

Lignes Directrices sur le Traitement de l'Insuffisance Cardiaque – Édition 2021

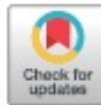


Serge Lepage, MD
Université de Sherbrooke
Nadia Giannetti, MD
Université McGill

Conflits d'intérêts potentiels

- Serge Lepage
 - Consultants :Boehringer Ingelheim, BMS , Novartis , Servier
 - Conférences : Bayer, Novartis ; Astra Zeneca
 - Essais Clinique: Novartis, BMS,
- Nadia Giannetti
 - Consultation et conférences: Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Servier, Merck et Novartis.
 - Participation à des essais cliniques: Amgen, Abbott, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Merck, Novartis, Pfizer, Servier et Sanofi.

Nouveaux standards de thérapie pharmacologique pour l'insuffisance cardiaque avec FEVG réduite



Canadian Journal of Cardiology 37 (2021) 531–546

Society Guidelines

CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

Primary Panel: Michael McDonald, MD (Co-chair),^a Sean Virani, MD (Co-chair),^b Michael Chan, MBBS,^c Anique Ducharme, MD,^d Justin A. Ezekowitz, MBBCh,^e Nadia Giannetti, MD,^f George A. Heckman, MD,^g Jonathan G. Howlett, MD,^h Sheri L. Koshman, Pharm D,^e Serge Lepage, MD,ⁱ Lisa Mielniczuk, MD,^j Gordon W. Moe, MD,^k Eileen O'Meara, MD,^d Elizabeth Swiggum, MD,^l Mustafa Toma, MD,^b Shelley Zieroth, MD,^m **Secondary Panel:** Kim Anderson, MD,ⁿ Sharon A. Bray, EdD,^a Brian Clarke, MD,^h Alain Cohen-Solal, MD,^o Michel D'Astous, MD,^p Margot Davis, MD,^b Sabe De, MD,^q Andrew D.M. Grant, MD,^h Adam Grzeslo, MD,^r Jodi Heshka, MD,^s Sabina Keen, MD,^r Simon Kouz, MD,^r Douglas Lee, MD, PhD,^a Frederick A. Masoudi, MD MSPH,^u Robert McKelvie, MD,^v Marie-Claude Parent, MD,^d Stephanie Poon, MD,^w Miroslaw Rajda, MD,ⁿ Abhinav Sharma, MD,^f Kyla Siatecki, MN, NP,^m Kate Storm, NP,ⁿ Bruce Sussex, MBBS,^x Harriette Van Spall, MD MPH,^r and Amelia Ming Ching Yip, MD^y

ICFER-FEVG $\leq 40\%$ symptomatique
Tx de base en 2021

***Recommandation 1: En absence de contre-indication,
tout patient devrait être traité avec une combinaison de ces 4 agents;
Forte recommandation, qualité d'evidence modérée***

**ARNI
iECA/ARA**

β -Bloqueur

ARM
*Antagoniste des
Récepteurs
Minéralocorticoïdes*

iSGLT2

HRrEF: LVEF $\leq$ 40% AND SYMPTOMS

Initiate Standard Therapies

ARNI or ACEi/ARB
Then substitute ARNI

BETA BLOCKER

MRA

SGLT2 INHIBITOR



Assess Clinical Factors for Additional Interventions

HR >70 bpm and sinus rhythm

- Consider ivabradine*

Recent HF hospitalization

- Consider vericiguat**

Black patients on optimal
GDMT, or patients unable to
tolerate ARNI/ACEi/ARB

- Consider combination hydralazine-nitrates

Suboptimal rate control for AF,
or persistent symptoms despite
optimized GDMT

- Consider digoxin

Initiate standard therapies as soon as possible and titrate every 2-4 weeks to target or maximally tolerated dose over 3-6 months



Reassess LVEF, Symptoms, Clinical Risk



NYHA III/IV, Advanced HF
or High-Risk Markers

CONSIDER

- Referral for advanced HF therapy (mechanical circulatory support/transplant)
- Referral for supportive/palliative care



LVEF $\leq$ 35%
and NYHA I-IV (ambulatory)

Refer to CCS CRT/ICD recommendations



LVEF $\leq$ 35%
and NYHA I, and Low Risk

Continue present management, reassess
as needed

Femme de 70 ans se présente aux urgences, en temps de pandémie Covid...

- HTA x 8 ans, DLP, Tabac D/C x 10 ans
- Dyspnée de novo x 6 mois; se présente pour dyspnée progressive et OTP x 2 sem; Rx: Perindopril 4mg PO die, rosuvastatine 10mg PO die
- BEG, Pls 88, TA 150/88mmHg, TVC N, B1, B2 N, souffle syst apical 2/6, crépitants aux bases 1/3, abdo sple, pas hsm, OMI trace
- FSC N, Creat 120, K 3.6, UACR N, HbA1c 5.9%, NT-proBNP 942, TSH N, DLP OK, Test Covid neg; RX pms= surcharge légère; ECG: RS 84, ANSR, ESVs isolées
- Lasix 20mg IV q 8h x 2 doses puis réévaluer: le lendemain matin , elle va mieux, a hâte de partir, Pls 80 bpm, TA 142/85mmHg, crépitants résolus, pas de signes d'IVD, K 3.2 et creat stable
- ETT obtenue au matin: FEVG 38%, HK diffuse, remodelage concentrique du VG, OG légèrement dilatée, IM 2/4, IT 2/4, PAPs N
- Vous faites quoi?

F 70 A – Votez pour la meilleure option selon vous dans le contexte actuel...



- A. Mibi en externe, changer Perindopril pour Sacubitril-Valsartan 24/26mg bid et ajout de bisoprolol 1.25 mg die, répléter potassium avant congé, RDV dans 2 sem et labos jour du RDV
- B. Mibi en externe, changer Perindopril pour Sacubril-Valsartan 24/26mg bid, ajout de spironolactone 12.5mg die, RDV dans 2 sem c labos 7 jrs
- C. Mibi en externe, ajout de Lasix 20mg die, K dur 8mEq PO die, RDV dans 2 sem avec labos et vous verrez alors à modifier le traitement
- D. Mibi en externe, ajout de bisoprolol 1.25mg PO die, corriger K+ et ajout de dapagliflozine 10mg PO die, RDV avec labos dans 2 semaines
- E. Hospitaliser la patiente pour investiguer et débiter son optimisation de Tx IC à l'hôpital

NOUVEAU En l'absence de contre-indications, nous recommandons que les patients atteints d'ICFER soient traités au moyen d'un traitement d'association incluant 1 médicament factuel de chacune des catégories suivantes : a. inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine (ARNI) (ou IECA/ARA); b. bêta-bloquant; c. antagoniste du récepteur minéralocorticoïde (MRA); et d. inhibiteur du SGLT-2 (**Forte recommandation; Preuve de qualité modérée**).

NOUVEAU Nous recommandons l'utilisation d'un ARNI au lieu d'un IECA ou d'un ARA chez les patients atteints d'ICFER dont les symptômes persistent malgré des doses appropriées d'un traitement médical conforme aux lignes directrices dans le but de réduire le décès CV, les hospitalisations pour IC et les symptômes (**Forte recommandation; Preuve de qualité élevée**).

NOUVEAU Nous recommandons que les patients hospitalisés pour une IC à décompensation aiguë avec ICFER passent d'un IECA ou d'un ARA à un ARNI, dès que leur état est stabilisé et avant leur congé de l'hôpital (**Forte recommandation; Preuve de qualité modérée**).

NOUVEAU Nous suggérons que les patients hospitalisés et ayant reçu un nouveau diagnostic d'ICFER reçoivent un IRAN à titre de traitement de première intention plutôt qu'un IECA ou un ARA (**Faible recommandation; Preuve de qualité modérée**).

Remboursement??
Dr Lepage?

Les traitements, les doses et les contextes cliniques

- Pour un traitement optimal, utiliser de préférence des agents à doses cibles qui ont été démontrés bénéfiques dans des essais cliniques
- Si les doses obtenues dans ces essais ne peuvent être tolérées, utiliser la dose maximale tolérée (Forte recommandation, forte qualité d'evidence)

Table 2. Standard therapies and their initial and optimal dose targets for patients with HFrEF

Drug class	Specific agent	Start dose	Target dose
ARNI	Sacubitril-valsartan	50-100 mg BID (dose rounded)	200 mg BID (dose rounded)
ACEI	Enalapril	1.25-2.5 mg BID	10 mg BID/20 mg BID (NYHA IV)
	Lisinopril	2.5-5 mg daily	20-35 mg daily
	Perindopril	2-4 mg daily	4-8 mg daily
	Ramipril	1.25-2.5 mg BID	5 mg BID
	Trandolapril	1-2 mg daily	4 mg daily
ARB	Candesartan	4-8 mg daily	32 mg daily
	Valsartan	40 mg BID	160 mg BID
β-Blocker	Carvedilol	3.125 mg BID	25 mg BID/50 mg BID (> 85 kg)
	Bisoprolol	1.25 mg daily	10 mg daily
	Metoprolol (CR/XL)	12.2-25 mg daily	200 mg daily
MRA	Spironolactone	12.5 mg daily	25-50 mg daily
	Eplerenone	25 mg daily	50 mg daily
SGLT2 inhibitor	Dapagliflozin	10 mg daily	10 mg daily
	Empagliflozin	10 mg daily	10-25 mg daily
	Canagliflozin	100 mg daily	100-300 mg daily
Sinus node inhibitor	Ivabradine	2.5-5 mg BID	7.5 mg BID
sGC stimulator	Vericiguat	2.5 mg daily	10 mg daily
Vasodilator	Hydralazine and isosorbide dinitrate	10-37.5 mg TID/10-20 mg TID	75-100 mg TID or QID/40 mg TID
Cardiac glycosides	Digoxin	0.0625-0.125 mg daily	Not applicable: monitor for toxicity

ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BID, twice per day; CR/XL, controlled release/extended release; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA, New York Heart Association; QID, 4 times per day; sGC, soluble guanylate cyclase; SGLT, sodium glucose transport; TID, 3 times per day.

Évolution de la FE sous sacubitril/valsartan (ARNI)

- **Sacharczuk et al. (2020)**
 - Après 30 jours, un remodelage favorable fût observé (LV et LA)
 - Aucun changement significatif de la FE (30% versus 31.5%, $p=0.052$)
- **Maurin et al. (2017)**
 - Cohorte monocentrique de 129 patients HFrEF traités au sacubitril/valsartan
 - Sur les 129 patients incluent; 80 patients ont finalement obtenu leur échographie (baseline-3 mois)
 - La fraction d'éjection avaient augmentée de 18% ($31.9 \pm 8.2\%$ versus $28.4 \pm 7.7\%$, $p < 0.0011$)
 - Une différence de 3,5% supplémentaire fût observée
- Prove HF
 - 794 pts FE 35 % et moins

FE initiale	FE 6 mois	FE 12 mois
28,2%	37,5%	43,5%

M. G – Un cas un peu plus compliqué RDV tel

- H 72, MCAS S/P pontages
- CMP isch c FE 32% en 2017 et augm FEVG à 40% en 2021/3
- S/P CRT-D (prev primaire) 2017 : Dern interrogation pas de TV/FV, batterie 4 ans, BiV 98%
- Db2 – HbA1c 2 oct 2020 = 7.4% (insulinémie 152) – attend RDV MDF pour suivi du Db2
- ASO carotides
- DLP (2 oct: LDL 1.6, CT 3.1, HDL 0.8, TG 1.5)
- IRC creat de base env. 200 – suivi néphro à venir (connu x années)
- DFG_e 31 c creat 190 umol/L le 2 mars 2021, K 4.3
- Ratio Albumine/creatinine sur miction: 102 mg/mmoL (albuminurie avérée)

M. G - Peut-on modifier le Px du patient?

- Va bien, joue au golf en voiturette et dyspnée si va trop vite ou en montant côte... CF 2/4 NYHA
- Pas d'angor ou autres Sx cardiovasc, Pls 61, TA 119/65mmHg
- **Medication:**
 - ❖ Sitagliptine (Januvia) 25mg die
 - ❖ Syntroid 50mcg die
 - ❖ Vitamine D 10000 UI 1x/sem
 - ❖ One Alpha (alfacalcidol) 0.25mcg die
 - ❖ Pravastatine 40mg die
 - ❖ Metoprolol 12.5mg bid
 - ❖ Candesartan 4mg die
 - ❖ Kayexalate 1mEq/g 20g PO 3x/sem
 - ❖ AAS 80mg PO die
 - ❖ Allopurinol 100mg PO die

Prochaine
étape?

M. G - Comment modifier le Px du patient?

- Va bien, joue au golf en voiturette et dyspnée si va trop vite ou en montant côte...
- CF 2/4 NYHA
- Pas d'angor ou autres Sx cardiovasc, Pls 61, TA 112/65mmHg

- **Medication:**

- ❖ Sitagliptine (Januvia) 25mg die
- ❖ Syntroid 50mcg die
- ❖ Vitamine D 10000 UI 1x/sem
- ❖ One Alpha (alfacalcidol) 0.25mcg die
- ❖ Pravastatine 40mg die
- ❖ Metoprolol 12.5mg bid
- ❖ Candesartan 4mg die
- ❖ Kayexalate 1mEq/g 20g PO 3x/sem
- ❖ AAS 80mg PO die
- ❖ Allopurinol 100mg PO die

Prochaine
étape?

1. Ajouter spironolactone 12.5mg PO die
2. Ajouter dapagliflozin 10mg PO die
3. Augmenter candesartan à 8mg PO die
4. Augmenter metoprolol à 25mg PO bid
5. Changer le candesartan pour sacubitril-valsartan

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

Key Inclusion Criteria

- ≥18 years of age
- eGFR ≥25 to ≤75 mL/min/1.73m²
- UACR ≥22.6 to ≤565.6 mg/mmol (≥200 mg/g but ≤5000 mg/g)
- Stable max tolerated dose of ACEi/ARB for ≥4 weeks
- With and without T2D

Key Exclusion Criteria

- T1D
- Polycystic kidney disease, lupus nephritis, ANCA-associated vasculitis
- Immunosuppressive therapy ≤6 months prior to enrollment

1:1
Double-blind

Dapagliflozin 10 mg
+ standard of care

Placebo
+ standard of care

4304 Randomized
Median follow-up 2.4 years

End Points

Primary Outcome

Composite of sustained ≥50% eGFR decline, ESKD^a, renal or CV death

Secondary Outcomes

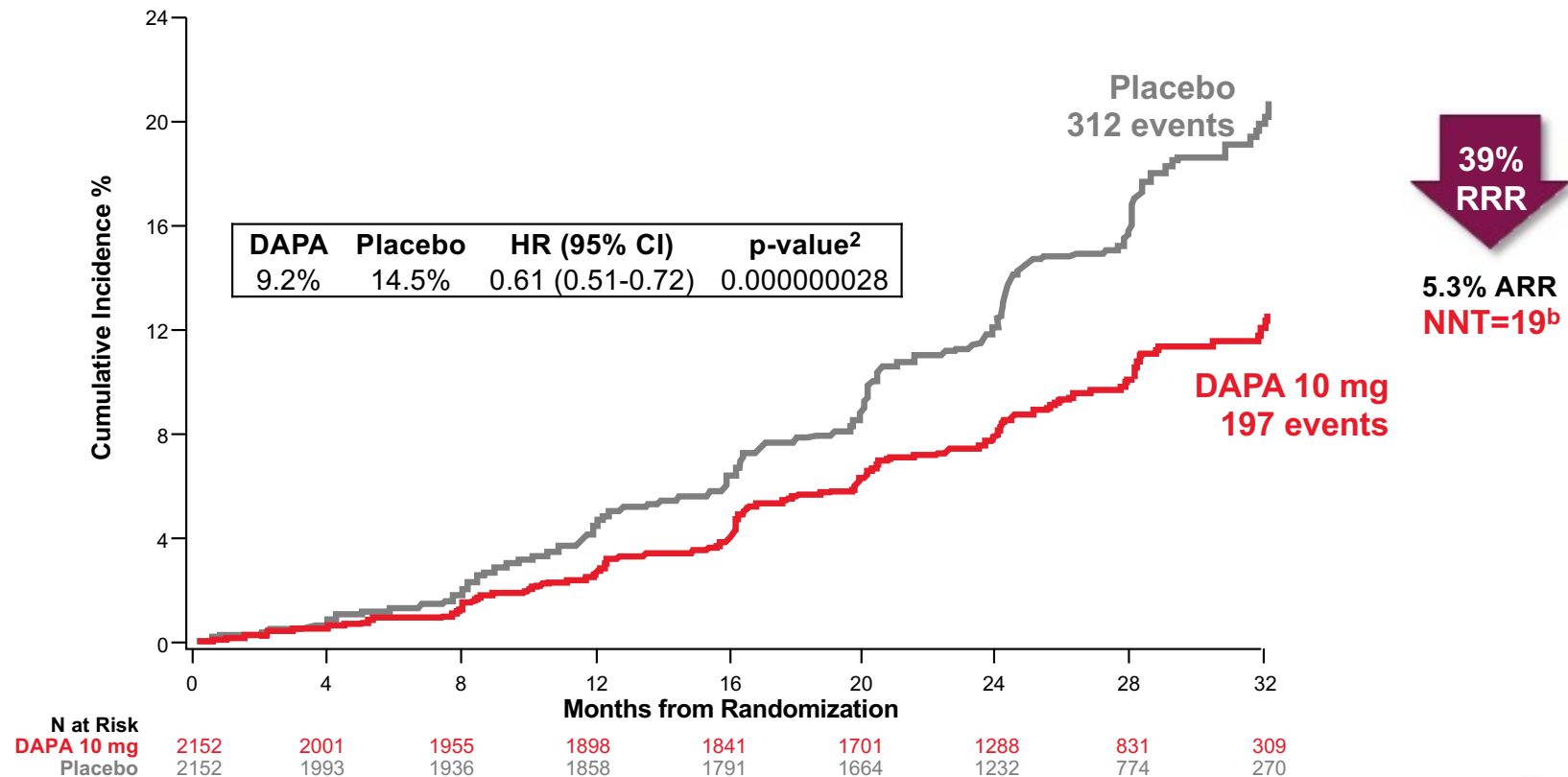
- Composite of sustained ≥50% eGFR decline, ESKD, or renal death
- Composite of CV death or hHF
- All-cause mortality

^aESKD defined as the need for maintenance dialysis (peritoneal or hemodialysis) for more than 28 days, 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 et al. Online ahead of print. *N Engl J Med*. 2020.

Issue primaire composée: Déclin soutenu $\geq 50\%$ du DFGe, IRT, mortalité rénale ou CV

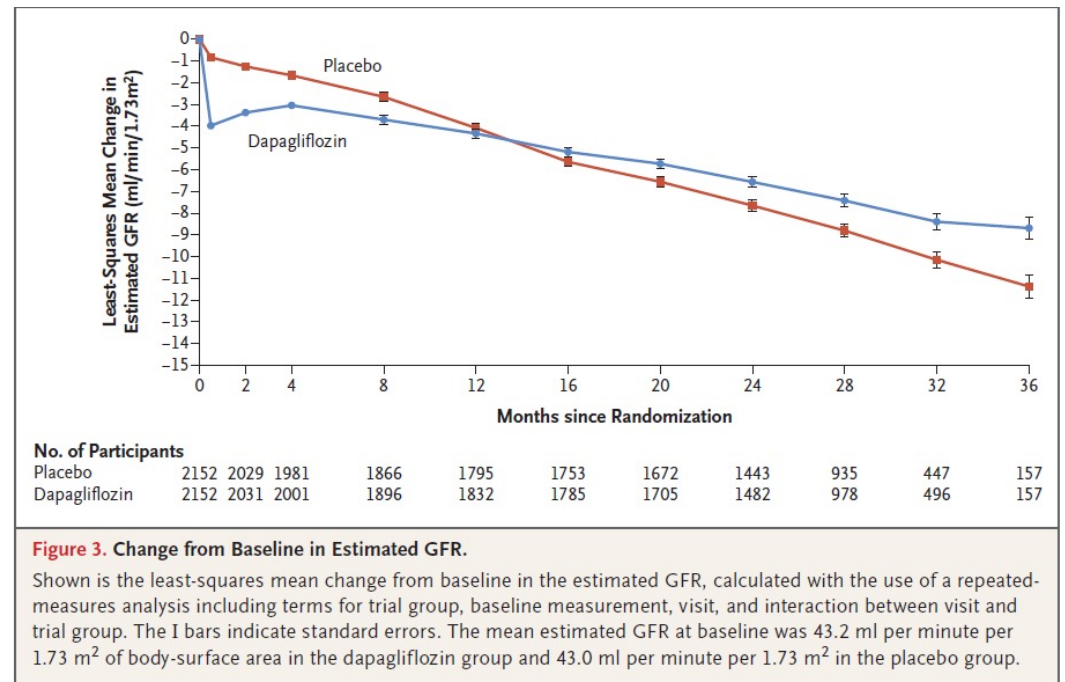


1. Heerspink HJL et al. Online ahead of print. *N Engl J Med*. 2020; 2. Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress – The Digital Experience; August 29 – September 1, 2020; 3. Heerspink HJL et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:274–282.

DAPA-CKD

Avec ou sans diabète type 2

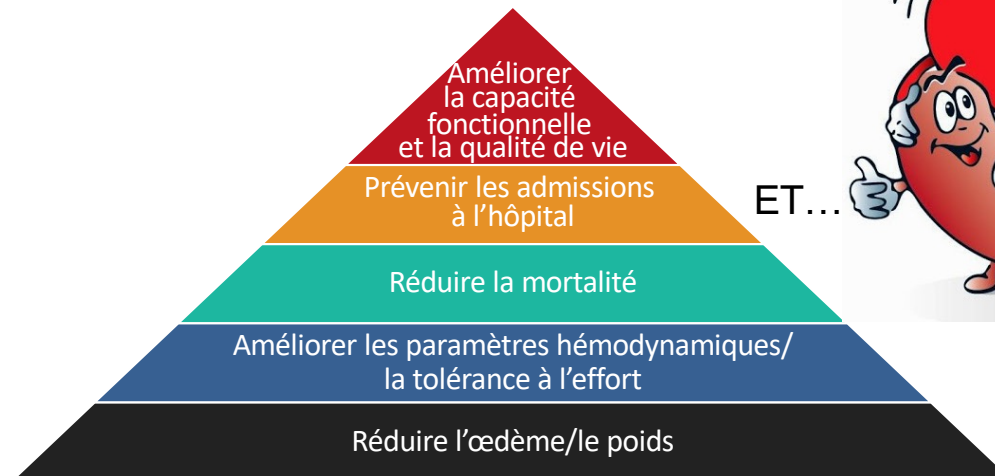
PROTECTION RÉNALE



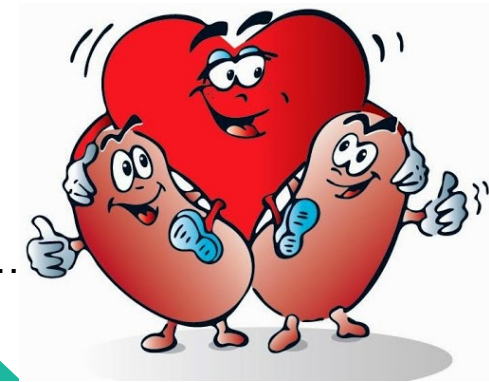
Inhibiteurs SGLT2 – Les recommandations

- Dapagliflozin ou empagliflozin dans l'ICFER avec ou sans diabète type 2, pour améliorer les Sx et la qualité de vie et pour réduire le risque d'hospitalisation et/ou mortalité cardiovasculaire (forte recommandation, haute qualité d'évidence)
- Empa, cana ou dapa pour le Tx des pts avec Db type 2 et maladie CV pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC et la mortalité CV (forte recommandation, haute qualité d'évidence)
- Dapa chez patients Db type 2 de 50 ans et plus avec Mx CV pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC (forte recommandation, haute qualité d'évidence)
- Cana ou dapa pour patients avec atteinte rénale albuminurique, avec ou sans Db type 2, pour réduire les risques d'IC et de progression de la maladie rénale (forte recommandation, haute qualité d'évidence)

Évolution des objectifs dans la prise en charge de l'IC



ET...



« Il est désormais reconnu que la prévention de l'hospitalisation pour IC et l'amélioration de la capacité fonctionnelle sont d'importants bénéfices à prendre en considération si un taux excessif de mortalité est exclu. »

Données de la SQIC

Patients avec FEVG ≤ 40%

2022-04-23

Statut au 23 avr. 2022	% de prescription selon les classes de médicaments Total de patients actifs avec dernière FEVG de 40 et moins Tous les établissements 6550 sur 10759 patients actifs																	
Classe Rx/âge/sexe	18-29 ans		30-39 ans		40-49 ans		50-59 ans		60-69 ans		70-79 ans		80-89 ans		90 ans et +		Total	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	Nbre	%*
Diurétique	10	7	45	14	85	25	280	85	574	210	912	314	702	322	122	94	3801	58.0 %
Bêta bloqueur (6432 pts)	27	12	90	26	185	51	584	161	1169	375	1496	527	886	390	123	88	6190	96.2 %
IECA (5133 pts)	3	3	17	7	31	11	96	22	145	57	174	76	131	58	35	28	894	17.4 %
ARA (4404 pts)	2	2	6	4	17	5	38	18	107	46	100	59	86	53	17	15	575	13.1 %
Bloqueur aldostérone (5949 pts)	22	8	78	19	153	41	450	128	861	290	1046	364	587	269	64	52	4432	74.5 %
Anti-coagulant	7		24	4	44	7	174	40	468	104	791	244	593	208	79	53	2840	43.4 %
Digitale		1	2		11		27	4	77	17	89	42	54	42	12	13	391	6.0 %
Antiarythmique	1		4		9	3	62	17	180	40	274	61	161	51	17	11	891	13.6 %
Nitrates	1	1	7		31	6	156	38	388	104	582	165	369	136	57	41	2082	31.8 %
Sacub/Valsar (5920 pts)	22	7	69	14	139	36	441	115	864	254	1115	353	532	213	46	25	4245	71.7 %
iSGLT-2 (6004 pts)	13	3	39	6	88	24	288	81	606	173	711	204	279	100	13	8	2636	43.9 %
IVAB (4886 pts)	3	1	10	2	30	9	37	23	55	28	46	20	10	6	2	1	283	5.8 %

EF>40 % 6,9%

Lignes Directrices sur le Traitement de l'Insuffisance Cardiaque – Édition 2021

Nadia Giannetti, MD
Université McGill



HFrEF: LVEF $\leq$ 40% AND SYMPTOMS

Initiate Standard Therapies

ARNI or ACEi/ARB
then substitute **ARNI**

BETA BLOCKER

MRA

SGLT2 INHIBITOR



Assess Clinical Factors for Additional Interventions

HR >70 bpm and
sinus rhythm

- Consider ivabradine*

Recent HF hospitalization

- Consider vericiguat **

Black patients on optimal GDMT,
or patients unable to tolerate
ARNI/ACEi/ARB

- Consider combination
hydralazine-nitrates

Suboptimal rate control for
AF, or persistent symptoms
despite optimized GDMT

- Consider digoxin

**NYHA III/IV, Advanced HF
or High-Risk Markers**

CONSIDER

- Referral for advanced HF
therapy (mechanical circulatory
support/transplant)
- Referral for supportive/palliative care

**LVEF $\leq$ 35% and
NYHA I-IV (ambulatory)**

Refer to CCS CRT/ICD
recommendations

**LVEF $>$ 35%,
NYHA I, and Low Risk**

Continue present management,
reassess as needed

Step 3

Hospitalisation pour IC décompensée

- H 57, IC décompensée
- Jour 2: Pls 82 reg, TA 108/60, Sat 98%, TVC 7, Crepit résolus, OMI 1+ max
- ➔ Lasix PO
- FSC N, Creat 90, K 4.0, NT-proBNP 1500, hsTnT 20
- Mibi: Pas d'ischémie, dysfonction modérée diffuse du VG
- Médication en cours
 - Lasix 20mg PO bid
 - Sacubitril/valsartan 49/51mg PO bid
 - Carvedilol 25mg PO bid
 - Empagliflozine 10mg PO die
 - Eplerénone 25mg PO die

Prochaine
étape?

Hospitalisation pour IC décompensée

- Médication en cours
 - Lasix 20mg PO bid
 - Sacubitril/valsartan 49/51mg PO bid
 - Carvedilol 25mg PO bid
 - Empagliflozine 10mg PO die
 - Eplerénone 25mg PO die

Prochaine
étape?

1. Ajouter ivabradine 5mg PO bid
2. Ajouter vericiguat 2.5mg PO die
3. Augmenter sacubitril/valsartan à 97-103mg PO bid
4. Augmenter Eplerénone à 50mg PO die et diminuer lasix

L'ivabradine diminue significativement la mortalité totale et CV

Table 4 Outcomes and treatment effect in patients with a heart rate ≥ 77 b.p.m. at rest

	Outcomes, % (n)		Treatment effect of ivabradine vs. placebo			
	Ivabradine (n = 1657)	Placebo (n = 1700)	NNT	HR	95% CI	P
CV mortality or hospitalization for worsening HF	27.4% (n = 454)	34.1% (n = 581)	17	0.75	0.67–0.85	<0.0001
CV hospitalization	32.2% (n = 534)	38.0% (n = 647)	18	0.79	0.71–0.89	<0.0001
CV mortality	15.3% (n = 255)	18.3% (n = 312)	64	0.81	0.69–0.96	0.0137
Hospitalization for worsening HF	17.9% (n = 298)	24.5% (n = 418)	18	0.69	0.59–0.80	<0.0001
HF death	4.0% (n = 67)	6.2% (n = 107)	94	0.61	0.45–0.83	0.0017
All-cause hospitalization	40.2% (n = 667)	45.7% (n = 778)	17	0.82	0.74–0.91	0.0002
All-cause mortality	17.2% (n = 285)	20.5% (n = 350)	56	0.81	0.69–0.94	0.0074

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HF, heart failure; HR, hazard ratio; NNT, number needed to be treated to prevent pre-specified outcomes within 1 year.

SHIFT- patient était stable

Critères Inclusion et Exclusion

Essai VICTORIA

Vericiguat: Soluble guanylate cyclase activator

Inclusion Criteria

“Chronic HF”

after

“Worsening Event”

- NYHA class II to IV
- LVEF <45%
- Guideline-based HF therapies

- Recent HFH or iv diuretic use
- Very elevated BNP or NT-proBNP

BNP ≥ 300 and NT-proBNP $\geq 1,000$ pg/mL NSR
BNP ≥ 500 and NT-proBNP $\geq 1,600$ pg/mL AF

Participants may have been randomized as an inpatient or an outpatient but must have met criteria for clinical stability

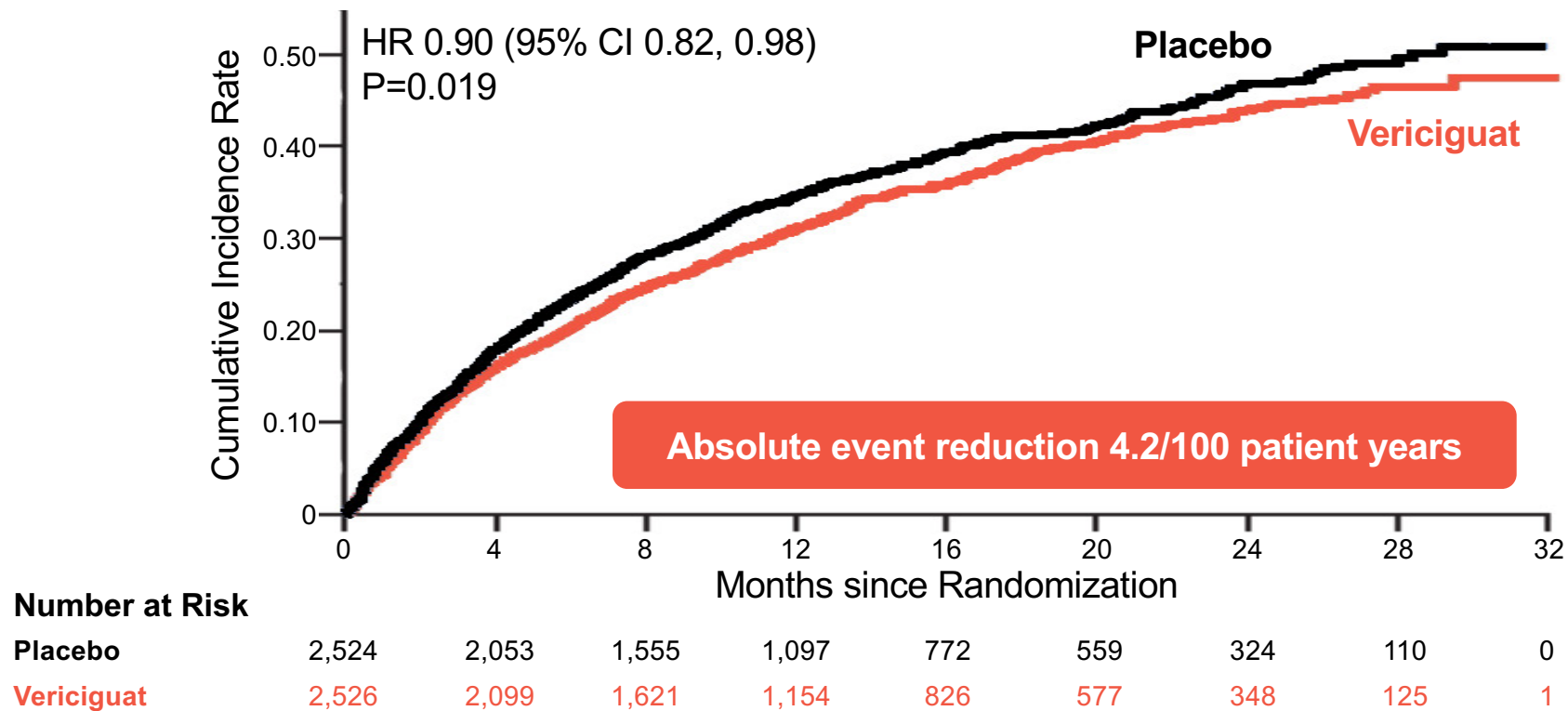
Exclusion Criteria

- Long-acting nitrates, PDE5 inhibitors, riociguat
- Awaiting heart transplantation, continuous iv inotropes, or has/anticipates ventricular assist device
- eGFR <15 mL/min/1.73m² or chronic dialysis
- Severe pulmonary disease
- Severe hepatic insufficiency
- Correctable cardiac comorbidities

BNP, brain natriuretic peptide; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, heart failure; HFH, hospitalization for heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PDE5, phosphodiesterase type 5; NYHA, New York Heart Association.
Armstrong PW et al. N Engl J Med. 2020; 382:1883-1893.

Issue primaire VICTORIA

Temps jusqu'à la mortalité CV ou la première hospitalisation pour IC



Adapted from Armstrong PW et al. N Engl J Med. 2020; 382:1883-1893.

VICTORIA: Résultats primaires et secondaires

	Vericiguat (N=2526)		Placebo (N=2524)		Treatment Comparison	
	%	Events/ 100 Pt-Yrs	%	Events/ 100 Pt-Yrs	HR (95%)*	P-value†
PRIMARY COMPOSITE OUTCOME	35.5	33.6	38.5	37.8	0.90 (0.82–0.98)	0.019
HF hospitalization	27.4		29.6			
Cardiovascular death‡	8.2		8.9			
SECONDARY OUTCOMES						
Cardiovascular death	16.4	12.9	17.5	13.9	0.93 (0.81–1.06)	0.269
HF hospitalization	27.4	25.9	29.6	29.1	0.90 (0.81–1.00)	0.048
Total HF hospitalizations		38.3		42.4	0.91 (0.84–0.99)	0.023
Secondary composite outcome	37.9	35.9	40.9	40.1	0.90 (0.83–0.98)	0.021
HF hospitalization	27.4		29.6			
All-cause mortality‡	10.5		11.3			
All-cause mortality	20.3	16.0	21.2	16.9	0.95 (0.84–1.07)	0.377

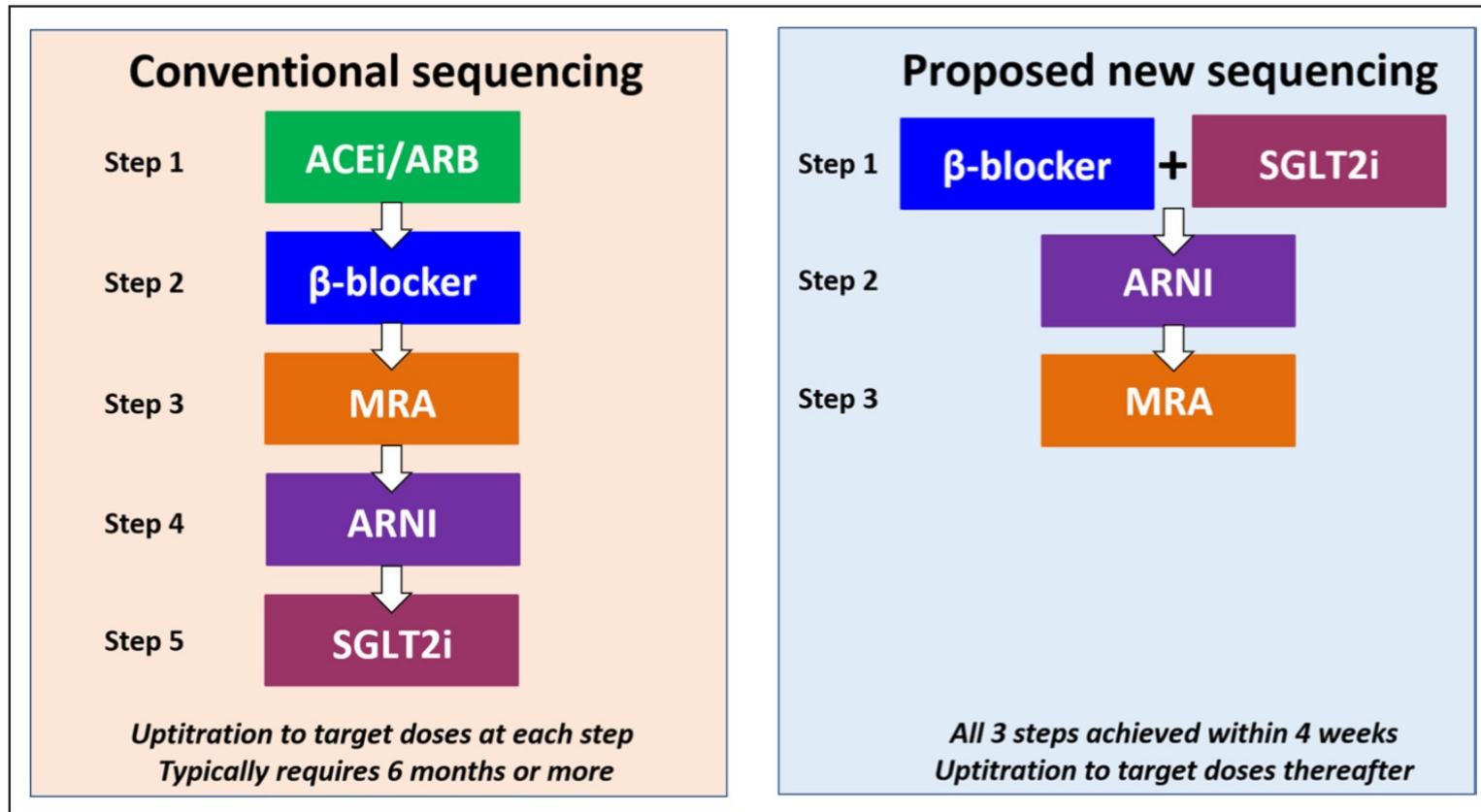
Caractéristiques de base Cohortes des essais cliniques pour Tx ICFER

	PARADIGM-HF ¹	DAPA-HF ²	EMPEROR-Reduced ³	VICTORIA ⁴
Age (years)	64	66	68	68
Ejection fraction (%)	30	31	28	29
NT-pro BNP (pg/mL)	1,631	1,446	1926	2,821
NYHA II (%)	70	68	75	59
eGFR <60 mL/min/1.73 m ² (%)	32	41	48	53
HFH within 12 months (%)	42	27	31	100 <i>worsening heart failure 6 months</i>

eGFR, estimated glomerular filtration rate; HFH, heart failure hospitalization; HFREF, heart failure with reduced ejection fraction; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association.

1. McMurray JJV et al. N Engl J Med. 2014;371:993-1004. 2. McMurray JJV et al. N Engl J Med. 2019;381:1995-2008. 3. Packer M et al. N Engl J Med. 2020;383:1413-1424. 4. Armstrong PW et al. N Engl J Med. 2020; 382:1883-1893. 5. Teerlink JR et al. N Engl J Med. 2021;384:105-116.

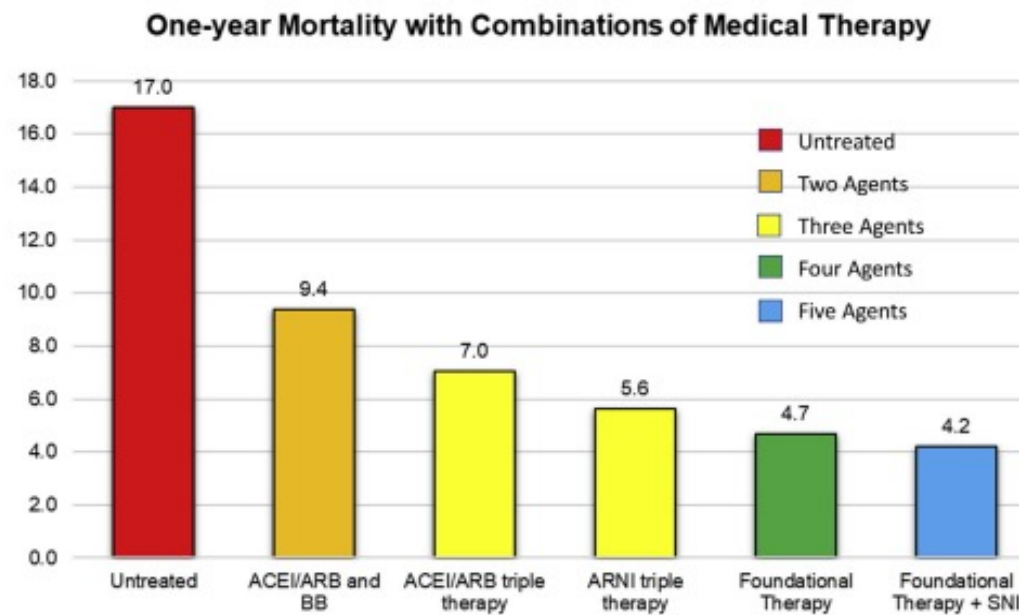
Comment prescrire?



Combinaison des médicaments

Miller et al.
Cluster Scheme for HFrEF Drug Therapy

63



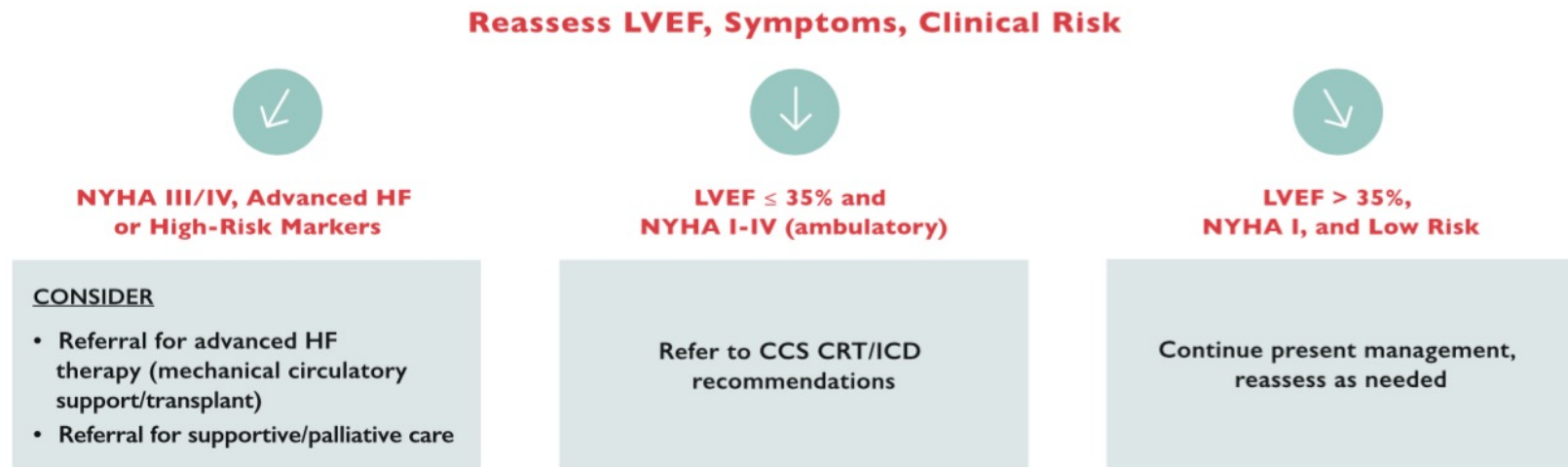
Canadian Journal of Cardiology 37 (2021) 632–643

Les médicaments recommandés en IC ont des effets distincts:
L'approche non-linéaire de l'utilisation de la pharmacopée permet de potentialiser les bénéfices cliniques

	ACEi/ARB	ARNI	BB	Ivabradine	Diurétique	ARM	SGLT2i
Diurèse pour réduire œdème		X			X	X	X
Effet sur le remodelage cardiaque	X	X	X	X		X	
↓ Hospitalisation IC	X	X	X	X		X	X
↓ Mort CV	X	X	X			X	X
Protection Rénale	X	X					X
T2DM		X					X
↓ Effet sur la pression artérielle	X	X	X		X	X	X

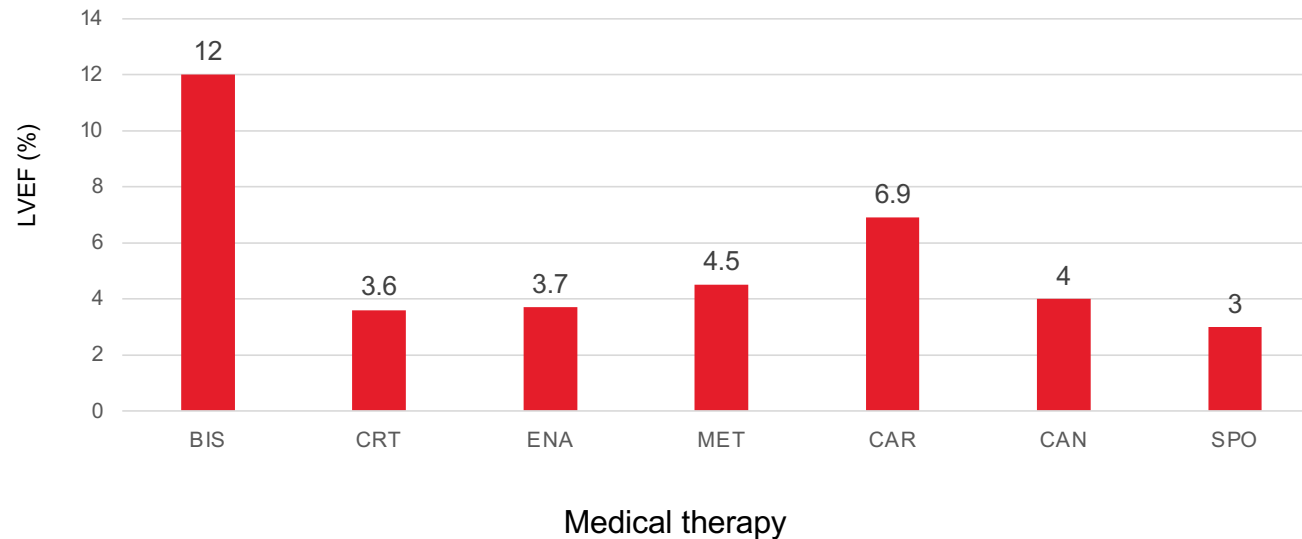
ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BB, beta-blocker; BP, blood pressure; CV, cardiovascular; HF, heart failure; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor

Après le traitement médical



Répéter la FE

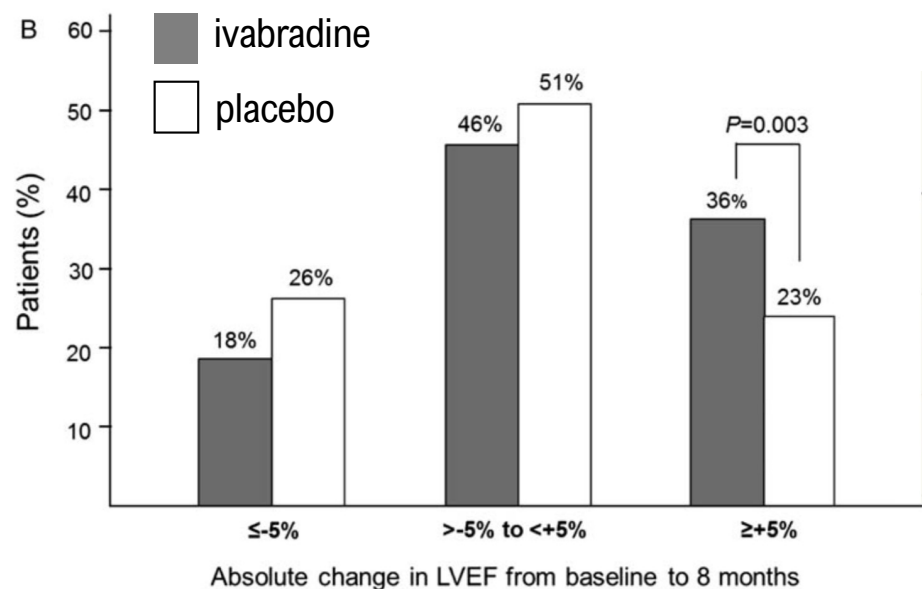
Conventional HF therapies increase LVEF (reverse remodeling) compared to placebo



A 5% increase in LVEF corresponded to a 14% mortality reduction*

Data are based on the results of a meta-analysis of 30 mortality trials including a total of 69,766 patients who were followed for a median of 17 months.*95% CI (0.77, 0.96)
BIS: Bisoprolol, CAR: Carvedilol; CAN: Candesartan, CRT: Cardiac resynchronization therapy; ENA, enalapril; MET: Metoprolol, SPO: Spironolactone.
Kramer JACC 2010 July 27: 392-406. Katsi V. Heart Fail Rev 2017;641-655.

Additional medical therapy improvements in LVEF



Echo sub-study of 411 patients in the SHIFT Trial;
Baseline vs 8 month follow up

Tardif et al, Eur Heart J 2011

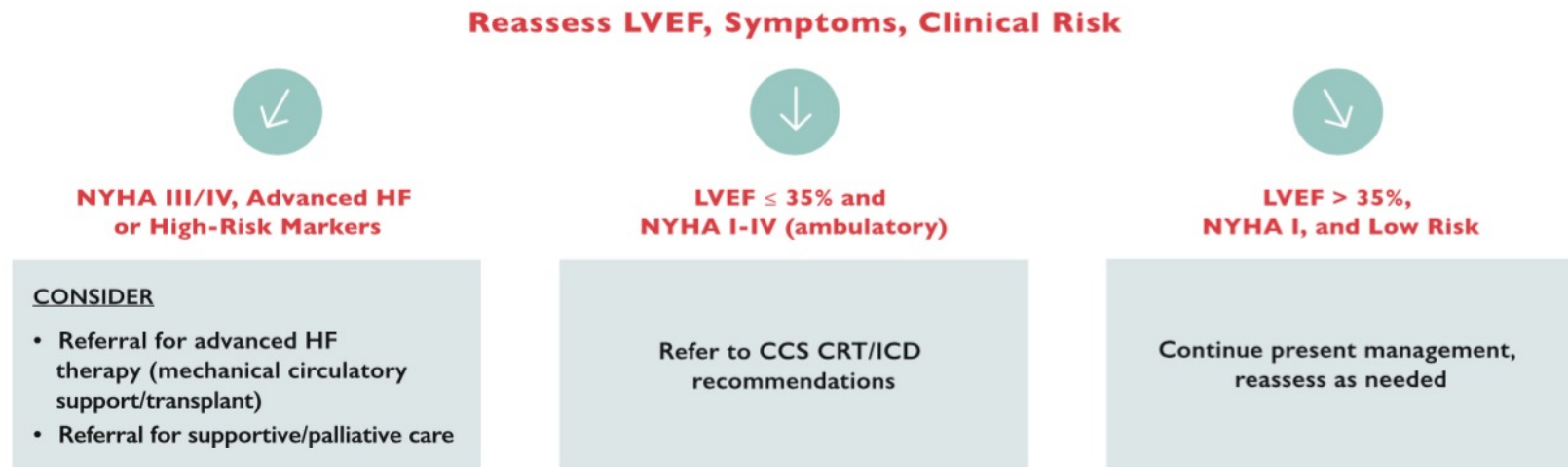
PROVE HF : LV evaluation after starting sacubitril-valsartan

All Patients				
	Baseline Value, Median (25th to 75th Percentile)	6-mo Value, Median (25th to 75th Percentile)	LS Mean Change From Baseline at 6 mo (95% CI)	12-mo Value, Median (25th to 75th Percentile)
LVEF, %	n = 757	n = 716		n = 648
	28.2 (24.5 to 32.7)	34.1 (29.0 to 39.65)	5.2 (4.8 to 5.6)	37.8 (32.3 to 45.2)
LVEDVI, mL/m ²	n = 756	n = 716		n = 648
	86.93 (76.17 to 100.43)	79.50 (69.34 to 93.52)	-6.65 (-7.11 to -6.19)	74.15 (63.46 to 86.30)
LVESVI, mL/m ²	n = 756	n = 716		n = 648
	61.68 (51.95 to 75.00)	52.25 (42.34 to 65.25)	-8.67 (-9.18 to -8.15)	45.46 (34.84 to 57.56)
				LS Mean Change From Baseline at 12 mo (95% CI)
				9.4 (8.8 to 9.9)
				-12.25 (-12.92 to -11.58)
				-15.29 (-16.03 to -14.55)

LVEF and remodeling improves at 6 and 12 months
in a prospective observational study

Januzzi et al, JAMA 2019

Après le traitement médical



Clip mitral

Répéter la FE

Clip Mitrale

RECOMMENDATION

1. We recommend that maximally tolerated GDMT, including cardiac resynchronization therapy and revascularization where appropriate, be implemented before consideration of PMVR for patients with HFrEF and severe FMR (Strong Recommendation, High-Quality Evidence).
2. We suggest that patients with symptomatic HF (HFrEF) despite maximal GDMT and severe mitral regurgitation be evaluated for PMVR (Weak Recommendation, Moderate-Quality Evidence).
3. We recommend that a multidisciplinary dedicated heart team (including interventionalists, cardiac surgeons, imaging specialists, and HF specialists) perform the evaluation and care of potential candidates for PMVR (Strong Recommendation, Low-Quality Evidence).

Practical tip. Caution should be used when treating FMR in patients with HFrEF because the encouraging results from the COAPT trial¹⁰ must be considered in the context of new medical treatments that were not frequently incorporated into clinical practice when the trial was performed (sacubitril-valsartan, ivabradine),¹⁴ as well as treatments currently under study in patients with HFrEF.

Practical tip. The identification of candidates with HFrEF and FMR most likely to benefit from the PMVR procedure might be informed by the characteristics of patients enrolled in the COAPT and MITRA-FR studies (Table 1). Patients with severe LV dilatation (typically LV end diastolic dimension > 70 mm) and less than severe mitral regurgitation might be poor candidates for MitraClip (Abbott Structural Heart).

Practical tip. Patients with FMR should first receive maximally tolerated GDMT, including pharmacological and nonpharmacological HF therapies (eg, cardiac resynchronization therapy where applicable) for a reasonable minimum period of time (eg, 3 months), before PMVR is considered.

Practical tip. Patients considered for PMVR should be referred to centres with:

- Experience in the evaluation of patients with advanced HF;
- High volumes of patients with valve disease managed medically and surgically;
- High likelihood of achieving the volume of PMVR (eg, 2-4 per month) required for developing and maintaining competence in well selected patients.^{15,16}

SOMMAIRE

HrEF: LVEF $\leq$ 40% AND SYMPTOMS

Initiate Standard Therapies

ARNI or ACEi/ARB
Then substitute ARNI

BETA BLOCKER

MRA

SGLT2 INHIBITOR



Assess Clinical Factors for Additional Interventions

HR >70 bpm and sinus rhythm

- Consider ivabradine*

Recent HF hospitalization

- Consider vericiguat**

Black patients on optimal
GDMT, or patients unable to
tolerate ARNI/ACEi/ARB

- Consider combination hydralazine-nitrates

Suboptimal rate control for AF,
or persistent symptoms despite
optimized GDMT

- Consider digoxin

Initiate standard therapies as soon as possible and titrate every 2-4 weeks to target or maximally tolerated dose over 3-6 months



Reassess LVEF, Symptoms, Clinical Risk



NYHA III/IV, Advanced HF
or High-Risk Markers

CONSIDER

- Referral for advanced HF therapy (mechanical circulatory support/transplant)
- Referral for supportive/palliative care



LVEF $\leq$ 35%
and NYHA I-IV (ambulatory)

Refer to CCS CRT/ICD recommendations

Mitral clip



LVEF $\leq$ 35%
and NYHA I, and Low Risk

Continue present management, reassess
as needed

Questions et discussion



Merci!