

Prise en charge globale de l'Insuffisance Cardiaque en 2017

Université de Maurice, vendredi 1^{er} Décembre 2017

Ancien Chef de Service de Cardiologie Aiguë
et des Explorations Cardiovasculaires,
Centre Hospitalier de Bligny, Essonne.
Cardiologue Consultant

Patrick Jerry DOVE M.D.
AIHP, ACCA-HP, ACSH, PM-ESC, MS-ESCP

Hôpital Privé Paris Essonne, Arpajon
Cardiologue Consultant



Conflits d'Intérêts

- Aucun pour cette présentation
- **Petit Rappel d'Histoire de Bligny à l'époque sanatoriale (fondé en 1901) : c'est là que les Prs Calmette et Guérin ont mis au point le vaccin BCG..., thoracoplasties...**
- **Transformation en Hôpital multidisciplinaire en 1977 :**
(Pneumologie, Cancérologie, Réanimation Cardio-Respiratoire, Cardiologie Aiguë, Réadaptation Cardiaque, Médecine Interne, Dermatologie, Hématologie, SIDA...)

**‘J’ai 2 amours, mon pays et Paris,
Pour eux toujours, mon cœur est ravi’**

Joséphine Baker (1906-1975)



I.C. : Où en étions-nous de 1930 à nos jours ?

- Propriétés tonicardiaques de la *Digitale Pourpre* (William Withering, 1741-1799)
- Les *diurétiques* à partir des 50's ! Début de la bataille contre l'Hydropisie !
- Les **IEC***... des 80's (Prix Galien du Ramipril), la « pierre angulaire » du traitement médical de l'Insuffisance cardiaque, début du traitement contre l'activation neurohormonale
- Les *Bétabloquants** des 70's, contre-indiqués jusqu'aux 90s !
- En 2000, les **antagonistes des récepteurs des minéralo-corticoïdes***...

(I) Quoi de nouveau en 2017 ?

Après Recommandations ESC 2016 et congrès ESC 2017

- Nouvelle entité : ICFEi (*HFmrEF*) : FE 40-49%
- Nouvel algorithme diagnostique d'IC (*probabilité clinique, dosage peptides natriurétiques - PN, critères échographiques*)
- Abaissement du seuil des valeurs diagnostiques des PN (*forte VPN, VPP plus faible => plus d'échocardiographies*)
- Nouvel algorithme thérapeutique incluant l'utilisation de IRAN (*ARNI*) dans l'ICFEr (*HFrEF*)
- Ablation-FA chez les IC supérieure au traitement conventionnel (*Castle-AF, ESC 2017*). Confirme l'étude *AATAC*

(II) Autres orientations nouvelles en 2017 :

- Utilisation plus large et préférentielle des AOD dans la FA des IC
- Moins d'implantations de DAI en Europe dans l'ICF_{Er} non-ischémiques après *DANISH 2016* (sauf jeunes)
- Prise en charge renforcée des comorbidités
- Nouvel algorithme pour le diagnostic et la prise en charge plus rapides de l'IC aiguë. Echo pulmonaire à la recherche de « comètes » (lignes B)
- Optimisation de la sortie des patients de l'hôpital, parcours de soins mieux coordonné, période vulnérable de 1-3 mois mieux balisée (*check-list, fiche de liaison, éducation, réadaptation, communication, télémédecine...*)

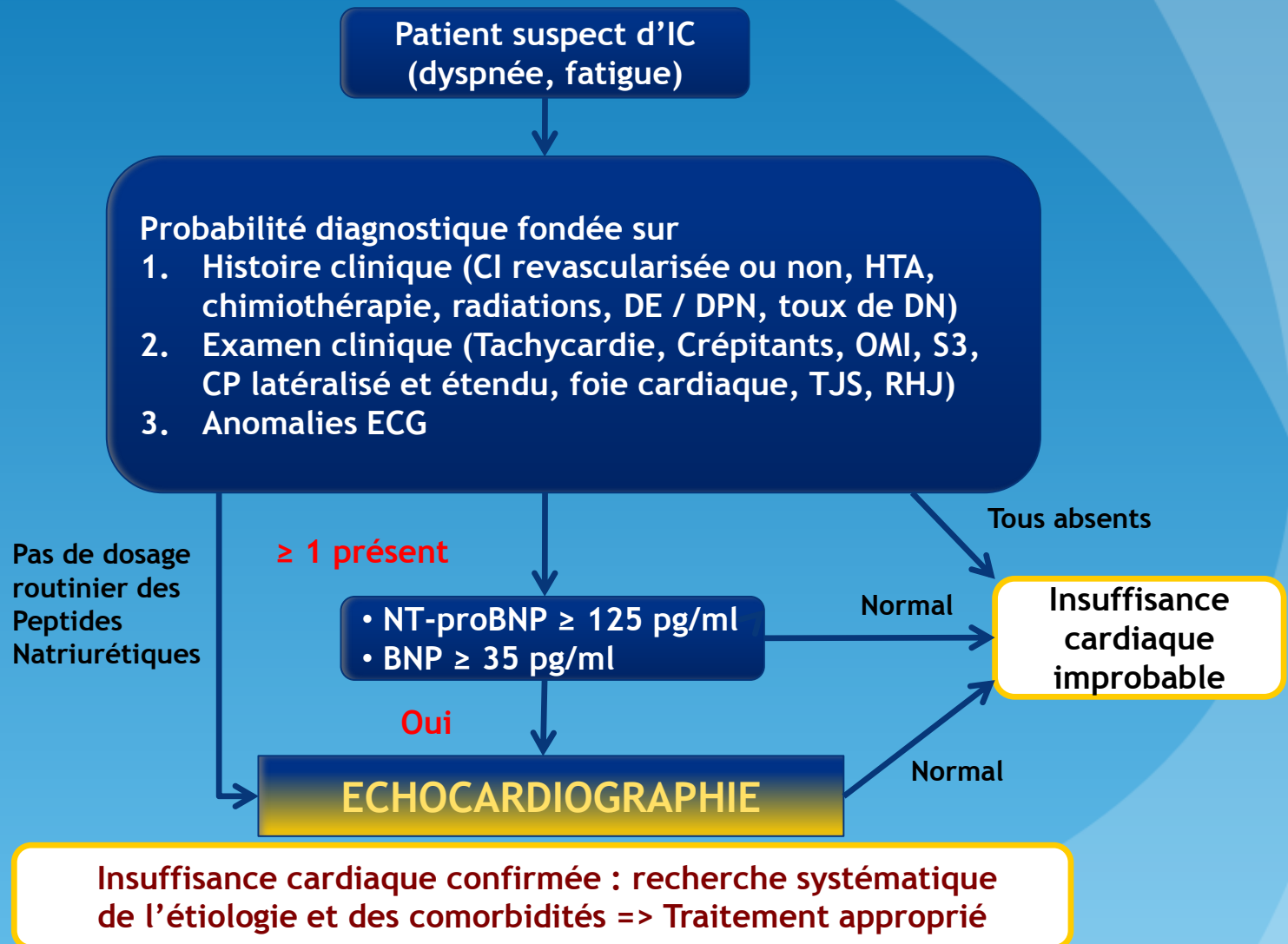
Ce qui n'a pas changé en 2017

- Thérapeutiques de première ligne
- Les conduites déconseillées chez l'IC
- Echecs persistants des médicaments dans l'ICFEP (*HFrEF*)
- Rien de vraiment nouveau dans le traitement médicamenteux de l'ICA

Nouvelle classification en f° de la FEVG et critères diagnostiques

Type d'IC	ICF _{Er} (HF _r EF)	ICF _{Ei} (HF _m rEF)	ICF _{Ep} (HF _p EF)
Critère 1	Symptômes ± signes cl. d'IC	Symptômes ± signes cliniques d'IC	Symptômes ± signes cliniques d'IC
Critère 2	FEVG < 40%	FEVG 40-49%	FEVG ≥ 50%
Critère 3		<p>1. Taux élevés de Peptides Natriurétiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - BNP ≥ 35pg/ml ou - NT-proBNP ≥ 125 pg/ml <p>2. Au moins un critère additionnel :</p> <ul style="list-style-type: none"> a. HVG (H ≥ 115g/m², F ≥ 95g/m² ou HAG > 34 ml/M²) b. Dysf° diastolique E/e' ≥ 13 ou e' > 9 cm/s 	<p>1. Taux élevés de Peptides Natriurétiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - BNP ≥ 35pg/ml ou - NT-proBNP ≥ 125 pg/ml <p>2. Au moins un critère additionnel :</p> <ul style="list-style-type: none"> a. HVG (H ≥ 115g/m², F ≥ 95g/m²) ou HAG > 34ml/M² b. Dysf° diastolique E/e' ≥ 13 ou e' > 9 cm/s
Si doute	Stress test ou KT (prvg)	Stress test ou KT (prvg)	Stress test ou KT (prvg)

Algorithme : Diagnostic IC



Autres Imageries diagnostiques possibles : le » gold-standard » reste l'échocardiographie

- **IRM** myocardites, recherche ischémie ou non (gadolinium), caractérisation tissulaire (non-compaction du VG, fibrose, amylose, sarcoïdose, hémochromatose, Fabry), cardiopathies congénitales complexes - *I,C*
- **Imagerie de stress non invasive** (IRM, échocardiographie, SPECT, PET) : ischémie et viabilité avant une éventuelle revascularisation - *IIb,B*
- **Coronarographie** ischémie - *I,C*
- **CT coro-scan** : **surtout** éliminer patho. coronaire - *IIb, C*

Biologie de départ avant traitement ... et dans le suivi

- Hb, NFS, CRP
- Iono, créatinine, DFG
- Fonction hépatique (bilirubine, ASAT, ALAT, gGT...)
- Glycémie, HbA1c
- Lipides
- TSH
- Ferritine, Sat° de la transferrine (systématique chez tout IC)
- Peptides Nat° (BNP, NTproBNP)

3 bonnes raisons de doser les Peptides Natriurétiques

- **Diagnostic**
- **Pronostic**
- **Aide à l'optimisation thérapeutique**

Diagnostique

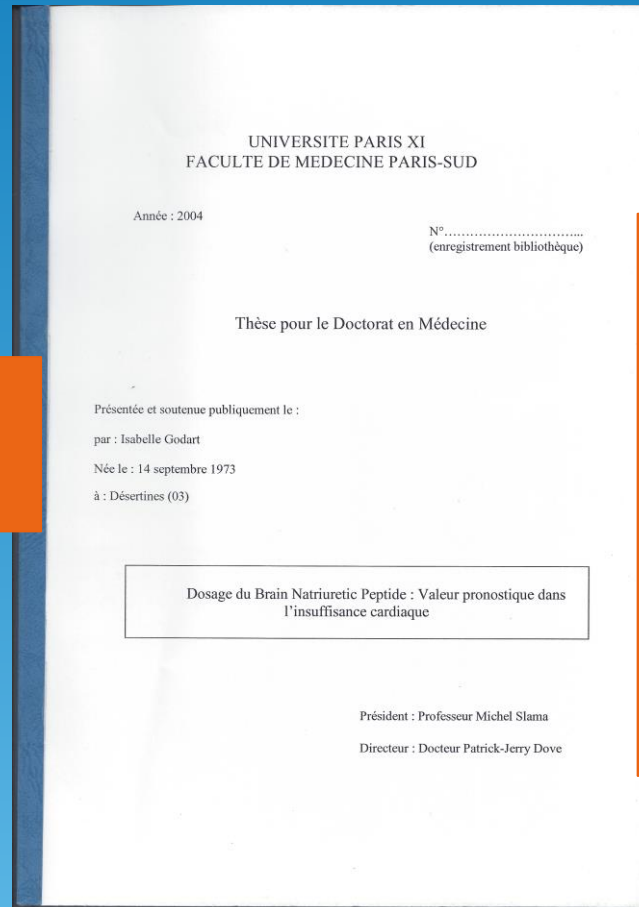
Nouveaux seuils diagnostiques des PN : très bas « to rule out HF »

- **BNP \geq 35 pg/ml** (*ancienne zone grise 100 à 500*)
- **NT-proBNP \geq 125 pg/ml** (*300 à 450, 900, 1800 en f° âge :
< 50, 50 à 75, > 75 ans*).
- **Tenir compte de l'âge, du sexe, du poids (obèse), f° rénale, AC/FA, des traitements...**
- **'Screening PN' proposé chez patients à haut risque (DT2, CI...)**
pour permettre une *intervention préventive précoce* :
si NTproBNP > 125 pg/ml (up-titration iSRAA et béta -)
Carolyn Lam, Singapore 2017

Dosage BNP : Valeur pronostique dans l'IC

(Thèse Dr Isabelle Godart 2003,
Service de Cardiologie, Centre Hospitalier de Bligny)

Etude rétrospective du suivi
(modèle de COX)
de 166 patients IC du SCA de Bligny
entre avril 2001 et avril 2002



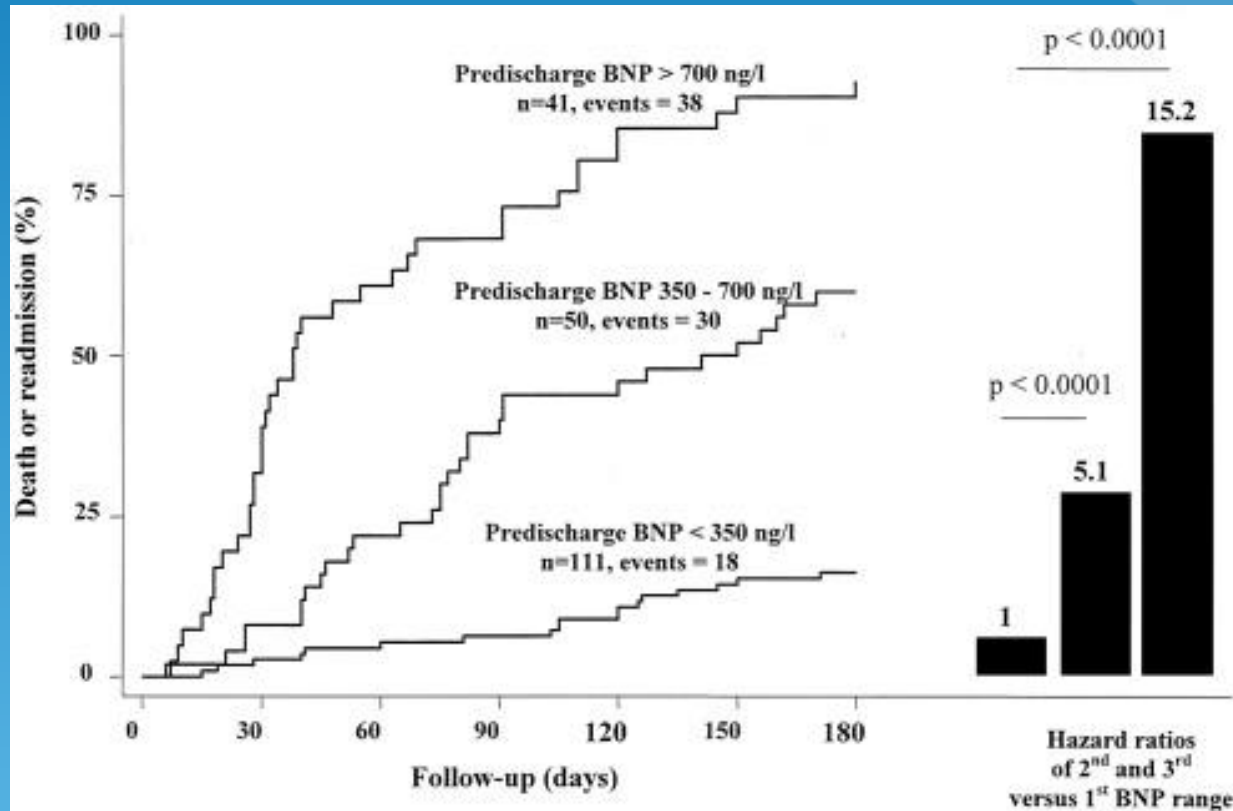
CONCLUSION : BNP

>> **outre sa valeur diagnostique**,
(influencée par l'âge, le sexe, le poids,
la f° rénale, les traitements)

>> **facteur pronostique indépendant :**
Taux de BNP est bien corrélé avec
- La sévérité de l'IC et
- La survie à 1 an et à 2 ans

>> **SEUIL de gravité clinique et de décès :**
800-1300 pg/ml

Mieux encore : Valeur Pronostique Taux de BNP à la sortie du malade de l'hôpital Prédictif d'évènements (décès, réhospitalisations)



Logeart D., Thabut G., Jourdain P., et al : PredischARGE B-Type Natriuretic Peptides assay, for identifying patients at risk of re-admission
J Am Coll Cardiol 2004; 43: 635-41

Dosage des PN confronté à la clinique permet de lutter contre « l'inertie dans l'ajustement posologique »

- **Valeurs cibles définies** - Après STARS-BNP (P. Jourdain et al JACC 2007) et PROTECT (J.Januzzi et al, JACC 2011...)
 - BNP < 100 - 125 pg/ml
 - NT-proBNP < 1000 pg/ml (avec ou sans IRAN - ARNI)
- **Les patients répondeurs ont un meilleur pronostic**
(confirmé dans PARADIGM-HF 2016 : NTproBNP < 1000)
- **Patience : Savoir attendre leurs baisses** (semaines, mois) ++
- **Taux NT-proBNP > 2200 pg/ml : malades à haut risque**
=> suivi renforcé, traitements plus agressifs notamment les médicaments à visée neurohormonale

L'avenir : au dosage du NTproBNP ? ... signification du ST2 ?

- NTproBNP : Inactif, $\frac{1}{2}$ vie plus longue -120 min, plus lourd, plus stable, dosage plus reproductible, utile dans le suivi *ambulatoire*, limité par les CKD (*de choix si IRAN*)
- BNP : Actif (vasodilatateur, natriurétique), labile, 20 min de $\frac{1}{2}$ vie, utile à l'hospitalisation (*si pas sous IRAN*)
- Auto-dosage BNP au doigt possible (*comme la glycémie*)
- Autre : ST2 dosages (unique ou) répétés de très mauvais pronostic si ne ↓ pas ou ↑ après une ICA (annonce le décès)
Etude TRIUMPH, Laura Van Valk, Rotterdam, JACC 2017
- *Autres en développement : Galectine, GDF 15, Néprilysine...*

IC : une maladie progressive, mortelle. Elle tue toujours autant que le cancer

- Va nécessiter une **large couverture thérapeutique neuro-hormonale** (*Milton Packer*)
- Pouvant inclure des Béta-, iSRAA, et > récemment des IRAN
- L'utilisation de ces drogues, leurs titrations, leurs associations varient avec l'état clinique du malade et le degré d'implication des soignants
- Le «**timing**» demeure capital : le **plus tôt** ces drogues sont introduites, titrées, associées entre elles, moins progressive sera la maladie avec sa traduction en terme de **vies sauvées**
- L'insuffisance cardiaque « stabilisée » est un « mythe » (*John Mac Murray*)
La maladie progresse à bas bruits, d'où nécessité d'essayer d'atteindre progressivement les **doses cibles maximales tolérées** des médicaments

Et pourtant, ' pas de quoi être fier de nous !' « Une certaine inertie thérapeutique »

Registre QUALIFY (Taux de prescription)
Komajda M. EHJ 2016; 18: 514-522

- IEC 66 %
- ARA2 21 %
- Béta - 87 %
- ARM 69 %

Registre ESC-HF long term : **SOUS-DOSAGE**
% dose cible (% dose at target)

- IEC 29.3 %
- ARA2 24.0 %
- Beta- 17.5 %
- ARM 30.0 %

Pourquoi sommes-nous si loin des doses cibles des guidelines ?

1. Fragilité des patients, leurs comorbidités,
2. Effets indésirables des médicaments
3. Réticences des patients
4. Réticences des médecins !!
5. Organisation inadéquate de nos systèmes de santé après l'hospitalisation
6. Facteurs socio-économiques

Nouvel algorithme thérapeutique HFrEF

Les traitements de 1^{ère} ligne

■ Classe I
■ Classe IIa

Diurétiques pour soulager les symptômes et signes congestifs

Si FEVG \leq 35% malgré le TMO ou arythmie ventriculaire (TV/FV) symptomatique : implanter DAI

Patient symptomatique en ICFeR

IEC et bêtabloquant à titrer progressivement jusqu'à posologie maximale tolérée - la plus proche possible des doses cibles

Symptômes persistants, FEVG \leq 35%

NON

OUI

Rajouter un ARM à doses ciblées (si K < 5)

Symptômes persistants, FEVG \leq 35%

NON

OUI

3 situations à consolider

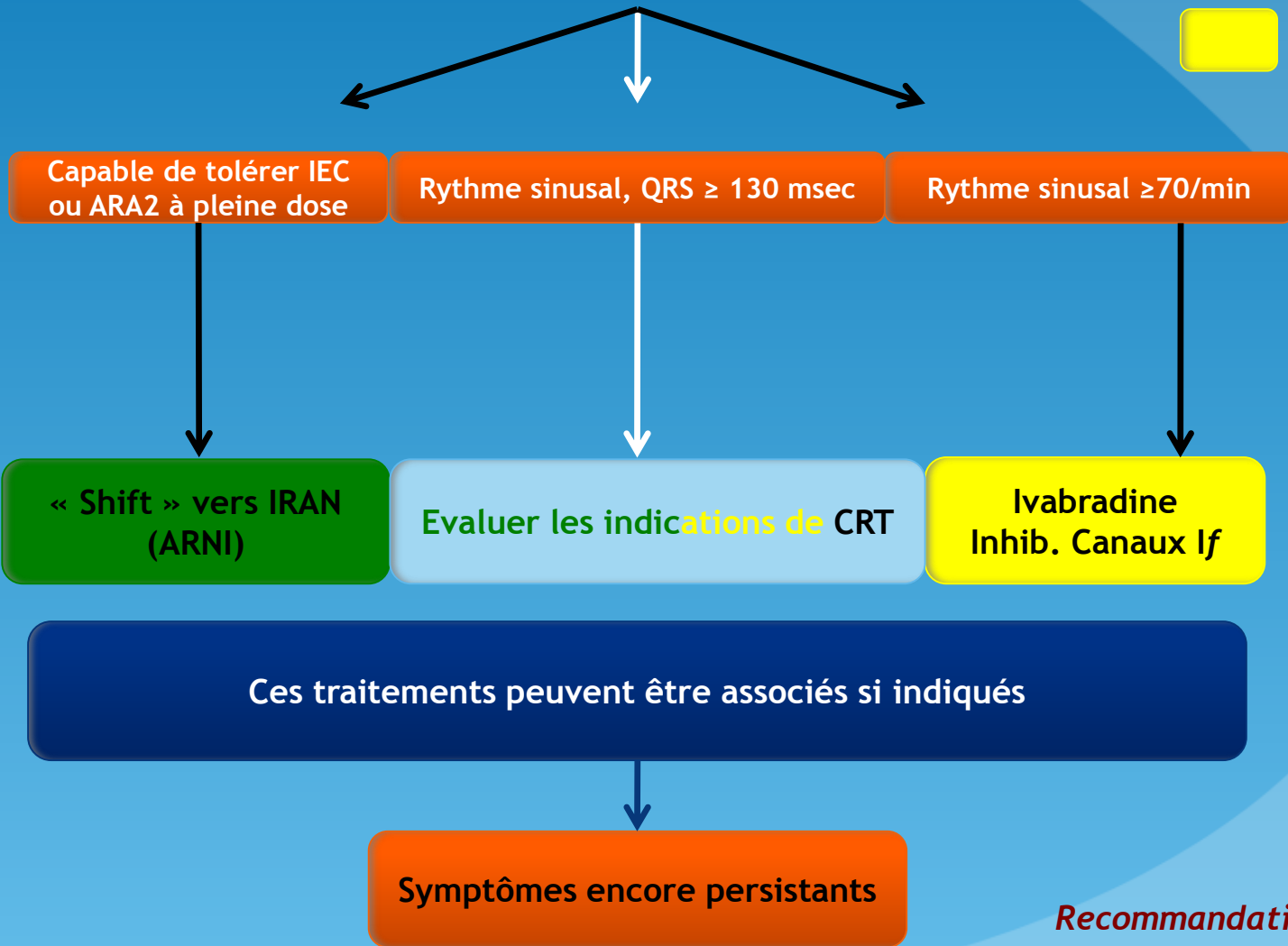
Recommandations ESC 2016

RIEN

Symptômes persistants : 3 situations à consolider en 2ème ligne

■ Classe I
■ Classe IIa

Mêmes indications des diurétiques et DAI



Si symptômes encore persistants :
dernière ligne droite
« *Beginning of the end...* »

oui

non

Envisager :

- Digoxine, association dinitrate d'isosorbide-hydralazine
- Assistance circulatoire mono-VG
- Greffe cardiaque

- Aucune autre action nécessaire
- Essayer de moduler les doses de diurétiques en f° RHS

L'approche pharmacologique des « recos » : validée par plus de 30 ans « landmark trials »

- **IEC (ACEi)**..... V-HeFT I et II 1986, CONSENSUS 1987, SOLVD 1991, SAVE 1992, AIRE 1993, TRACE 1995, ATLAS 1999
- **ARA2 (ARB)**..... Val-HeFT 2001, CHARM-Alternative 2003
- **Béta-bloquants**..... CIBIS 1994, CIBIS II 1999, COPERNICUS 2000, US CHFSG 1996, CAPRICORN 2000, MERIT-HF 1999, BEST 2000, SENIORS 2005
- **ARM (MRA)**..... RALES 1999, EPHEBUS 2003, EMPHASIS 2010.
- **iCanaux If**..... SHIFT 2010
(If channel inhibitor)
- **IRAN (ARNI)**..... PARADIGM-HF 2014

Médicaments qui diminuent la mortalité

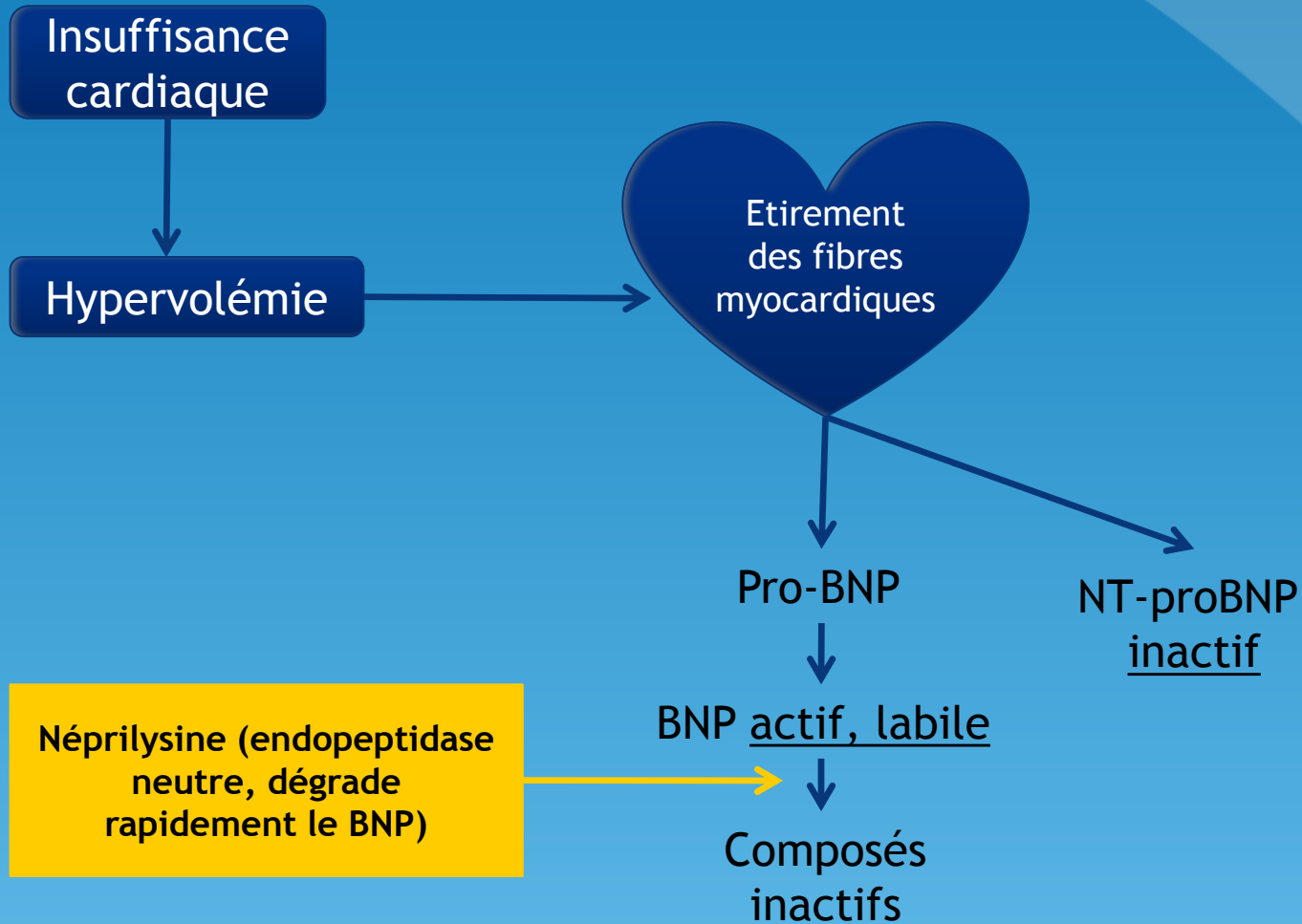
MEDICAMENTS	IEC	ARA2	BETA-	ARM	iCanaux If
RR de mortalité	-16%	-12%	-34%	-30%	-26%

Données extraites des études :

CHARM Low EF, SOLVD treatment, CIBIS II, MERIT HF, RALES, EMPHASIS HF, SHIFT...

Privilégier les drogues utilisées dans les études contrôlées	Candesartan Valsartan	Enalapril Ramipril	Bisoprolol Carvedilol Metoprolol Nébivolol Bucindolol	Aldactone Eplérénone	Ivabradine
---	--------------------------	-----------------------	---	-------------------------	-------------------

La voie des peptides natriurétiques ? Excellente alternative aux IEC et ARA2



Association Sacubitril / Valsartan (LCZ696, Entresto®) - IRAN

SACUBITRIL ?

Inhibe la
Néprilysine

Augmente les effets
physiologiques du BNP

- ✓ ↑ Vasodilatation
- ✓ ↑ Natriurèse
- ✓ ↑ Filtration glomérulaire et débit sanguin rénal
- ✓ ↓ Libération RAA
- ✓ ↓ Activité sympathique
- ✓ ↓ Hypertrophie et fibrose (remodelage inadapté)

VALSARTAN ?

Antagonise les
récepteurs AT1 de l'Ang

Diminue les effets du SRAA
(notamment de l'Ang)

- ✓ ↓ La plus puissante neurohormone vasoconstrictive
- ✓ ↓ Rétention hydrosodée
- ✓ ↓ Libération d'aldostérone
- ✓ ↓ La croissance et la prolifération (remodelage inadapté)

SYNERGIE d'action

Rien d'étonnant que le LCZ 696 dans PARADIGM-HF (2014)

- Bénéfices plus précoces et plus soutenus qu'un IEC à doses ciblées (Enalapril) en terme de morbi-mortalité
- Étude arrêtée prématurément à la troisième analyse interim (27^e mois au lieu des 34 prévus)
- Moins d'hyperkaliémies sévères
- Nombre de patients à traiter pour éviter un décès = **21** contre 32 pour l'IEC
- Proposé plus prématurément dans les recos 2017 AHA, ACC, ASHF

PARADIGM-HF

IRAN (ARNI) : bénéfices précoces sur la mortalité CV (RR - 20%)
et ré-hospitalisations pour IC (RR -21%) vs IEC (ACEI) - p < 0.001

LCZ 696 (sacubitril/valsartan)

- Améliore de 50% les bénéfices de l'IEC (mortalité)
- **Précautions si shift IRAN** : stop l'IEC 36h avant (angio-oedèmes). Si ARA2 juste la veille au soir
- Diminuer les diurétiques si PAS < 100-110 mm/Hg ou si HTOS et vérifier la TA (couché-debout) dans le suivi
- Commencer habituellement Entresto par 49/51 mg x 2/j, ou 24/26 mg x 2 si sujet âgé ou DFG < 30-60 /min/M2
- 15 j à 30 j après, ↑ jusqu'à la dose-cible 97/103mg X 2

NT-proBNP : biomarqueur le plus approprié ici

Et les diurétiques ?

- Pas d'études sur la ↓ de la mortalité... et pourtant
- Incontournables pour soulager les symptômes congestifs
- Activent le SRAA (donc les associer aux iSRAA)
- Commencer en 1^{ère} intention par les diurétiques de l'anse, moduler les doses pour éviter l'hypovolémie efficace et l'hypokaliémie
- Si IC décompensée ou avancée, les associer aux thiazidiques et ARM (Synergie qui permet d'éviter la résistance)
- Mais quand survient la résistance p.o. (œdème intestinal) => voie IV (bolus aussi efficace que la perfusion)...
- Sinon => Ultrafiltration (fluide isotonique) - offre moins de stimulation neurohormonale, restitue la réponse diurétique, moins de troubles électrolytiques K, Mg

Resynchronisation (CRT)

(*cardiac reverse remodeling*)

- **Symtômes persistants en dépit TMO, FEVG \leq 35%, RS, QRS \geq 150 msec + BBG typique, « the wider, the better » => bénéfiques fonctionnels et de mortalité (I, A)**
- **Idem + RS, QRS \geq 150 msec sans aspect typique BBG => mêmes bénéfiques (*à considérer, IIa, B*)**
- **Idem + RS, QRS 130-149 msec et BBG typique => mêmes bénéfiques (I,B)**
- **Idem + RS, QRS 130-149 msec sans aspect typique BBG => mêmes bénéfiques (*à considérer, IIb,B*)**

Reco ESC 2016

Au cas par cas : petits formats (femmes) : parfois bons répondeurs même si QRS pas très large. *Cecilia Linde, Karolinska University Hosp. Stockholm*

Indications de Resynchronisation (CRT) - *suite*

- Quand il y a indication/pacing pour BAV de haut degré / ICFEr qq soit le stade NYHA, **préférer CRT au pacing VD** (même si patient en AC/FA) => bénéfiques morbi-mortalité (*I,A*)
- CRT à considérer/ICFEr ayant FEVG $\leq 35\%$, stade III-IV NYHA en dépit TMO, si AC/FA + QRS $\geq 130\text{msec}$ (à condition que capture bi-ventriculaire soit assurée ou retour espéré en RS) => bénéfiques fonctionnels et mortalité (*à considérer, IIa,B*)
- Malade porteur d'un PM ou DAI se détériore cliniquement en dépit du TMO, considérer up-grading en CRT (*IIb, B*)
- CRT est contre-indiqué si QRS $< 130\text{ mSec}$ (*III, A*)

Quand Défibrillateur implantable ? (ICD)

- **Prévention secondaire** après une arythmie ventriculaire récupérée, si espérance de vie > 1 an en bon état général => bénéfiques mort subite, mortalité toutes causes (I, A)
- **Prévention primaire** IC NYHA stade II-III, FEVG ≤ 35% malgré TMO, si espérance de vie > à 1 an en bon état fonctionnel => mêmes bénéfiques :
 - CI Dilatée - **plus de 40 j après IDM (I,A)** - *une bonne indication de la « LifeVest »*
 - MCD** (I, B)
- **Pas de DAI aux classes IV NYHA réfractaires sauf si candidats à CRT, assistance circulatoire ou transplantation (III, C)**

** Depuis DANISH, 50% des stimulateurs européens ont revu à la baisse les indications d'ICD dans la MCD sauf jeunes !

Reco ESC 2016

« L'île Maurice, mo zoli pays,
n'a péna en lotte pli zoli ki toi.. »



Serge Lebrasse 1959

Petite pause de 5 minutes ! ... Si Joséphine Baker avait visité Maurice avant de mourir à Paris en 1975, elle aurait sûrement changé d'avis !

ICFEP (HFpEF) en 2017 ?

échecs persistants des Essais Médicamenteux

- Diurétiques (*gestion de la congestion, Reco I,B*)
- Une grande déception : Pas de bénéfice de ↓ FC supposée améliorer la F° diastolique (HVG, rigidité) :

Etude *EDIFY* (M. Komajda, 2017) : Ivabradine (bloqueur exclusif des I_f du noeud sinusal) : Tt 7.5 mg x 2 par jour / 8 mois vs placebo =>

malades en RS, pas d'amélioration significative

- du rapport E/e'
- du 6 MWD test
- du taux sérique de nT-proBNP

EDIFY : Pourquoi cet échec ?

- Fibrose : trop de rigidité dans l'ICFEp...
- Manque de puissance de l'étude...
- Durée insuffisante de l'étude (8 mois)...
- Trop d'hétérogénéité et d'inconnus dans le concept physiopathologique de l'insuffisance cardiaque diastolique... Pas les bons phénotypes...

ICFEp : une petite place pour...

- **La spironolactone** peut aider à réduire les hospitalisations - surveillance K⁺ (*TOPCAT 2013* peut-être pas si négative / disparité Est-Ouest)
- **Candésartan, Nébivolol, Digoxine ?**
- **Création d'un Shunt interatrial** de type Corvia Medical par voie veineuse (assez encourageant) : la pression élevée OG joue un rôle central dans la physiopathologie des symptômes (*Etude pilote EJHF 2014, REDUCE LAP-HF Lancet 2016, REDUCE LAP-HF I en cours*)
- **Ré-entraînement physique** (ESC 2017) peut être bénéfique sur les symptômes
- Plus que jamais, surtout bien gérer les **comorbidités** (sujets sont plus âgés, HTA, AC/FA, diabétiques, ischémiques, CKD...) *Reco I,C*
- **Gérer au cas par cas la FC** malgré *EDIFY* (TS incontrôlables ou TAC/FA rapides réfractaires (*Ablation NAV-PM* quelques fois nécessaires...))

ICFEi (*HFmrEF*)

Frontières difficiles à définir-marge étroite (FEVG 40-49 %)

- Limites diagnostiques de la FEVG à l'écho-2D
=> écho-3D et IRM, mieux mais pas toujours accessibles
- Est-ce vraiment une entité phénotypique ?



- Buts louables (=> plus d'études contrôlées jusqu'ici manquantes)
- Résultats à terme seront à apprécier...

Comorbidités dans l'IC :

Pourquoi s'en préoccuper ?

1. Prévalence élevée qui augmente avec l'âge
2. Peuvent gêner le diagnostic clinique de l'IC
(e.g. dyspnée / BPCO ou IR Restrictive, anémie)
3. Aggravent les symptômes de l'IC et ↓ QOL du patient
4. Pronostic de l'IC y est plus sombre (malades plus fragiles)
5. Ré-hospitalisations plus fréquentes (↑ coûts de santé)
6. Facteur limitant parfois des médicaments (asthme, BPCO, insuffisance rénale)
vice versa quand AINS nécessaire mais sujet IC

et

Quelles sont ces comorbidités ?

- Hyperkaliémie*
- Hypokaliémie*
- Carence martiale*
- Diabète*
- Désordres du sommeil*
- Âge avancé*
- AC/FA*
- Maladie cancéreuse*
- Ischémie myocardique
- HTA
- BPCO, Asthme
- Obésité-hypoventilation
- Obésité- S. métabolique
- AVC
- Valvulopathie (*TAVI, Mitra-Clip*)
- Insuffisance rénale
- Syndrome cardio-rénal
- Arthrose, goutte
- Cachexie...

l'hyperkaliémie

- Menace la vie des IC traités par iSRAA
- La rechercher systématiquement chez tout IC traitée (notamment si insuffisant rénal, diabétique ou âgé)
- Demeure un facteur limitant d'optimisation des doses-cibles de médicaments (*IEC, ARBs, ARM, et même IRAN*)
- « Nouveaux K⁺ binders » -> *Mark Pfeffer, Veltasa®-Patiromer* (approuvé FDA) et *ZS9* (urgence et long cours), très prometteurs (efficacité, tolérance)... plus d'études, surtout moins coûteux !!!
- La fin du *Kayexalate®* - Na polystyrene sulfonate ? (ischémie colique, action retardée)

Attention, l'hypokaliémie menace également (arythmies, Torsades de Pointe)

Carence Martiale dans l'Insuffisance Cardiaque

- Pourquoi c'est important ?
- Comment elle arrive ?
- C'est quoi finalement ?
- Comment la traiter avec efficacité ?

Carence Martiale : Pourquoi c'est important ?

- Nouvelle recos. ESC (IIa, A) et Nord Américaine (IIb)
- Prévalence élevée dans l'IC (> 60% IC Aiguë - *CARDIOFER A.Cohen-Solal EHJF 2014*, 30 à 50% ICC HFrEF - *E.A.Jankowska 2011*)
- La Carence martiale même sans anémie entraîne une véritable « dysfonction mitochondriale »
- Au delà de l'anémie, pronostic de l'IC est plus sombre - mortalité toutes causes (*I.T. Klip AHJ 2013*, *D.O. Okando JACC 2011*)
- Même en l'absence d'anémie, malades plus symptomatiques : (↑ fatigue, ↓ Peak VO₂ - *E.A. Jankowska 2011*)
- Plus de réhospitalisations, de longues hospitalisations (↑ coûts de santé)
- Hélas, elle est encore **souvent sous-estimée, voire ignorée ou mal traitée**

Comment elle arrive ?

Plusieurs facteurs contributifs

- Microsaignements digestifs (sous AAP et/ou ACO)
- Malabsorption intestinale (œdème)
- Malnutrition de l'IC (cachexie)
- Inflammation bas grade, Cytokines, IL6, TNF α
- ↓ Hepsidine (récepteur soluble de la transferrine)

Conséquences de la Carence Martiale ?

Carence en Fer

Dans les tissus hématopoïétiques,
incluant G.R., moëlle,
cell.immunes, plaquettes...

Anémie

↓ de la capacité de transport
d'O₂ (↓Hb)

Symptômes liés à la ↓ de la
capacité de transport d' O₂
(i.e. ↓ Performances max.)

Dans les tissus non-hématopoïétiques:
incluant le myocarde, muscle
squelettique, foie...

↓ du stockage O₂ (myoglobine)
↓ de la capacité oxydative tissulaire
↓ de l'efficience énergétique
> Métabolisme en anaérobie
DYSFONCTION MITOCHONDRIALE +++
(Fer = cofacteur de > 100 d'enzymes :
catalases, peroxydases...)

Symptômes liés à la ↓ en Fer
tissulaire (i.e. ↓ de
l'Endurance, ↑ Fatigue)

INTOLERANCE à L'EFFORT

Carence Martiale : Définitions ? Diagnostics ?

	DEFICIT ABSOLU en Fer (<i>baisse des réserves</i>)	DEFICIT FONCTIONNEL en Fer (<i>mobilisation insuffisante</i>)
Protéine de stockage	• Ferritine < 100 µg/L	• Ferritine : 100-299 µg/L
Protéine de transport	• Saturation Transferrine (TSAT) < 20 %	• Saturation Transferrine (TSAT) < 20 %
	La rechercher systématiquement dans et l'intégrer au parcours de soins	le bilan de tout insuffisant cardiaque

Comment la corriger avec efficacité ?

- Pas Fe per os - inefficace sur Ferritinémie, BNP, Pic VO₂, TM6, QOL : (*IRON-OUT, Lewis, AHA 2016*), Pas Venofer®
- **Fer Carboxymaltose (*Ferinject*®)** 500-1500 mg/j en perfusion lente de 15-20 min / sérum Φsio. en milieu hospitalier +++
- **Bénéfices fonctionnels rapides :**
 - ✓ ↓ la fatigue (↑ la ferritinémie et le taux d'Hb vont suivre)
 - ✓ ↑ la QOL et la tolérance à l'effort (*FAIR-HF, NEJM 2009*)
 - ✓ ↑ tests de marche et ↓ les hospitalisations (*CONFIRM-HF, Ponikowski EHJ 2015*)
 - ✓ ↑ pic VO₂ 1.04 ml/kg/min (*EFFECT HF, AHA 2016*)
 - ✓ ↑ rendement de l'appareil respiratoire VE/VCo₂ (*EFFECT-HF, 2016*)

Les Fers injectables : pas les mêmes effets

Fers injectables	Carboxymaltose Ferinject®	Saccharose Venofer®
Teneur en Fer	100 mg / 2 ml 500 mg / 10 ml 1000 mg / 20 ml	100 mg / 5 ml
Doses max./ injection	1000 mg	300 mg
Durée Injection	15 min	90 min
Délai entre Injection	7 j	2-3 j
Tolérance	Bonne	Moins bonne
AMM	Carence martiale	Anémies

**Bénéfice fonctionnel largement démontré :
4 études de morbidité / mortalité (*on going*)**

- FAIR-HF2
- AFFIRM-HF
- IRONMAN
- HEAD-FID

Comorbidités: *Diabète sucré*

Prévalence élevée dans ICFeR et ICFeP

ICFeR (HF_rEF)

ICFeP (HF_pEF)

ETUDES	%	ETUDES	%
SHIFT 2010	31%	DIG	28%
EMPHASIS 2010	34%	CHARM	28.5%
PARADIGM 2014	35%	PEP-CHF	30%
		REGISTRES INTERNATIONAUX	Entre 31.1 - 45%
Ile Maurice	?	Ile Maurice	?

28% des diabétiques ont une Insuffisance Cardiaque sous-diagnostiquée

La Sécurité Cardiovasculaire des antidiabétiques est notre préoccupation de médecin ... et celle de la FDA

- **Metformine** : 1) toujours proposée en première intention 2) « effet modulateur du risque CV-IC » des iDPP4 (*méta-analyse/3 études, Matthew Crowley, Diabetes Care 2017*) 3) « effet protecteur d'AVC - 25% » (*Etude Chinoise et Taiwanaise 2017*)
- Une certaine sécurité CV des **Gliptines*** (iDPP4) et **ag. récepteurs du GLP-1** (Incrétines : Liraglutide après *LEADER*, Victoza®, Exénatide (Byetta®))
- Encore plus prometteurs, iSGLT2 **Empaglifozine**** (après *EMPAREG 2015*), **Canaglifozine**** (après *CANVAS 2017*), peut-être même de nouveaux diurétiques dans l'IC - (*EMPEROR-Reduced. EMPEROR-Preserved 'on going'*)
 - **Insuline à fortes doses** dans l'Insuffisance cardiaque décompensée (rétention hydrosodée, hypoglycémie)
 - **Glitazones** définitivement contre-indiqués dans l'IC

* Sitagliptine (Januvia®, Xelevia®), + Metformine (Janumet®, Velmetia®)
Vildagliptine (Galvus®), + Metformine (Eucreas®)
Saxagliptine (Onglyza®)

** Empaglifozine (Jardiance®), Canaglifozin (Invokana®), Dapaglifozine (Forxiga®)

Comorbidités : Après SERVE-HF 2015

Prise en charge des désordres du sommeil

INSUFFISANT CARDIAQUE (TMO)

SAOS PRÉDOMINANT (<30% d'AC)

- Somnolence -

- PPC (C-PAP) EN MODE FIXE
(Surveillance TA,
SACS émergent +++)
- Ou OAM si IAH pas très élevé

SACS PRÉDOMINANT (≥ 50%)

- Cheyne-Stokes -

SI FEVG ≤ 45%
(BIPLAN OU 3D, IRM)

- PPC (C-PAP) MODE FIXE ?
(Surveillance)
- O₂ THÉRAPIE ?
- RIEN est peut-être mieux +++
- Revoir le traitement médical +++

Etude ADVENT ?

SI FEVG > 45%
(BIPLAN OU 3D, IRM)

- VENTILATION AUTO-ASSERVIE
(VAA, ASV)
- Prudence : les grandes études manquent
- Suivre la FEVG : shift
ICFEp -> ICFeR

Comorbidités : ablation de la FA dans l'ICF Er ? fait mieux que le traitement conventionnel CASTLE-AF (N. F. Marrouche-SLC, ESC 2017)

1. Critère principal combiné (2+3) : RR - 38% (p=0.009)
2. Hospitalisations pour IC aggravées : RR - 44% (p=0.004)
3. Mortalité toutes causes : RR - 47% (p=0.011)
4. Mortalité cardiovasculaire : RR - 51% (p=0.008)
5. Hospitalisations pour motifs CV : RR - 28% (p=0.050)

Initié en 2008 : 3013 pts éligibles, 5 semaines de run-in, 397 sélectionnés FEVG \leq 35%, tous implantés ICD/CRT-D, suivi à 5 ans (153 : ablation 4VP + autres lésions /184 : Tt conventionnel optimal suivant guidelines ACC/AHA/ESC 2006)

- Tendance actuelle : privilégier l'ablation surtout si la FA à grosses mailles de < 6 m, O.G. < 30 cm², pas trop âgé, sans comorbidités...
- Serait intéressant de faire l'étude dans l'ICF Ep (le bon phénotype ?)

Faut-il anticoaguler les insuffisants cardiaques ? Comment ?

- ❖ « OUI si on ne considère que la Triade de Virchow dans l'IC dilatée :
 - stase sanguine (bas débit, dyskinésie, cicatrice IDM, AC/FA)
 - lésion endothéliale (dysf° endothéliale)
 - hypercoagulabilité (thrombophilie, hyperviscosité, activation plaquettaire, F de Willebrandt)
- ❖ MAIS aucun bénéfice de Warfarine par rapport à aspirine si Rythme Sinusal (méta-analyse de Lee et al, *Circ Heart Fail* 2013) voire même, risque hémorragique serait plus élevé)
- ❖ OUI si AC/FA : FA prévalence élevée dans IC (15 à 40%) => *Reco ESC I,A* (CHA2DS2-Vasc > 2, HAS-BLED, plus attentif si ≥ 3)
- ❖ AOD plutôt AVK - *Reco ESC Classe IIa,B* (moins d'AVC, Hgies sévères, Hgies cérébrales : ↓ 51% méta-analyse de Ruff CT 2014, Yao X 2016 vraie vie US). Prudence si AAP associé (≤ 12 m), si altération F° rénale, hépatique...

Sujets âgés > 85 ans, IC ou pas ? et très âgés > 90 ans IC en AC/FA ?

- Plus ils sont âgés, plus le rapport bénéfice/risque est favorable aux ACO :
Registre PREFER, AVEROES (apixaban), RELY (dabigatran), ROCKET (rivaroxaban), ARISTOTLE (apixaban), ENGAGE (edoxaban)
- Evaluer la fragilité (frailty), la Règle des 4C (Cognition, Chutes, Cockcroft, Co-médications)
- Avis du gériatologue : pas d'anticoagulants après 85 ans nous dit *Olivier Hanon (2017)* si 1. Hgic cérébrale lobaire 2. Hgies majeures répétées sans étiologie corrigible retrouvée 3. Chutes répétées sans étiologie corrigible retrouvée 4. Troubles cognitifs 5. Isolement et refus d'aide 6. Fin de vie
- Evaluer 'microbleeds' corticaux (MBC*, angiopathie amyloïde) à l'IRM en T2
Prise en charge combinée neurologue-cardiologue souhaitable.
- Occlusion Percutanée Auriculaire Gauche (Amplatzer, Watchman) est à discuter :
Quand risque hémorragique élevé et si sujet pas trop « âgé » quand même
(l'HAS en France CHA2DS2-Vasc \geq 4)

Comorbidités :

Le Cancer et les anti-cancéreux

Consensus ESC 2016 (working group)

- **La « cardio-oncologie »** s'affirme, son but : prévenir, dépister, traiter les maladies CV générées ou associées au traitement anticancéreux
- **Risques CV dépendent** des drogues utilisées et du contexte cancéreux : dysfonction VG avec ou sans IC, réversible ou pas, HTA, ischémie myocardique, accidents thrombo-emboliques, HTAP, pathologies péricardiques, valvulopathies, arythmies, QT long...
- **Evaluer le risque cardiotoxique** avant de débuter le traitement anticancéreux +++

Cancer

Stratégie pour la dysfonction VG

- **Molécules à risque** : anthracyclines, agents alkylants, anti-métabolites, transtuzimab, inhibiteurs de la voie du VEGF, inhibiteurs du protéasome.
- **Préalable** : mesurer FEVG (mieux echo-3D/IRM, strain GLS ++)
- **Alerte** : Si ↓ 10% de la FEVG, ↓ 15% du strain (GLS) sur le même échographe, si ↑ Troponine 72 h après la perfusion
- Si ↓ **significative FEVG** : IEC ou ARA et béta - (Si ↑ isolée de Troponine I => IEC ?)
- Si ↓ **isolée SLG, ou fortes doses cumulées anthracyclines** => surveillance plus rapprochée du malade

*Prise en charge coordonnée cardiologue - oncologue
sur le rapport risque/bénéfice au cas par cas*

PRISE EN CHARGE de l'INSUFFISANCE CARDIAQUE en 2017 devrait être multidisciplinaire

Malades difficiles souvent fragilisés par des comorbidités :
« **heart team** » pouvant inclure le diabétologue, le néphrologue, le pneumologue, le gériatologue, le psychologue, les kinés, les diététiciens, les personnels soignants, l'assistante sociale...

Quand « sentier ou terrain » difficile :

« *Bien sire, ou bizoin conné ki coté ou a pé mette ou lipiés
... sirtout bien conné ki coté pas fodé ou pose ou lipiés* »

K. Pillai (Philosophe Mauricien)

Ce qu'il ne faut pas faire:

Mauvaises indications de médicaments chez l'IC

D'après les Recommandations ESC 2016 dans ICFeR	Classe	Niveau
Pas de thiazolidinediones (glitazones) : ↑ du risque d'aggravation et d'hospitalisation	III	A
Pas d' AINS ni inhibiteurs Cox-2 : ↑ du risque d'aggravation et d'hospitalisation	III	B
Pas de Diltiazem ni Vérapamil : ↑ du risque d'aggravation (I-) et d'hospitalisation	III	C
Pas d'addition d' ARA2 (ni inhib. de la rénine) en association avec IEC et ARM : ↑ du risque d'Insuffisance rénale et d'hyperK+	III	C
Pas d'antiarythmiques aux IC avec arythmies ventriculaires asymptomatiques (<i>notamment de Classe la Ic</i>) : aggravation IC, proarythmies, décès et mort subite	III	A
Pas de drodénarone pour contrôler la FC ou le rythme dans la FA : ↑ du risque d'hospitalisation et de décès prématuré (malades en NYHA classe III et IV)	III	A
Pas d' antiarythmiques de la classe I dans la FA (malades en ICFeR)	III	A
Pas d' α-bloquants pour réduire HTA des ICFeR : aggravation IC, activation neurohormonale, Rétention hydrosodée	III	A
Pas d'introduction IRAN (ARNI) si les IEC n'ont pas été arrêtés 36 H avant (angioedèmes)		

Ce qu'il ne faut pas faire : Mauvaises indications de PM et Def. (ICD)

Recommandations ESC 2016 dans l'ICF Er	Classe	Niveau
Pas de défibrillateur avant J + 40 après un IDM : n'améliore pas le pronostic	III	A
Pas de défibrillateur dans l'insuffisance cardiaque réfractaire stade IV NYHA si le patient ne relève pas de resynchronisation (CRT), d'une assistance ventriculaire ou de la transplantation	III	C
Pas de resynchronisation (CRT) chez les patients à QRS < 130 ms (sauf peut-être petits gabarits répondeurs)	III	A
Pas de pacing rien que pour initier des béta- en l'absence d'indication conventionnelle de PM	III	C

An implantable device can be useful but it is not always a gift !

Take-home message (1) :

L'insuffisant cardiaque 'idéalement' pris en charge en 2017 serait

- Malade et entourage bien éduqués par la « Heart Team » du service hospitalier (*qq sites web à recommander*)
- Prise en charge se fasse dans un **parcours de soins**, à l'avance clairement défini entre le Cardiologue, le MG, l'infirmière à domicile (formée en IC).
- Bénéficie d'ajustements posologiques réguliers et ciblés (Adhésion des Médecins aux Guidelines améliore la survie des patients (*EJHF Nov 2017,19,1414-23*))
- Programme d'activités physiques à domicile et si possible en réadaptation cardiaque (où titration des médicaments et éducation seront facilitées)

Take-home message (2)

- Qui ne quitte pas l'hôpital avant 'stabilisation suffisante' clinique et biologique, muni d'une fiche de liaison, d'une check-list d'examens, de RVs ('Prado' - visite du 7^e jour avec le cardiologue)
- Nécessité d'une parfaite coordination entre les acteurs de la ville et de l'hôpital (réactivité des concernés, délais de RV des Cs assez courts, coaching téléphoniques...)
- Si malade 'connecté' (e-cardio) que le centre de gestion de télémédecine soit bien rôdé et rapidement réactif aux alertes (*responsabilité médicale*)
- Période vulnérable post-hospitalisation dure environ 3 mois

At discharge, close F-U of the patient : « di lait lors di fé ! »
Drugs and Devices might turn out to be useless if communication is poor !

« My heart team » au CH de Bligny dès 2003



- EDUCATION
 - READAPTATION
 - COACHING TELEPHONIQUE
- de qqes malades
- RV avant sortie
 - Appel médecins de ville

Une partie
de
l'Equipe
du
SCA 2003

Merci pour le travail initié en 2001 par le **Service de Cardiologie Aigüe** du CH Bligny dans *l'éducation précoce* des patients IC hospitalisés,
Poursuivi S. Corone au **Centre de Réadaptation Cardiaque** par une équipe multidisciplinaire (soignants, kinés, pneumo, diabéto, psycho, diététiciens, assistante sociale...)

Thanks, That's all folks !

« If I have not convinced you, I hope I will have confused you ! »

Pr Philippe Coumel, Lariboisière (1935-2004)





Définition « insuffisance cardiaque »

Syndrôme clinique caractérisé par la présence de *symptômes* typiques (dyspnée, fatigue) pouvant être accompagné ou non de *signes* cliniques comme \uparrow PVJ, crépitants, OMI, OP...

En rapport avec une *anomalie structurelle cardiaque et/ou fonctionnelle* entraînant une diminution du débit cardiaque et/ou une élévation des pressions intracardiaques au repos ou lors d'un stress.

En l'absence de symptômes, on parle de *dysfonction systolique* et/ou *diastolique VG* liée à ces mêmes anomalies structurelles ou fonctionnelles donc précurseurs de l'IC.

Comment calculer les besoins en FCM IV ? (Dilution dans 100 à 250 ml Nacl)

Hb du patient		Poids du patient		
g/dl	mmol/L	< 35 kg	35-70 kg	> 70 kg
< 10	< 6.2	500 mg	1500 mg	2000 mg
10 à 14	6.2 à 8.7	500 mg	1000 mg	1500 mg
> 14	> 8.7	500 mg	500 mg	500 mg

Perfusion hospitalière : posologie max. 1000 mg / j
Continuer la surveillance 15 min. après perf. (rares allergies)

Contrôle Ferritine et TSAT t.l.6 mois (répéter sb 500 mg FCM)
Insuffisant rénal dialysé : max. 200 mg / inj./ j

Comorbidités : Diabète

Pourquoi prévalence élevée du diabète dans l'IC ?

Hypothèses

- **Sédentarité, perte de muscles squelettiques**
- **« Cytokines release » effets néfastes sur le pancréas, le foie, les muscles lisses**
- **Activation neuro-hormonale (SNA, SRAA)**

Comorbidités : Diabète

Pourquoi prévalence élevée d'IC chez le diabétique ?

Hypothèses évoquées

- Plus d'athérome, plus d'ischémie
- « Myocardiopathie diabétique » et ses 2 phénotypes (restrictive-HFpEF et dilatée-HFrEF)... dysfonction endothéliale, inflammation, rigidité, troubles de la microcirculation coronaire, activation SNA...

Encore trop tôt pour dire si CPAP (PPC) prévient les événements CV associés au SAHOS ⁽³⁾

- **SAVE-study⁽¹⁾** : (après phase de run-in, sur 2717 pts éligibles - AVC, coronariens
 - CPAP (seulement 3.3 h) + traitement médical : 1359 pts
 - Traitement médical seul : 1358 pts

=> Aucun bénéfice en terme de prévention CV (MACE idem)

Bénéfice seulement sur les symptômes (somnolence)

- **Méta-analyse de YU ⁽²⁾** : 10 études, 7266 pts (5683 SAHOS, 1583 SAC)

=> Pas de bénéfice CV : MACE, décès CV et toutes causes, AVC, IC,

Bénéfice seulement sur les symptômes (somnolence)

(1) Jie YU et al. JAMA 2017;318(2): 156-166

(3) GOTTLIEB DJ (editorial) JAMA 2017;318(2):128-130

(2) McEVOY R D et al. NEJM 2016;375:919-931

En PRATIQUE :

devant un SAS central/mixte tout venant

- Avant d'initier le traitement s'assurer qu'il s'agit bien d'un SAS Central (eg : obèse et qualité parfois médiocre du signal des ceintures)
- Faire gazométrie artérielle (distinguer les SAS Centraux hypercapniques vs SAS Centraux normo/hypocapniques)
- Enquête étiologique (Connaître la F° VG systolique et diastolique précise du patient avant l'ASV)
- Surveillance de l'efficacité thérapeutique de l'ASV et de la FEVG du patient (shift ICFEp à l'ICFEr)

Collaboration étroite du pneumologue et du cardiologue

Les indications des VAA (ASV)

- ICFEp (HFpEF)
- SAS « complexe » (obstructifs, IAH > 5/h sous PPC)
- SAS central induits par les opiacés
- SAS central post-AVC
- SAS central idiopathique....

Les indications des VAA (ASV)

- ICFEp (HFpEF)
- SAS « complexe » (obstructifs, IAH > 5/h sous PPC)
- SAS central induits par les opiacés
- SAS central post-AVC
- SAS central idiopathique

Le syndrome Cardio-Rénal-Anémique est un cercle vicieux auto-aggravant

