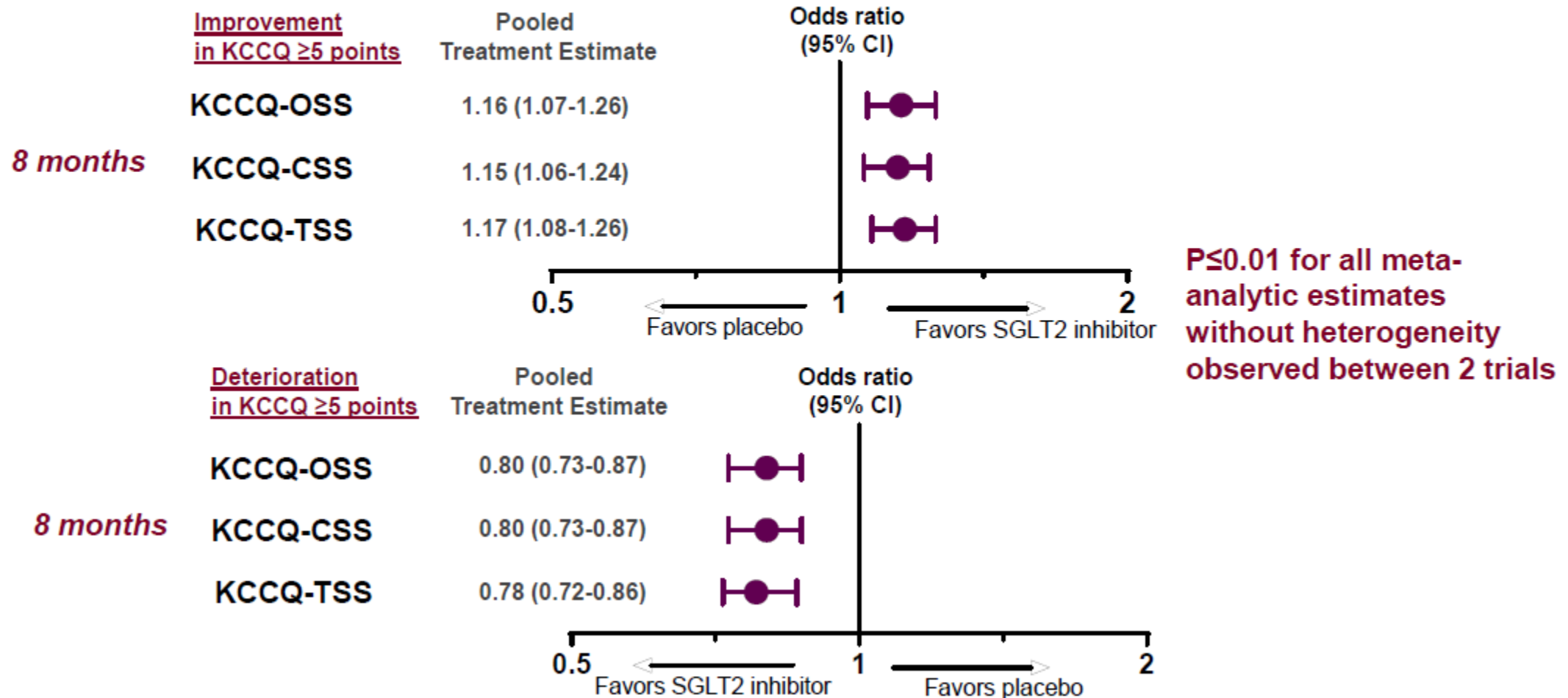
Première hospitalisation pour insuffisance cardiaque
et décès cardiovasculaires



Hospitalisations pour insuffisance cardiaque
(1er et récurrentes)

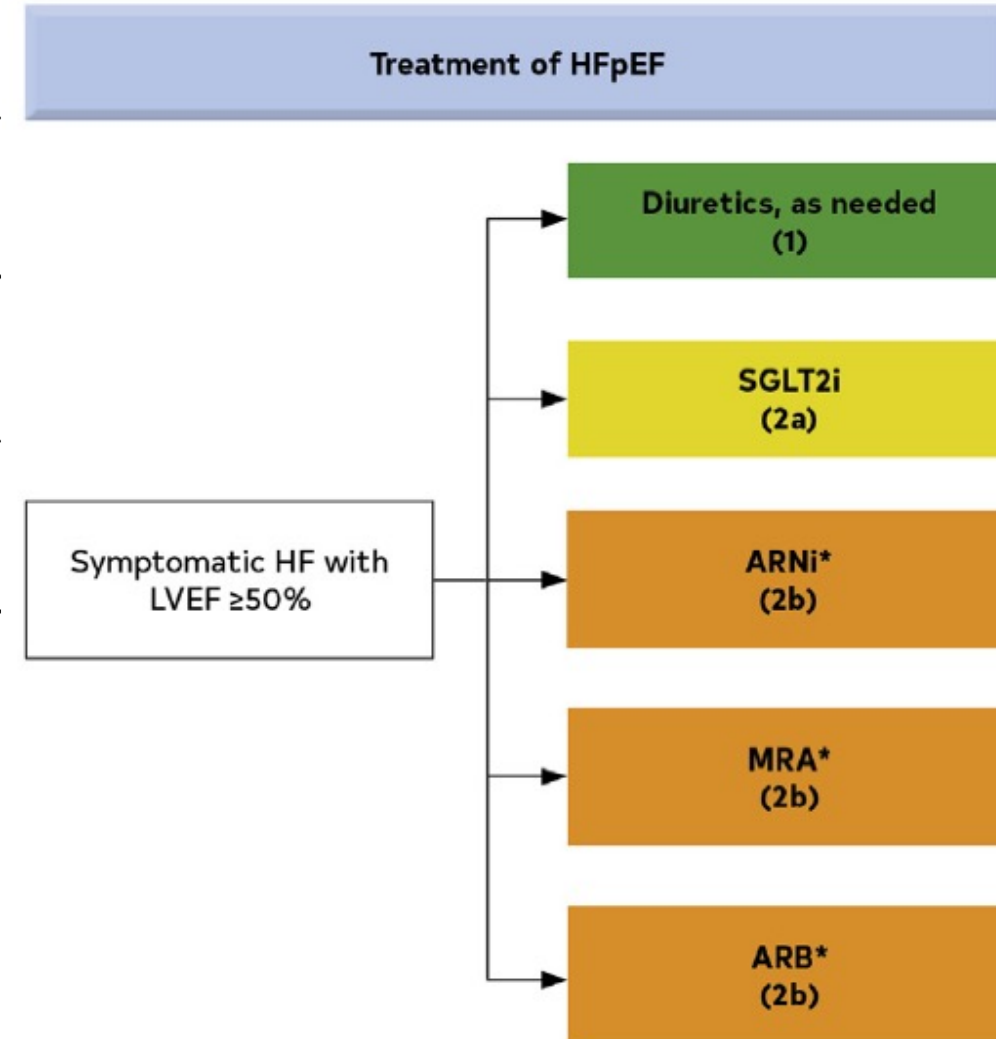


DELIVER and EMPEROR-Preserved Meta-Analysis: Greater Clinically Meaningful Improvement and Lesser Deterioration in Multiple Domains of Health Status with SGLT2i



Traitement pharmacologique de l'ICFEP (FE ≥ 50 %) – AHA/ACC/HFSA 2022

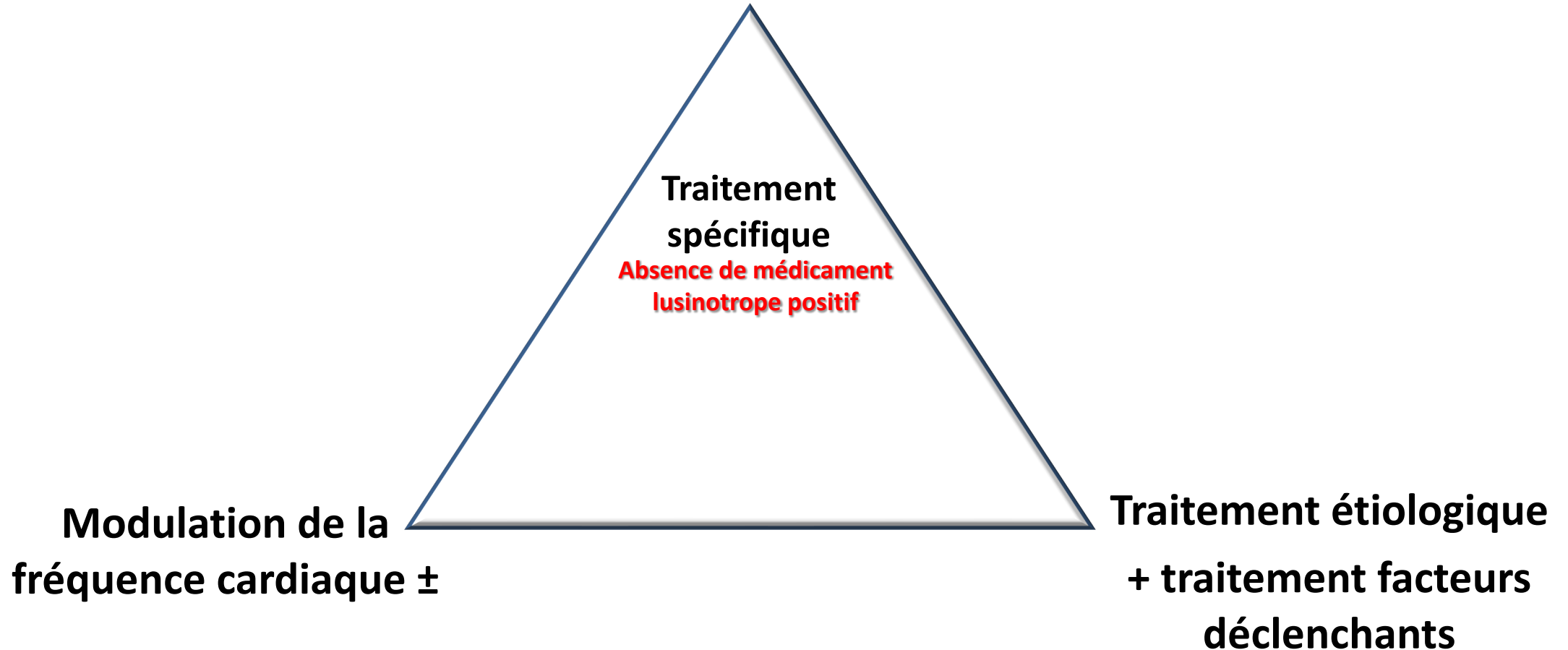
COR	LOE	RECOMMENDATIONS
2a	B-R	1. In patients with HFpEF, SGLT2i can be beneficial in decreasing HF hospitalizations and cardiovascular mortality (33).
2b	B-R	2. In selected patients with HFpEF, MRAs may be considered to decrease hospitalizations, particularly among patients with LVEF on the lower end of this spectrum (38,42,43).
2b	B-R	3. In selected patients with HFpEF, ARNi may be considered to decrease hospitalizations, particularly among patients with LVEF on the lower end of this spectrum (35,40).



Traitement de l'ICFEp : que pouvons-nous faire et ne pas faire ?

Traitement symptomatique : contrôler la pré-charge

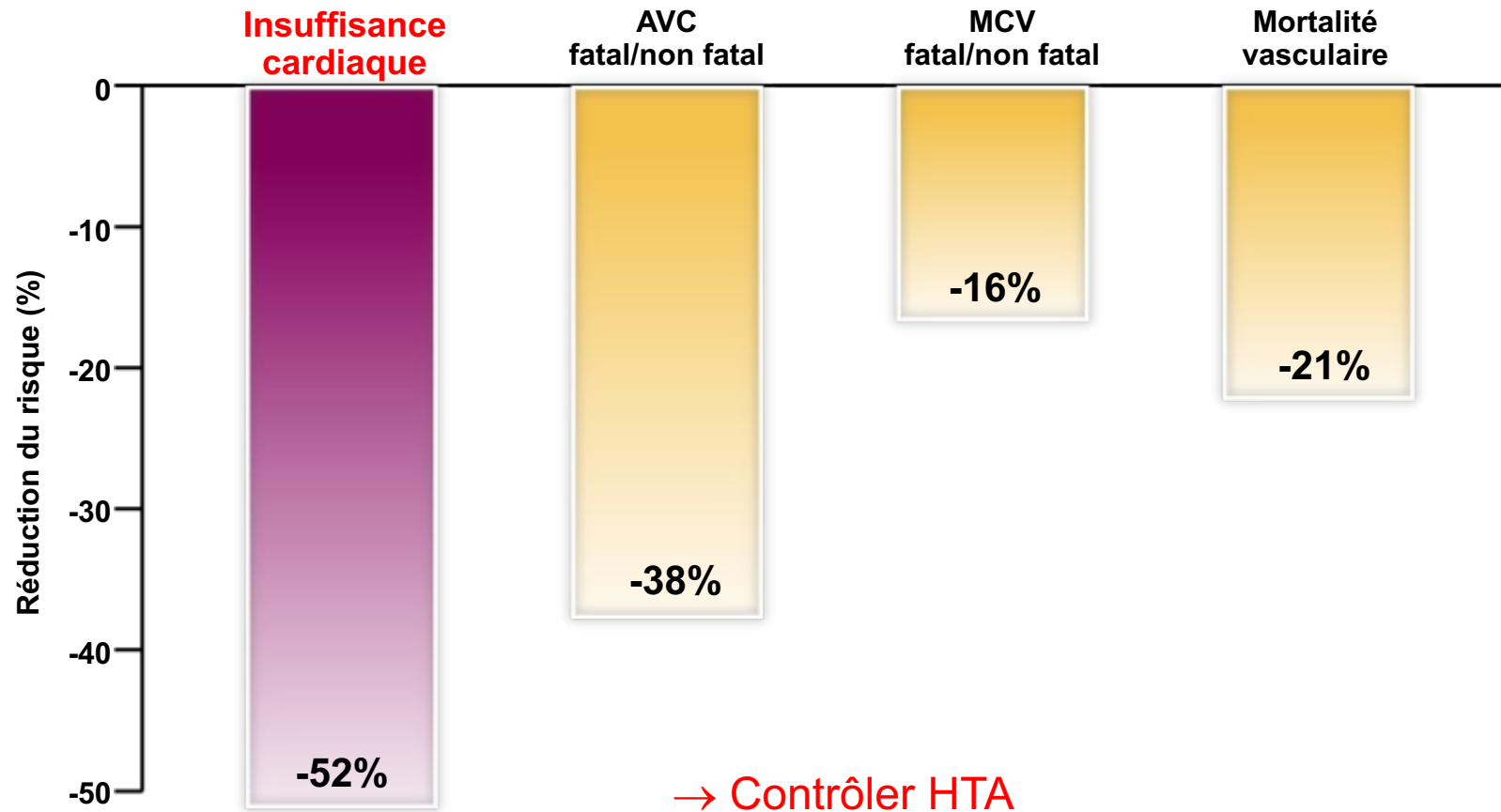
iSGLT2 + diurétiques de l'anse + spironolactone



Traitement étiologique de l'ICFEp : cardiopathie hypertensive

Contrôle de la post-charge VG

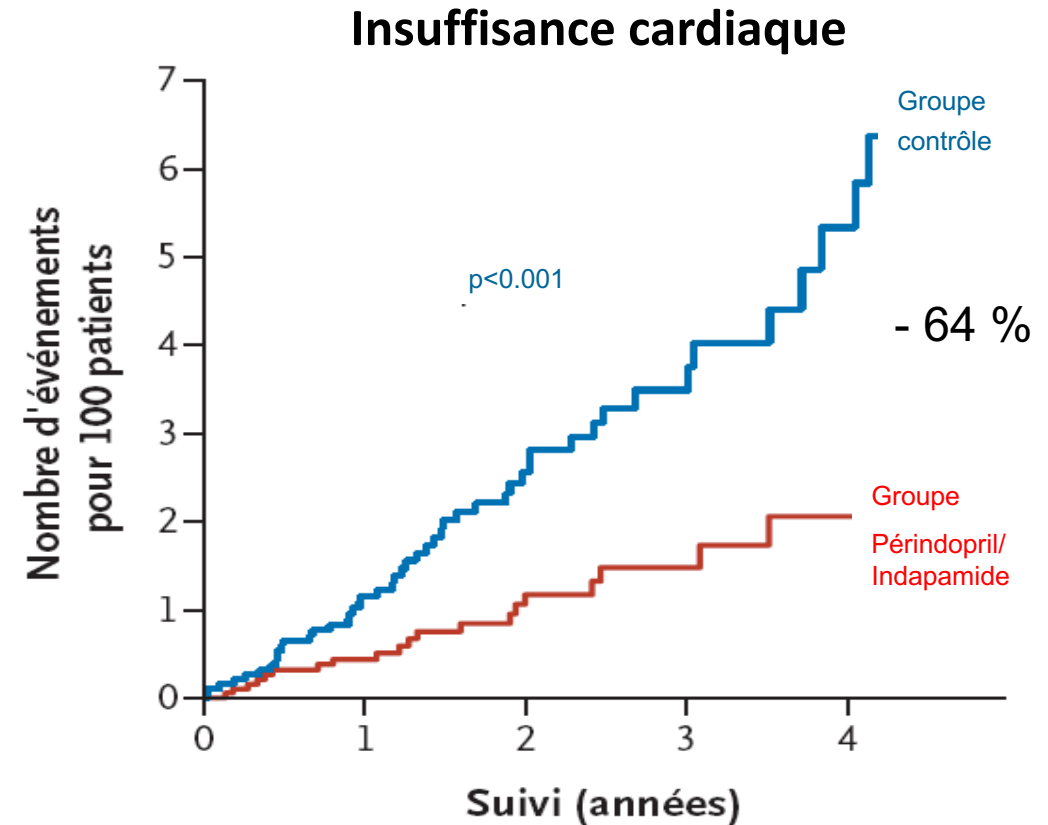
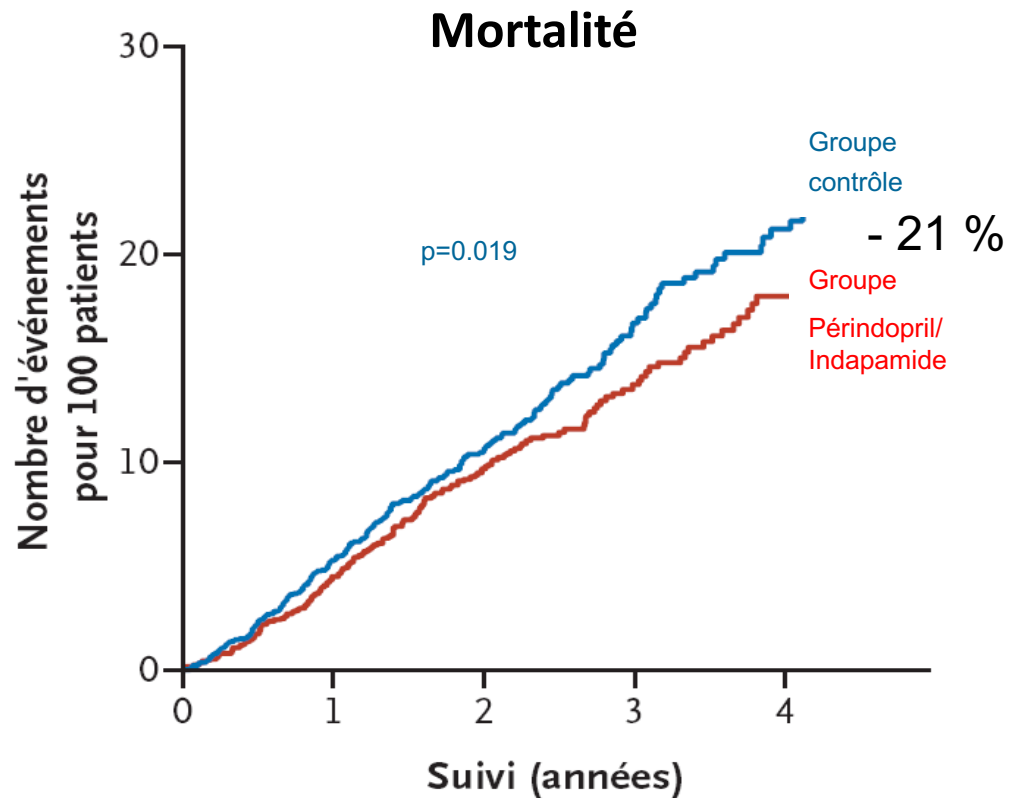
Bénéfices du traitement de l'hypertension sur la prévention des complications cardiovasculaires de l'HTA : **Méta-analyse**



Traitement étiologique de l'ICFEP : cardiopathie hypertensive

Contrôle de la post-charge VG

Effets de l'association périndopril-indapamide sur la prévention d'insuffisance cardiaque chez le sujet âgé : **étude HYVET**



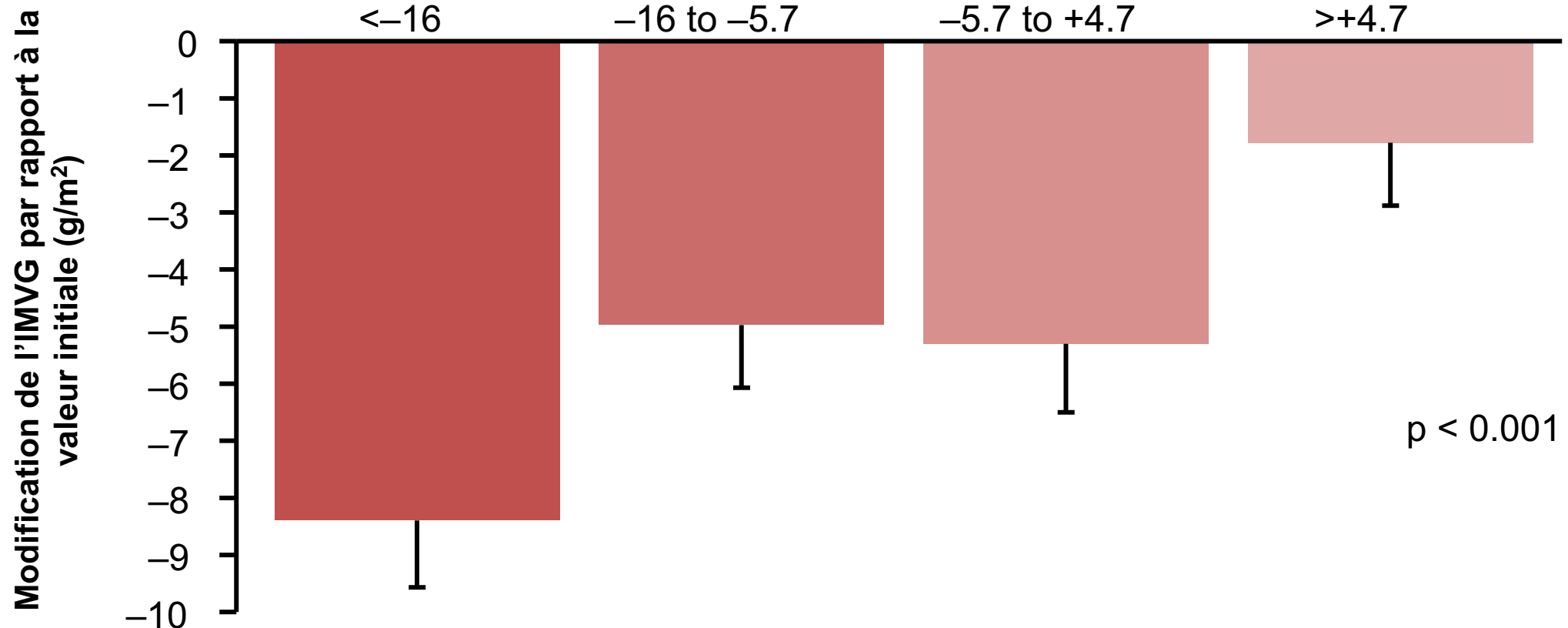
→ Contrôler HTA chez sujets âgés (PAS < 150 mmHg)

Traitement étiologique de l'ICFEp : cardiopathie hypertensive

Contrôle de la post-charge VG

Relation entre diminution de la PAS et régression de l'IMVG : **Etude ALLAY**

Modification de la PAS par rapport à la valeur initiale par quartile (mmHg)

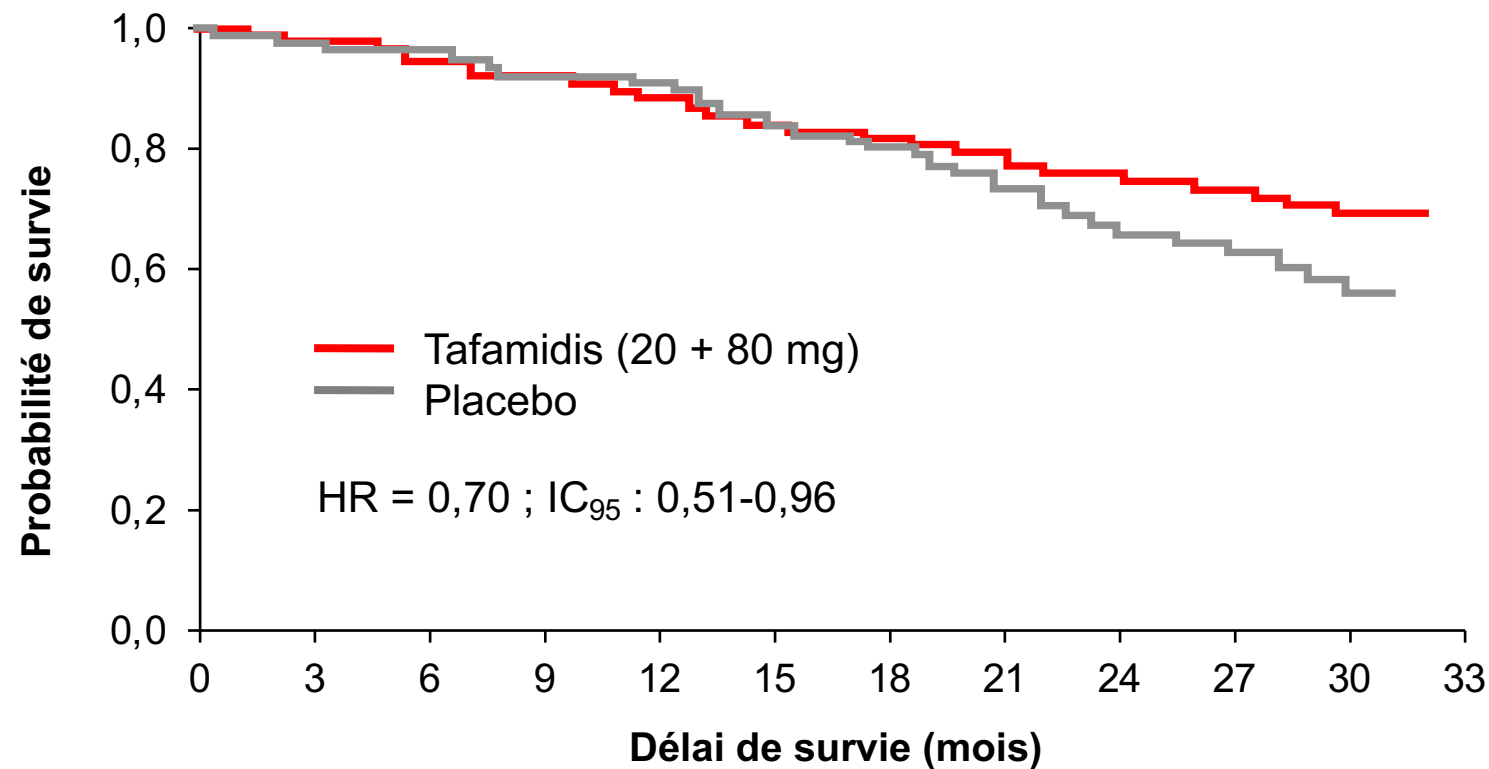


→ Contrôler HTA pour faire régresser HVG

Traitement étiologique de l'ICFEP : cardiomyopathie amyloïde

ATTR-ACT : réduction de la mortalité par le tafamidis

Le tafamidis, qui stabilise la transthyrétine l'empêchant de s'agréger en fibrilles amyloïdes, améliore la survie dans l'amylose cardiaque à transthyrétine sénile ou héréditaire



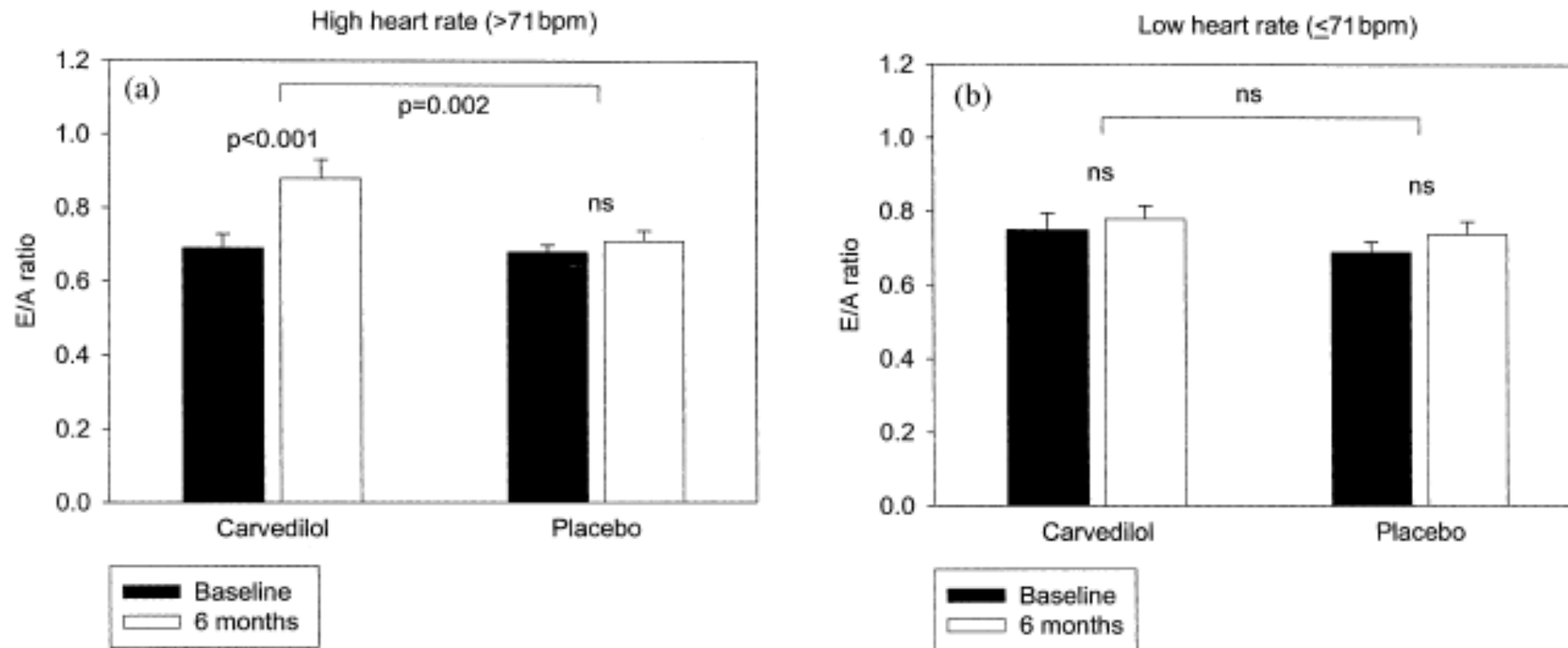
+ Eviter β B, vasodilatateurs (IEC/ARA2), digoxine, discuter stimulation cardiaque

Traitement de l'ICFEP : modulation de la fréquence cardiaque

Effets du carvedilol sur la fonction diastolique dans l'ICFEP en fonction de la fréquence cardiaque de base : **étude SWEDIC**

n = 113 pts, étude échocardiographique avant et après 6 mois de traitement

Doppler transmitral : rapport E/A



→ **Recours aux bêtabloquants si FC élevée mais ne pas utiliser si cardiomyopathie amyloïde !**

Traitement de l'ICFEp : modulation de la fréquence cardiaque

Ivabradine, inhibiteur du canal If : étude EDIFY

Critères primaires : rapport E/e', test de marche, NT-proBNP

	Baseline		Change (last post-baseline value from baseline)		Between-group estimate ^a
	Median	Q1–Q3	Median	Q1–Q3	
E/e'					
Ivabradine (n = 84)	12.6	9.7–16.2	0.970	–0.8 to 2.9	1.4 (0.3–2.5) P = 0.135
Placebo (n = 83)	12.9	10.1–16.0	–0.590	–2.2 to 1.4	
6MWT, m					
Ivabradine (n = 84)	323.0	243.5–375.0	0.0	–28.5 to 35.0	–3.8 (–19.1 to 11.6) P = 0.882
Placebo (n = 84)	321.0	256.5–368.0	11.0	–15.5 to 40.0	
NT-proBNP, pg/mL					
Ivabradine (n = 83)	385.0	263.0–738.0	19.0	–98.0 to 199.0	
Placebo (n = 82)	343.0	238.0–631.0	16.5	–134.0 to 126.0	

→ Ne pas utiliser ivabradine

Shunt inter-atrial : études REDUCE LAP

Etudes randomisées, contrôlées avec sham

Pts avec ICFEp ou mr ($FE \geq 40\%$)

PCP effort ≥ 25 mm et ≥ 5 mm POD, RVP $< 3,5$ UW

Etude REDUCE LAP-HF 1

44 pts, suivi : 1 mois/1 an

Critère primaire : diminution PCP effort : S (1 mois)

Critère secondaire : aucune amélioration classe NYHA, capacité d'effort (1 an)

Etude REDUCE LAP-HF 2

626 pts, suivi : 24 mois

Critère primaire : décès cxvx, AVC, événements liés à IC : NS

Critère secondaire : aucune amélioration classe NYHA

Conclusion

Le shunt inter-atrial ne modifie pas l'évolution de l'ICFEp ou mr cependant dans analyse post-hoc les patients avec RVP $< 1,74$ UW au pic de l'effort sont améliorés et ceux avec RVP $\geq 1,74$ UW sont aggravés

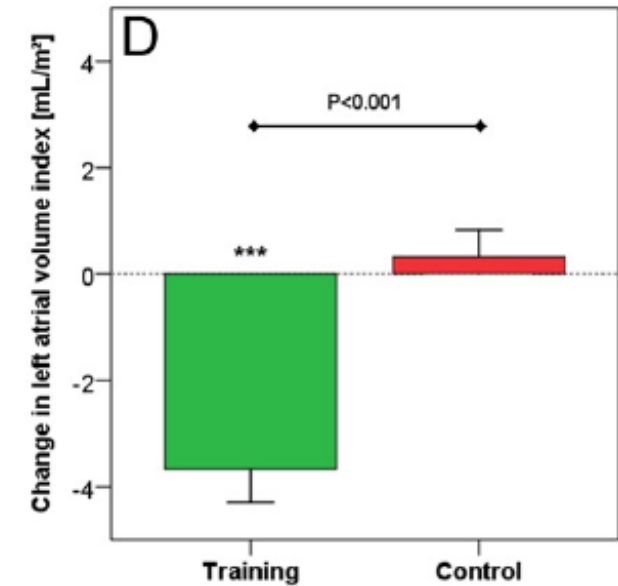
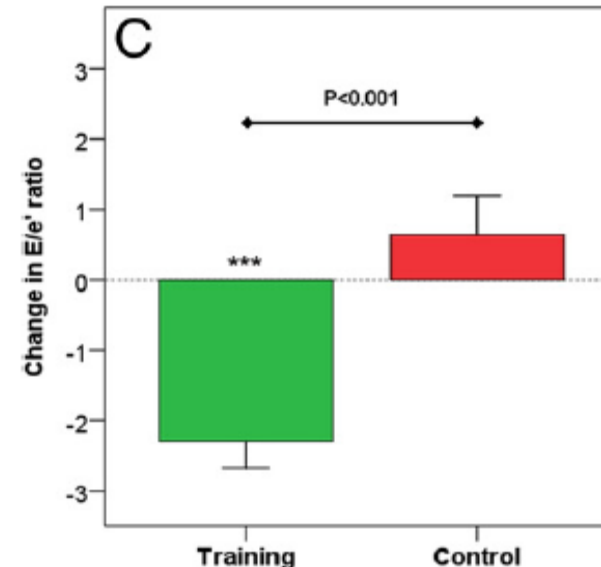
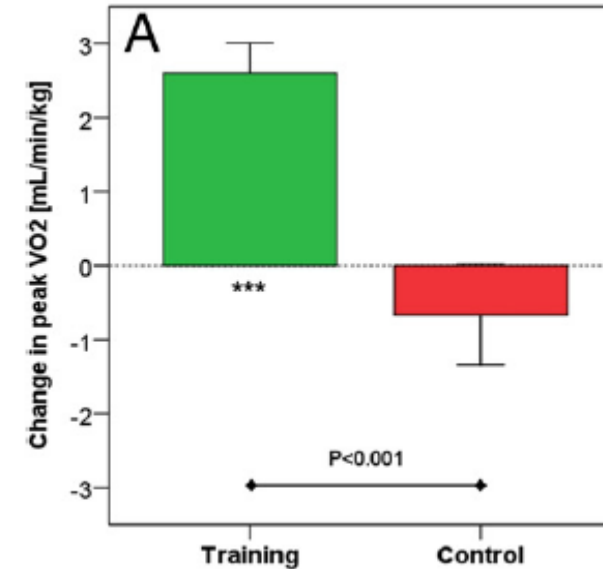
*Feldman T, et al. Circulation 2015;137(4):364-375
Shah SJ, et al. JAMA Cardiol 2018;3(10):968-977
Shah SJ, et al. Lancet 2022;399(10330):1130-1140
Borlaug BA, et al. Circulation 2022;145(21):1592-1604*

Réadaptation et ICfEp

Ex-DHF

Intervention	Endurance/resistance training vs control
No. of patients	64
Average age (years)	65
Female (%)	56
LVEF	≥45%
Primary outcome	Changes in NTproBNP
Mean follow-up (weeks)	36

+ éducation thérapeutique



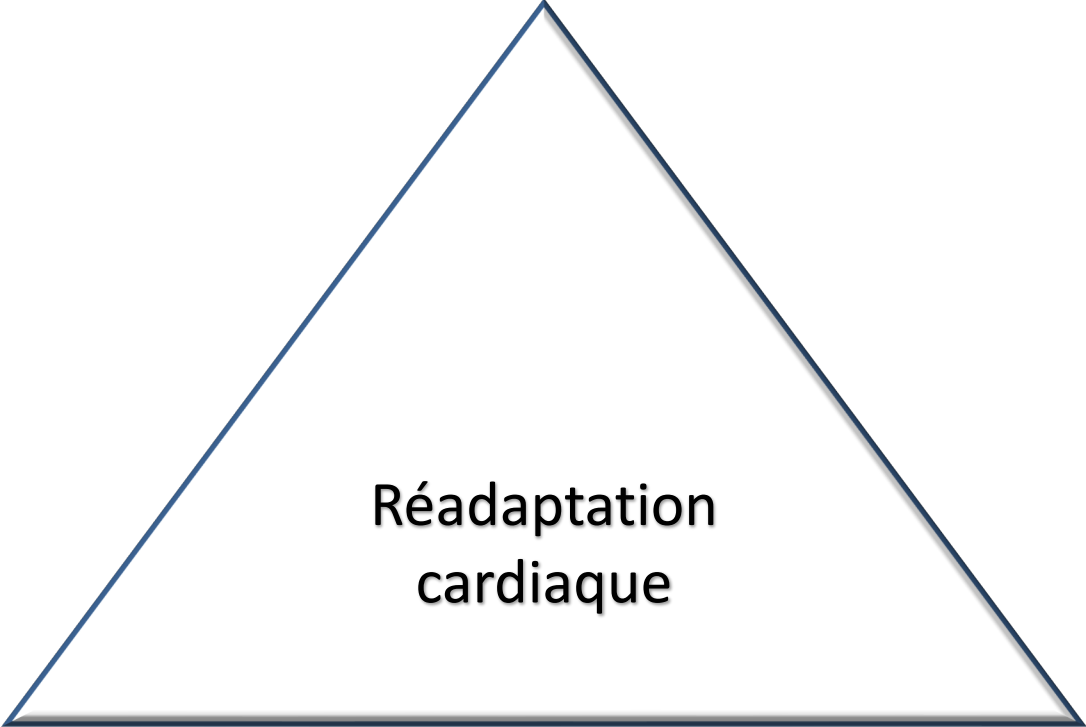
Traitement de l'ICFEp : que devons-nous faire ?

Contrôle de la pré-charge

Vasodilatateurs en aigu (dérivés nitrés)

iSGLT2 + diurétiques de l'anse + spironolactone

Création communication inter-auriculaire par voie percutanée



Réadaptation
cardiaque

Modulation de la FC

Agents bradycardisants si FC > 70 bpm sauf cardiopathie restrictive
bêtabloquants ou vérapamil

Stimulation cardiaque si incompetence chronotrope

Traitement étiologique

HTAs, contrôle de la post-charge (bloqueurs SRA, ICa^{++})

Tafamidis si amylose TTR