Approche à I.C. aigue: Diurétiques & nouvelles avenues de traitement

Dr Normand Racine

Professeur titulaire

Directeur medical, programme de transplantation Cardiaque et assistance ventriculaire

Institut de Cardiologie de Montréal

Université de Montréal

Conflits d’intérêts

- **Bourses / subventions de recherche:**
  - Boehringer-Ingelheim

- **Consultant:** INESSS, RQCT, Abbott Cdn.

- **Présentations**: Pfizer, BMS, Pharmascience, Novartis, Abbott

Objectifs

Appliquer les algorithmes pour l'ajustement des diurétiques

Revoir des nouvelles avenues de traitement

IMPORTANCE Détérioration ou Hospitalisation
Étude PARADIGM-HF (Suivi ≈ 3.5 ans)

Définition: Intensification du traitement en ambulatoire,

Tx i.v. en communauté, ou salle d'urgence ou hospitalisation

Taux / 100 pt-année	Aucun événement	↑ Rx	Visite Urgence	Hospit I.C.	Mt CV
% des cas	73%	4.3%	1.0%	13.2%	9%
Age	63	65	66	64	64
Mt toute cause	5.9	27.2	25.1	33.4	
Mt CV	4.6	22.1	19.9	30.3	
Mt non-CV	1.4	5.2	5.2	3.1	
Mt toute cause	**14%**	**32%**	**31%**	**37%**	
Risque Mt toute cause		**↑ 4.6x**	**↑ 3.3 x**	**↑ 5.3 x**	

66% des pts ayant eu intensification Rx –> hospitalisés ds 30 prochain jours
Intensification Rx sans Visite Urg / Hospit: ↑ 4 x Mort subséquente

Okumura N et al. Circulation 2016:133:2254

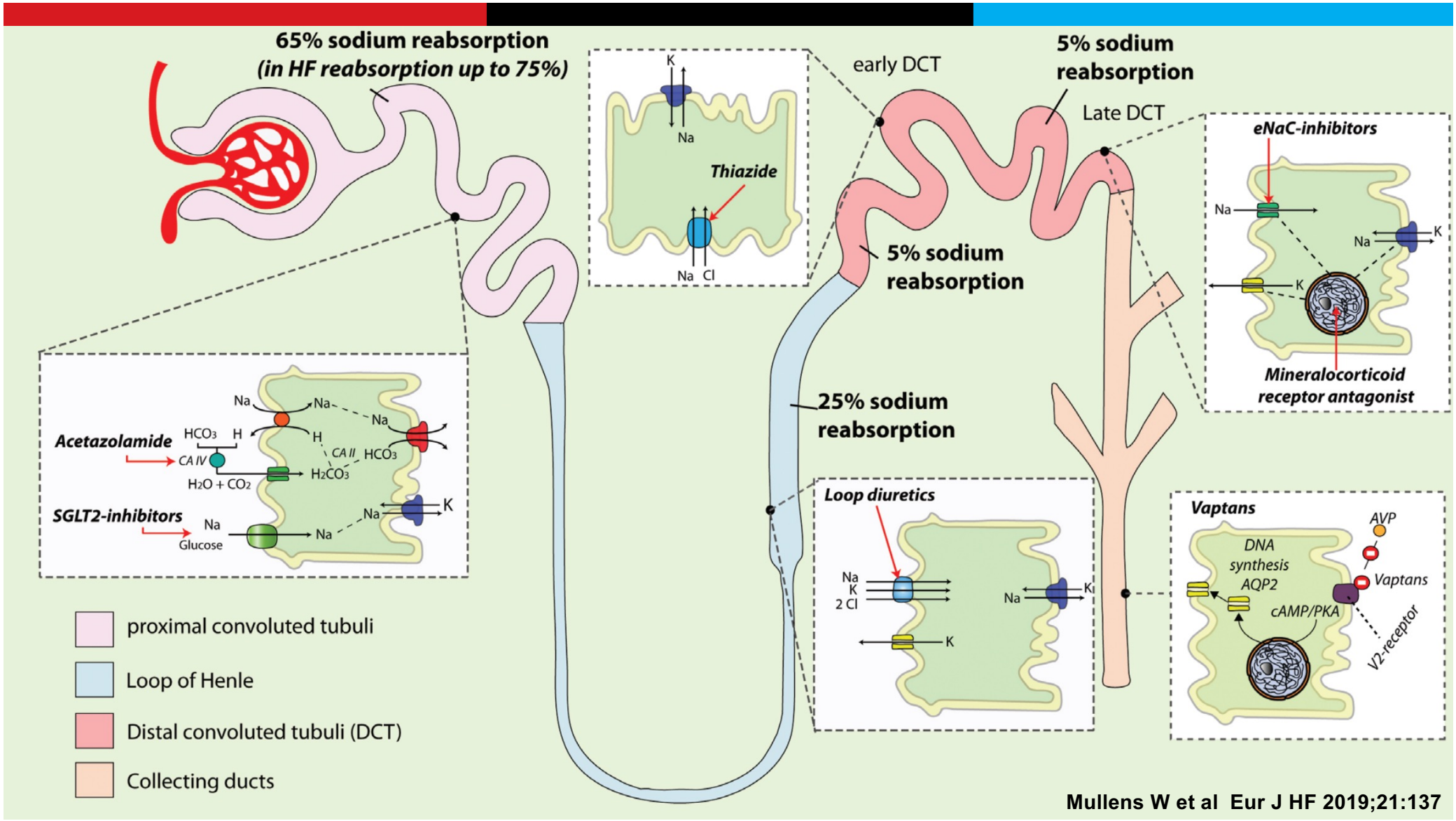
Introduction

- La majorité des épisodes aigus d'IC décompensée sont caractérisés par:
  - ↑ symptômes et signes de congestion avec surcharge volémique

- **Objectif :** soulagement de la congestion. Viser EUVOLÉMIE

- **Défis:**
  - Détérioration de la fonction rénale
  - Résistance aux diurétiques
  - Troubles E^+

DIURÉTIQUES ds ICAD



Mullens W et al Eur J HF 2019;21:137

	Acetazolamide	Loop diuretics	Thiazide-like diuretics	MRA[a]	Amiloride
Site of action	Proximal nephron	Ascending loop of Henle	Early distal convoluted tubule	Late distal tubuie	Late distal tubule
Starting dose/usual chronic dose	Oral: 250–375 mg Intravenous: 500 mg	Furosemide: 20–40/40–240 mg[b] Bumetanide: 0.5–1.0/1–5 mg[b] Torsemide: 5–10/10–20 mg[b]	HCTZ: 25/12.5–100 mg[c] Metolazone: 2.5/2.5–10 mg[c] Chlorthalidone: 25/25–200 mg[c] Chlorothiazide: 500–1000 mg (IV formulation available)	Spironolactone: 25/25–50 mg Eplerenone: 25/25–50 mg Potassium canrenoate: 25–200 mg/not for chronic use	5/10 mg
Maximum recommended total daily dose	Oral: 500 mg 3x/day Intravenous: 500 mg 3x/day	Furosemide: 400–600 mg Bumetanide: 10–15 mg Torsemide: 200–300 mg	HCTZ: 200 mg Metolazone: 20 mg Chlorthalidone: 100 mg Chlorothiazide: 1000 mg	50–100 mg (doses up to 400 mg are used in hepatology)	20 mg
Half-life	2.4–5.4 h	Furosemide: 1.5–3.0 h Bumetanide: 1–1.5 h Torsemide: 3–6 h	HCTZ: 6–15 h Metolazone: 6–20 h Chlorthalidone: 45–60 h	Canrenone: 16.5 h[d] Eplerenone: 3–6 h	Normal GFR: 6–9 h GFR < 50 mL/min: 21–144 h
Onset	PO: 1 h IV: 15–60 min	PO: 0.5–1 h[e] IV: 5–10 min[e] SC: 0.5 h[e]	PO: 1–2.5 h IV: Chlorothiazide is IV available, onset action: 30 min	PO: 48–72 h[d] IV: potassium canrenoate; 2.5 h	PO: 2 h IV: not available
Oral bioavailability	Absorption is dose-dependent, dose >10 mg/kg exhibit variable uptake	Furosemide: 10–100% Bumetanide: 80–100% Torsemide: 80–100%	HCTZ: 65–75% Metolazone: 60–65%[f] Chlorthalidone: unknown Chlorothiazide: 9–56%	Spironolactone: ~90% Eplerenone: 69%	30–90%
Enteral absorption affected by food	May be taken with food. Food decreases symptoms of GI upset.	Furosemide: yes (slowed) Bumetanide: yes (slowed) Torsemide: no	HCTZ: unknown Metolazone: unknown Chlorthalidone: unknown	Spironolactone: bioavailability increase with high fat food Eplerenone: unknown	Unknown
Potency (FENa%)[g]	4%	20–25%[e]	5–8%	2%	2%

Furosémide, Bumétanide, Torsémide

- **Demi-vie**:
  - **Furosémide**: 2.7 h; **Torsémide**: 6.0 h; **Bumétanide**: 1.3 h

- **Bumétanide et Torsémide:** Meilleure biodisponibilité (90%)
  Pas de kinétique d'absorption réduite
  Dose i.v. = per os.
  Très bien absorbés

- **Torsémide vs furosémide:** ↓ réadmission pour ICAD

- **Étude TRANSFORM-HF** en cours : N 6000 (actuel: 2859 pts) Hospit pour ICAD; FE <40%
  Torsémide vs Furo 1mg = 2-4 mg
  Éven primaire: Mt toute cause
  Éven secondaire: Mt toute cause + Hospit

Ellison DH, Felker M. NEJM 2017;377:20:1964
Greene SJ, et al JACC HF 2021;9(5):325

Furosémide en perfusion vs intermittent iv.

Étude DOSE

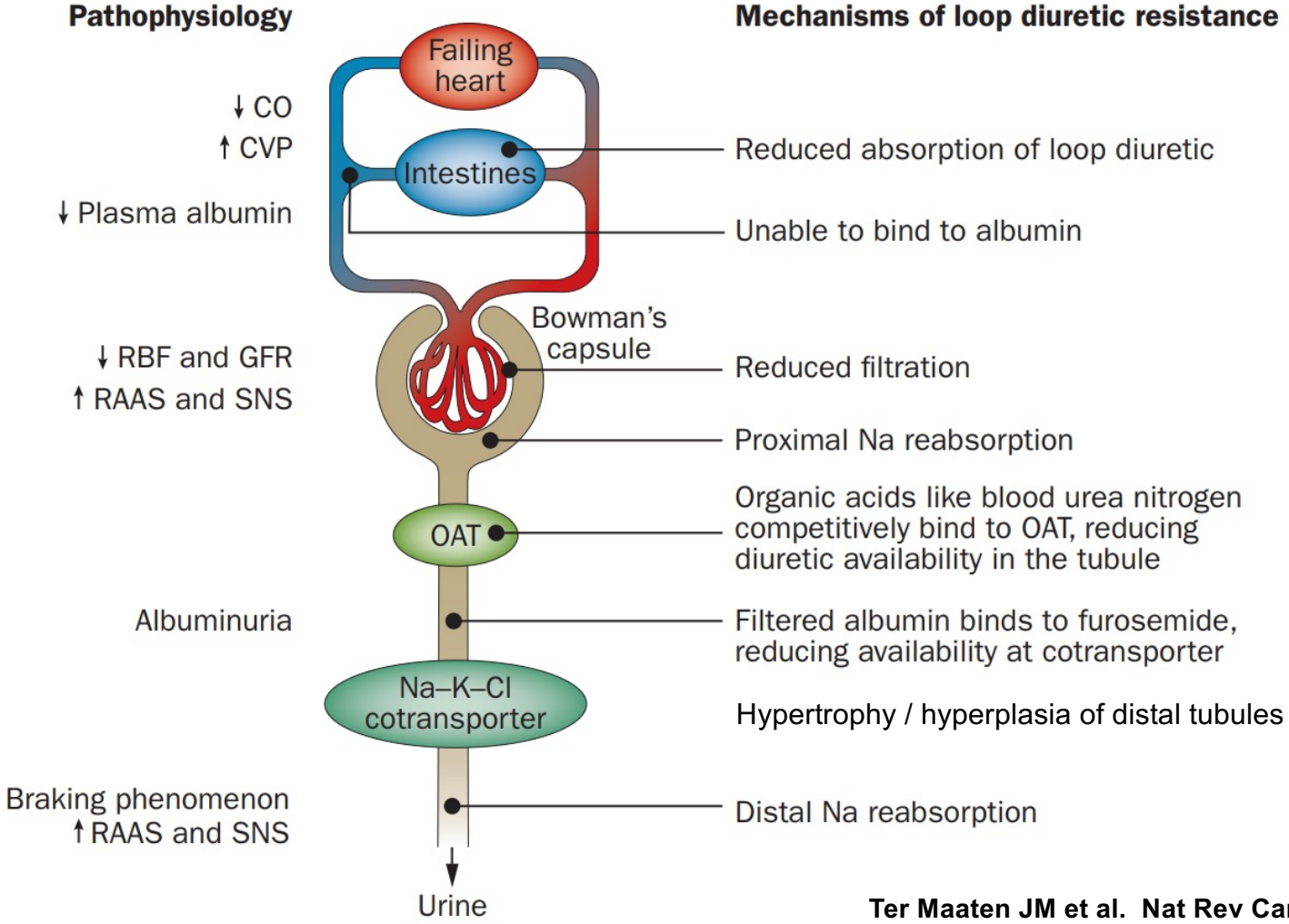
- Pas de différences significative
- Plusieurs problèmes avec l'étude
  - Pas de dose de charge
  - Faible dose en perfusion

Table 2. Stepped-Care Pharmacologic Approach.*

Level	Furosemide			Metolazone†
	Previous Oral Dose‡	Bolus	Infusion Rate	Oral Dose
1	≤80 mg	40 mg	5 mg/hr	NA
2	81–160 mg	80 mg	10 mg/hr	5 mg daily
3	161–240 mg	80 mg	20 mg/hr	5 mg twice daily
4	>240 mg	80 mg	30 mg/hr	5 mg twice daily

Ellison DH, Felker M. NEJM 2017;377:20:1964

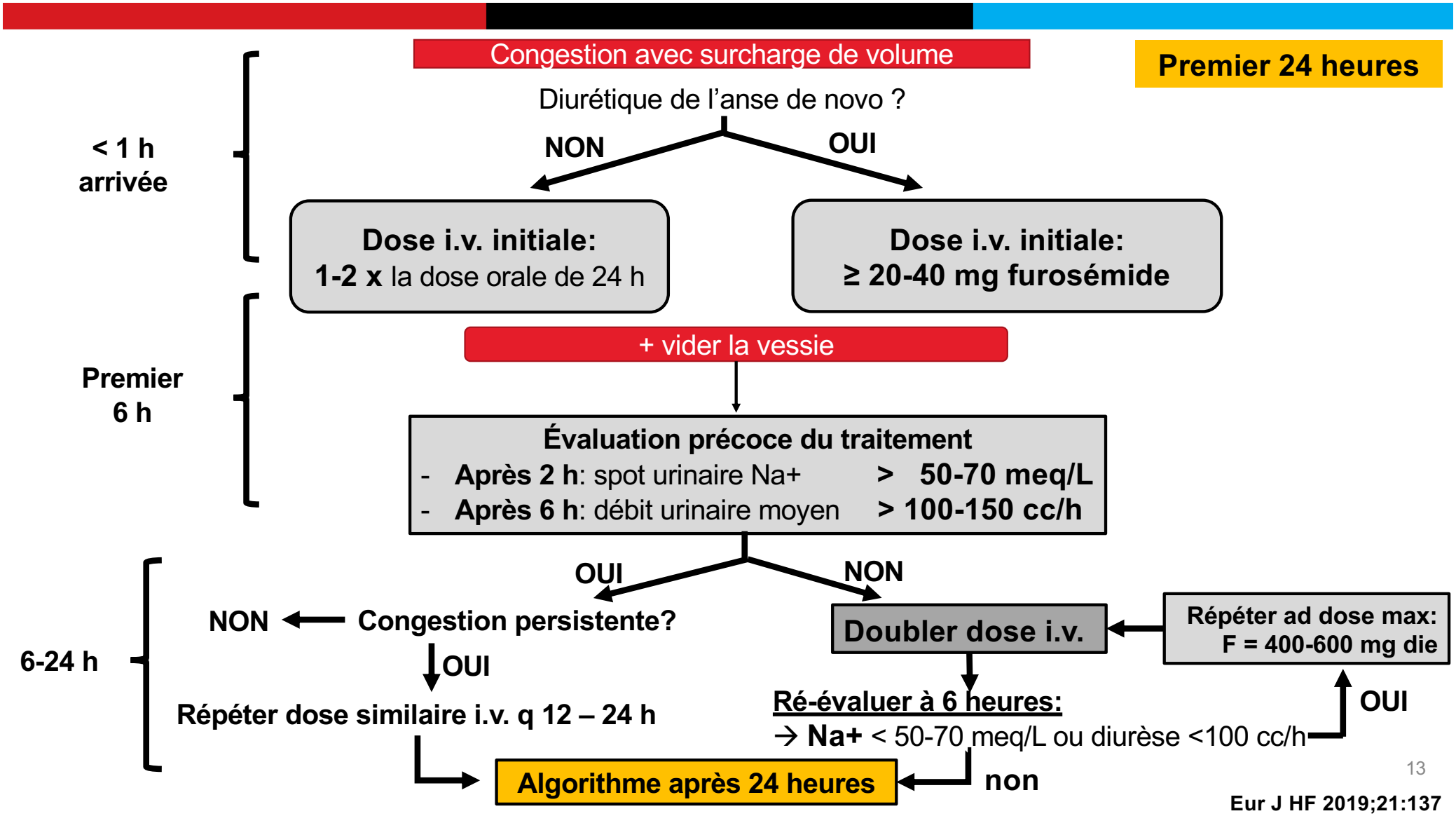
Résistance aux diurétiques de l'anse de Henle



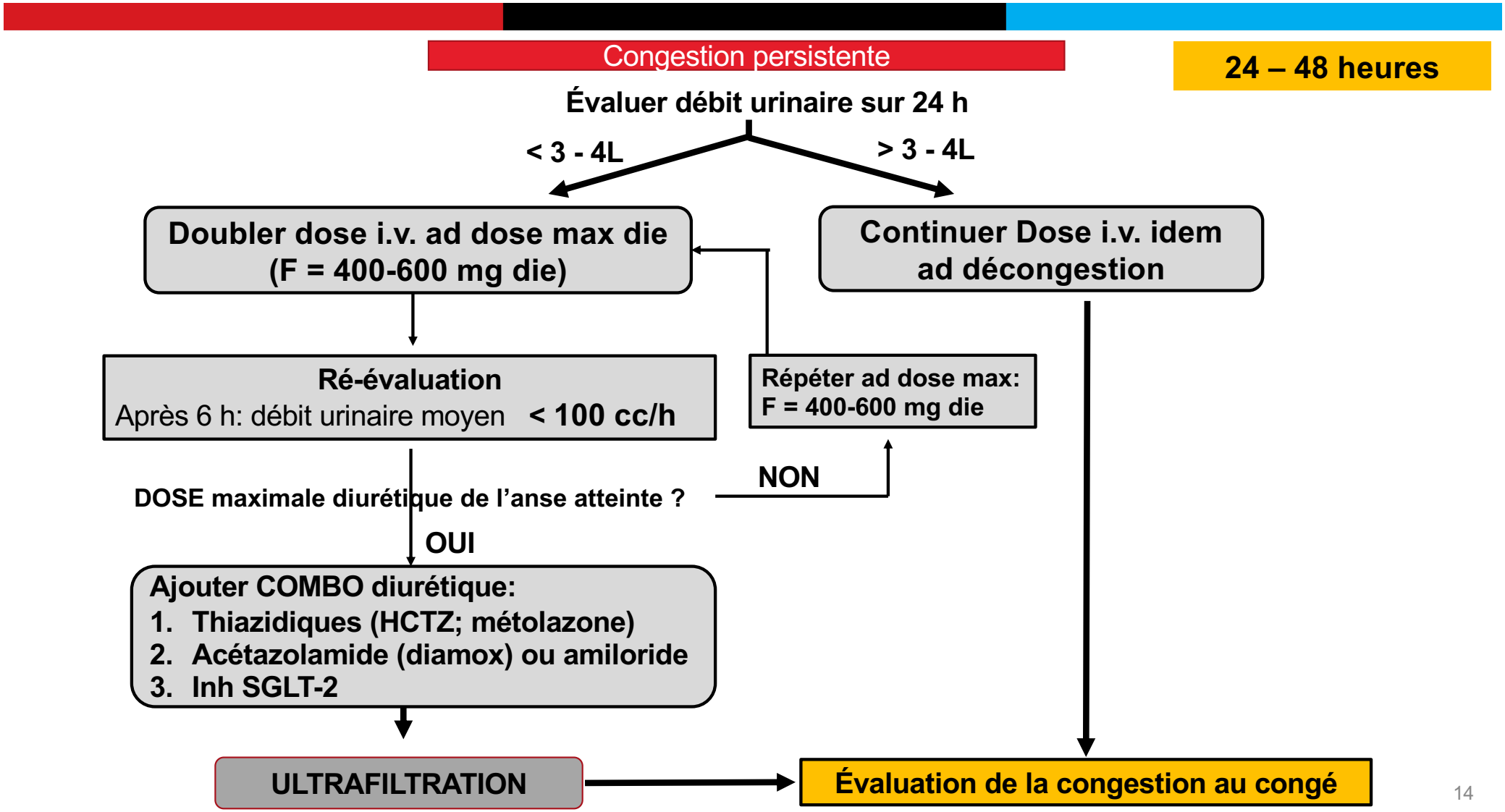
Ter Maaten JM et al. Nat Rev Cardiol 2015;12:184-192

Réponse Natriurétique

- Permet une identification précoce des répondeurs aux diurétiques
- Permet de guider le Tx diurétiques à une étape plus précoce de l'hospitalisation
- Suivi plus serré au congé
- Identifie les patients à risque d'événements défavorables



Eur J HF 2019;21:137



Eur J HF 2019;21:137

Quand considérer une combinaison de diurétiques ?

1) **Hautes doses de furosémide**
2) **Insuffisance rénale modérée à sévère**
3) **Hypervolémie importante**

Précautions:

1) **HypoK^+**
2) **Détérioration de fct rénale**

Inhibiteurs anhydrase carbonique (Acétazolamide)

- Inhibe la réabsorption du Na^+ ds tubules proximaux
- ↓ sécrétion de rénine et activation neurohormonale

- **Étude DIURESIS-CHF (ICAD) N = 34**

  Bumétanide seul vs B + Acétazolamide

  Combo supérieur pour : ↓ Jugulaires, ascite, congestion hépatique
  ↑ natriurèse (p=0.048)
  ↓ NTproBNP (tendance)

  PAS de différence sur Mt toutes causes ou Réadmission I.C.

Verbrugge FH et al. Eur J HF 2019;21:1415

Antagonistes récepteurs Minéralocorticoides (spironolactone)

- **Étude ATHENA-HF (ICAD) (N=360)**
  - **Faible dose** (25 mg die) vs **dose élevée** (100 mg die) spironolactone
  - **PAS de différence significative à 96 h**
    - FEVG < 45% ou > 45%
    - Effets secondaires idem
    - Réadmission, Visite Urg, décès à 30 jours (≈ 10-12%)

  - Explications: spirono est une pro-drogue qui agit 48-72 h après ingestion

Butler J et al. JAMA Cardiol 2017;2:950-8
Greene SJ et al. Can J Cardiol 2019;35:1097

AUTRES THÉRAPIES NOVATRICES

SURVIVE 2007[29]	Intravenous levosimendan vs. i.v. dobutamine in patients with ADHF requiring inotropic support	All-cause mortality at 180 days	HR 0.91 (CI 0.74-1.13); $P = 0.4$
EVEREST 2007[33]	*Per os* tolvaptan vs. placebo within 48 h of admission for WCHF	• All cause mortality • CV death or hospitalization for HF	• HR 0.98 (CI 0.87-1.11); $P = 0.68$ • HR 1.04 (CI 0.95-1.14); $P = 0.55$
VERITAS 2007[16]	Intravenous tezosentan vs. placebo for 24-72 h within 24 h of WCHF	• Change in dyspnoea over 24 h • Incidence of death or WHF at 7 days	– VERITAS 1: −12(CI − 105 to 81) mm·h; $P = 0.8$; VERITAS 2: −25 (CI − 119 to 69) mm·h; $P = 0.6$-OR 0.99 (CI 0.82-1.21); $P = 0.95$
ECLIPSE 2008[32]	*Per os* tolvaptan (15, 30, 60 mg) vs. placebo in advanced HF	PCWP peak change from baseline within 3-8 h of administration	$P < 0.05$ for all tolvaptan doses vs. placebo
HORIZON-HF 2009[30]	Intravenous istaroxime vs. placebo as 6 h infusion in patients with ADHF	–Change in PCWP compared with placebo after 6 h continuous infusion	Istaroxime PCWP change from baseline −3.7 ± 6 ($P < 0.0001$) Placebo PCWP change from baseline −0.2 ± 3.1($P = 0.97$)
REACH UP 2010[87]	Intravenous rolofylline vs. placebo in patients with ADHF as a 4 h infusion for three consecutive days **(inh R Adénosine A1)**	Proportion of treatment failure within 30 days (death or readmission for HF within 30 days, worsening sign/symptoms >24 h after drug to Day 7 or discharge, WRF)	OR relative to placebo 1.17 (CI 0.44-3.07)
PROTECT 2010[25]	Intravenous rolofylline vs. placebo within 24 h of WCHF	Proportion of patients with treatment success, treatment failure, or no change in patient's clinical condition	OR 0.92 (CI 0.78-1.09); $P = 0.35$

Hamo CE, et al. Eur H Jour 2016;18(Suppl G);G19-G32

AUTRES THÉRAPIES NOVATRICES

ASCEND-HF 2011[18]	Intravenous nesiritide vs. placebo	• Change in dyspnoea at 6 and 24 h • Rehospitalization for HF or death within 30 days	• 6 h (44.5% vs. 42.1%); $P = 0.03$ • 24 h (68.2% vs. 66.1%); $P = 0.007$ • OR – 0.7 (CI – 2.1 to 0.7); $P = 0.31$
DOSE 2011[13]	Intravenous furosemide administered as bolus or continuous infusion (administered at low dose or high dose)	• Patient's global assessment of symptoms • Change in serum creatinine from baseline to 72 h	• Mean AUC, 4326 ± 1440 and 4372 ± 1404; $P = 0.47$ • 0.05 ± 0.3 mg/dL and 0.07 ± 0.3 mg/dL; $P = 0.45$
ASTRONAUT 2013[45]	*Per os* aliskiren vs. placebo initiated at median 5 days of WCHF	CV death or HF rehospitalization at 6 months	HR 0.92 (CI 0.76-1.12); $P = 0.41$
REVIVE-II 2013[27]	Intravenous levosimendan vs. placebo for 24 h	Clinical course during first 5 days (improved, unchanged, worse)	58 vs. 44 patients were improved at 6 h, 24 h, and 5 days; 58 vs. 82 patients were worse ($P = 0.015$)
ROSE-AHF 2013[26]	Intravenous dopamine or i.v. nesiritide vs. placebo in ADHF and renal dysfunction	• 72 h cumulative urine volume • Change in serum cystatin C from enrolment to 72 h	• Dopamine vs. placebo: 229 mL (CI – 714 to 1171); $P = 0.59$ • Nesiritide vs. placebo: 279 mL (CI – 618 to 1176); $P = 0.49$ • Dopamine vs. placebo: 0.01 (–0.08 to 0.10); $P = 0.72$ • Nesiritide vs. placebo: –0.04 (CI – 0.13 to 0.05); $P = 0.36$
ATOMIC-AHF 2013[40]	Intravenous OM (at 115, 230, and 310 ng/mL dose) vs. placebo for 48 h infusion	Change in dyspnoea at 6, 24, and 48 h on Likert Scale	–No change in dyspnoea response on Likert Scale

OM = omécantiv mécarbil

Hamo CE, et al. Eur H Jour 2016;18(Suppl G);G19-G32

AUTRES THÉRAPIES NOVATRICES

RELAX-AHF 2013[21]	Intravenous seralexin vs. placebo for 48 h	• Improvement in dyspnoea from baseline to Day 5 • Patient reported relative to baseline	• VAS AUC 448 mm·h (CI 120-775); $P = 0.007$ • Likert scale 26% vs. 27%; $P = 0.7$
ARTS-HF 2015[88]	*Per os* finerenone (at one of five doses) vs. eplerenone for 90 days in patients with DM and/or CKD	Proportion of patients with a relative decrease in NT-proBNP of > 30% from baseline to 90 days	The proportion of patients who had NT-proBNP decrease of > 30% at Day 90 compared with baseline was similar in the finerenone groups and eplerenone group
SOCRATES 2015[37]	*Per os* sGC stimulator vericiguat vs. placebo for 12 weeks	SOCRATES-REDUCED: change in NT-proBNP from baseline to 12 weeks SOCRATES-PRESERVED: change in NT-proBNP from baseline to 12 weeks and change in LAV from baseline to 12 weeks	No change in the pooled vericiguat arms vs. placebo in NT-proBNP levels but dose-dependent reductions were seen with higher doses in SOCRATES REDUCED
FIGHT 2015[43]	SC GLP-1 agonist liraglutide vs. placebo for 180 days	Time to death, time to HF hospitalization, time-averaged proportional change in NT-proBNP (from baseline to 180 days)	No change in mean global rank score between placebo (155) vs. liraglutide (146); $P = 0.309$
BLAST-AHF 2016[89]	Intravenous TRV027 at three doses vs. placebo in ADHF	Death, rehospitalization for HF, WCHF, change in dyspnoea VAS score, length of hospital stay	No potentially efficacious dose of TRV027 was identified in the targeted AHF population

Hamo CE, et al. Eur H Jour 2016;18(Suppl G);G19-G32

AUTRES THÉRAPIES NOVATRICES

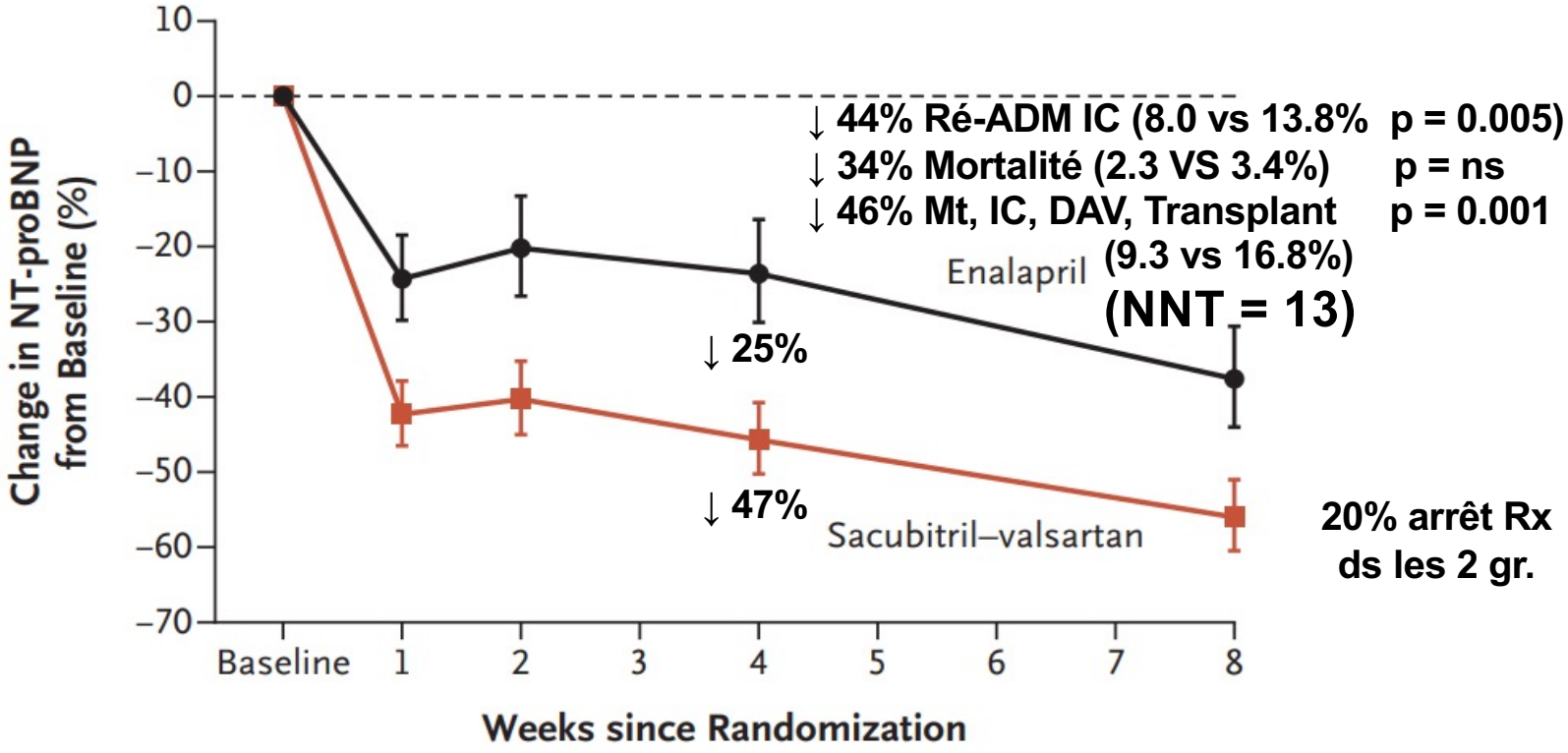
basé sur étude PIONEER-HF

- **SACUBITRIL-VALSARTAN**: **introduction per-hospitalisation** si patient prend :

  i-ECA ou ARA > 4 sem avant hospitalisation.

PIONEER-HF (Sacubitril-Valsartan vs Enalapril)

N= 881 FEVG ≤ 40% NTproBNP admission ≥ 1600 (médiane 4812 pg/ml); 52% sans i-ECA à admission



20% arrêt Rx ds les 2 gr.

No. at Risk

Enalapril	394	359	351	350	348
Sacubitril–valsartan	397	355	363	365	349

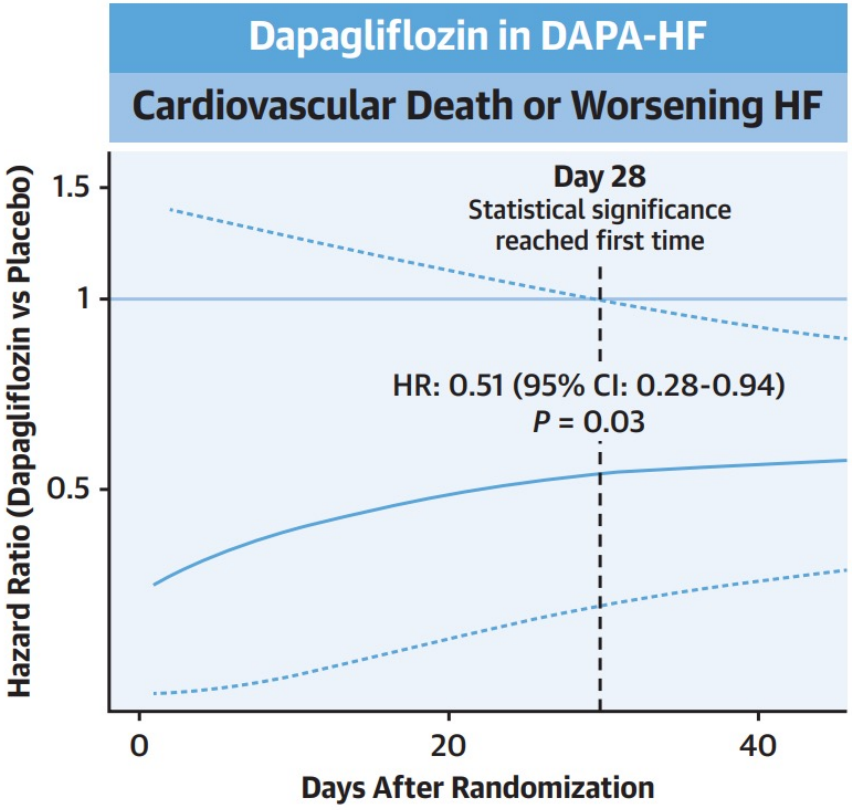
Velazquez EJ et al. NEJM 2019;380:539

AUTRES THÉRAPIES NOVATRICES

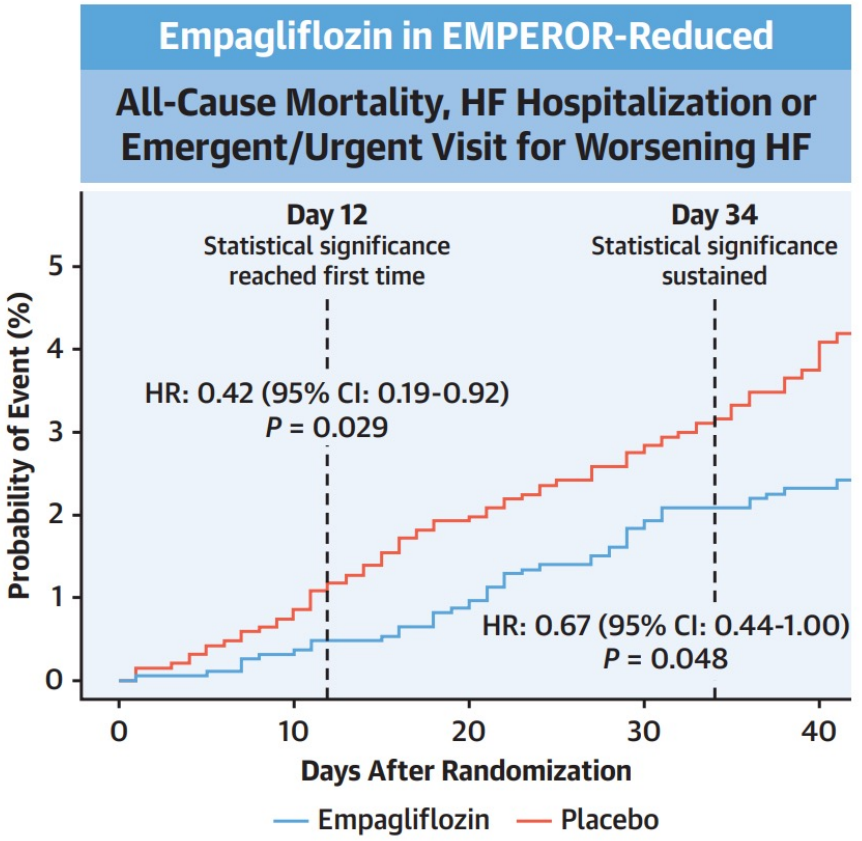
Inhibiteurs SGLT-2

Actuellement, aucune ligne directrice en regard à l'initiation d'un inh SGLT-2 chez les patients avec ICAD

AUTRES THÉRAPIES NOVATRICES
Inhibiteurs SGLT-2: pts ambulatoires



DAPA-HF NEJM 2019;381:1995



EMPEROR-Reduced NEJM 2020;383:1413

AUTRES THÉRAPIES NOVATRICES

Inhibiteurs SGLT-2: per-hospitalisation TERMINÉE

TERMINÉE	SOLOIST-WHF	EMPA-RESPONSE-AHF
Agent	Sotagliflozine 200-400 mg per hospit ad J5 ou congé	Empagliflozine
No pts	1222 pts; 100% diabétiques; eGFR ≥30	80 pts; DM et non diabétiques
Diurétiques	Furosémide x plus de 30 jours	Furosémide: doses non spécifiée
Rando	Per-hospit ad 22 mois Étude cessé prématurément (COVID)	≤ 24h hospitalisation
RÉSULTATS	↓ 33% Mt CV, visites urgentes ou Hospit IC ($p < 0.001$)	J4: Δ INDICE dyspnée; Δ poids; Durée séjour; Δ NTproBNP P = NS
NTproBNP	n/a	n/a
	NEJM 2021;384;117	Eur J HF 2020;22(4):713

AUTRES THÉRAPIES NOVATRICES

Inhibiteurs SGLT-2: en cours per-hospitalisation

4 études

EN COURS	DAPA ACT HF TIMI-68	EMPULSE
Agents	Dapagliflozine 10 mg	Empagliflozine 10 mg
Nombre pts	2400 à ce jour	530 à ce jour; 33% IC de novo
Diurétiques	Ajout; ↑ 2x dose p.os ou diurétique i.v.	Furosémide ≥ 40 mg iv
Rando.	≥ 24h ad 14 jours	≥ 24h ad 5 jours
Éven primaire	Mt CV ou IC décompensée à 60 jrs	Mt, IC décompensée (visite urg ou imprévue, hospit IC); Score KCCQ à 90 jours
NTproBNP	≥ 1600 si FE ≤ 40% (≥ 2400 si FA) ≥ 1200 si FE > 40% (≥ 1800 si FA)	≥ 1600 ≥ 2500 si FA

AUTRES THÉRAPIES NOVATRICES

Inhibiteurs SGLT-2: en cours per-hospitalisation

4 études

EN COURS	DICTATE-AHF	ERTUGLIFLOZIN in AHF
Agent	Dapagliflozine 10 mg ad J5 ou congé	Ertugliflozine vs métolazone vs placébo
No pts	240; 100% diabétiques; eGFR ≥30	90; DM et non diabétiques
Diurétiques	Furosémide ≥ 40 mg iv q 12h Furosémide 2x dose p.os die	Furosémide ≥ 20 mg p. os x 1 mois
Rando	≤ 24h hospitalization. Arrêt J5	≥ 24h ad 6 SEM
Éven primaire	Δ poids/40 mg furosémide au J5 Inocuite: Hyper/Hypoglycémie; acidocétose, HypoTA	Natriurèse Δ poids (tot body water)
NTproBNP	n/a	n/a

AUTRES THÉRAPIES NOVATRICES

Inhibiteurs SGLT-2: FEVG > 40%

	EMPEROR-Preserved COMPLÉTÉE	DELIVER EN COURS
Agent	Empagliflozine 10 mg	Dapagliflozine 10 mg
No pts	5988 pts; DM et non-DM F/U: 26.2 mois	6263 pts ; DM et non-DM F/U: 39 mois
RÉSULTATS	↓ 21% Mt CV / Hospit IC (13.8 vs 17.1%) (p <0.001) ↓ 27% Hospit IC (8.6 vs 11.8%) (p <0.001) Mt CV : p = ns	Éven Primaire: Mt CV, Hospit IC, Visites urgentes
	NEJM 2021;385:1451	

AUTRES THÉRAPIES NOVATRICES

VÉRICIGUAT (stimulateur Guanylate cyclase soluble:↑GMPc intra-c)

Étude VICTORIA

N= 5,050; NYHA: 2-4 FEVG < 45% **SUIVI MÉDIAN de 10.8 mo**

Inclusion: Hospit < 6 mois (84%) ou Furosémide i.v. < 3 mois (16%)

Véricigiuat : 2.5 mg → ad 10 mg die vs placébo

(60% triple Rx: i-ECA/ARA/AIRN: 84%; BB 92%; ARM: 67%)

Éven primaire: Hospit I.C. ou Décès CV

<u>Résultats: (par 100 pt-année)</u>

Éven 1e (H IC/Mt CV)	**↓ 10% (33.6 vs 37.8; p = 0.02)**	**NNT: 24**
Hospit totales I.C.:	**↓ 9% (38.3 vs 42.4; p = 0.02)**	**NNT: 31**
Mt CV:	↓ 7% (12.9 vs 13.9; p = ns)	
Mt totale:	↓ 5% (16.0 vs 16.9; p = ns)	

NTproBNP médiane: 2816 (vs PARADIGM-HF: 1608 ; VICTORIA: 1437)

Armstrong et al. NEJM 2020;382(20):1883

AUTRES THÉRAPIES NOVATRICES

VÉRICIGUAT (stimulateur Guanylate cyclase soluble)

Étude VICTORIA

Particularités:

Évén. Primaire	HR	Valeur P
< 75 ans	0.84	P = 0.03
≥ 75 ans	1.04	
TFGe 30-60 (ml/min)	0.83	P = signif.
HyperK	4.9 vs 6.0%	

Armstrong et al. NEJM 2020;382(20):1883
Voors AA et al. Eur J HF 2021

Proportion de pts hospitalisés pour IC ≤ 6 mois avant randomisation

Les patients de l'étude VICTORIA sont plus fragiles que ds les autres études ci-mentionnées

	PARADIGM-HF[1-3]	DAPA-HF[4,5]	EMPEROR-Reduced[6]	GALACTIC-HF[7]	VICTORIA[8]
Taux médian NT-proBNP	1 608 pg/mL*	1 437 pg/mL	1 906,5 pg/mL[6]	2 001 pg/mL	2 816 pg/mL
Hospit IC ds les 6 mois	31 %	16,4 %	NR‡[6]	NR	84 %
Classe III/IV au départ	25 %	32 %	25 %[6]	47 %	41 %
Taux d'événements ds les gr PLACÉBO / 100 a.-p.					
Critère d'éval principal	13,2[9]	15,6#	21,0	26,3	37,8
Hospit pour IC	7,7[10]	9,8	15,5	19,1	29,1
Décès d'origine CV	7,5[9]	7,9	8,1	10,8	13,9

Remarque : Dans les études dont le rapport ne précise pas les valeurs pour la population totale, la moyenne des valeurs médianes ou moyennes pour les groupes d'étude individuels a été calculée.
Chaque étude sur l'IC a été menée de manière indépendante, et aucune étude sur l'IC avec groupes parallèles permettant de comparer directement l'efficacité et/ou l'innocuité d'un médicament par rapport à un autre n'a été réalisée.
* Au moment de la sélection avant la phase préliminaire; 1 mois après la randomisation, 24 % des taux de NT-proBNP initialement > 1 000 pg/mL avaient diminué pour passer à ≤ 1 000 pg/mL. # Le critère d'évaluation principal composite combinait l'aggravation de l'IC (hospitalisation ou visite à l'urgence se soldant par un traitement i.v. pour l'IC) et le décès d'origine CV. Parmi les patients traités par la dapagliflozine, 10 (0,4 %) ont effectué une visite à l'urgence comparativement à 23 (1,0 %) parmi ceux qui recevaient le placebo (RR = 0,43; IC de 95 % : 0,20 à 0,90). ‡ Dans le cadre de l'étude EMPEROR-Reduced, l'hospitalisation pour IC a été rapportée dans les 12 mois (30,9 %).

1. Zile MR et al. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2425–2436; 2. Solomon SD et al. *JACC Heart Fail.* 2016;4:816–822; 3. McMurray JJ et al. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004; 4. McMurray JJV et al. *N* 2019;381:1995–2008; 5. McMurray JJV et al. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1402–1411; 6. Packer M et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1413–1424; 7. Teerlink JR et al. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoa2025797 [publication en ligne avant l'impression]; 8. Armstrong PW et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1883–1893; 9. Butler J et al. *Eur J Heart Fail.* 2020; doi: 10.1002/ejhf.2009. [Publication en ligne avant l'impression]; 10. McMurray J et al. *Eur Heart J.* 2015;36:434–439.

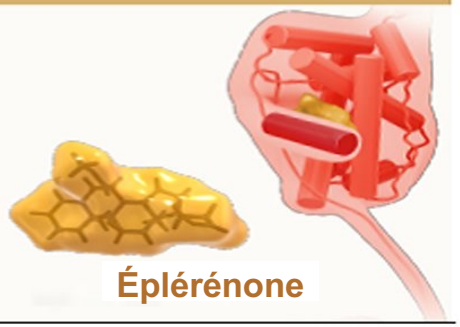
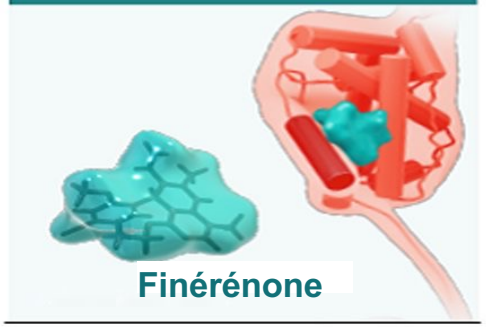
ÉTUDE VICTOR

VICTOR vise à évaluer les avantages du véricigUat dans une population IC-FEr chronique plus large, sans événement récent de IC décompensé

N = 6000 (2020-2024)
Éven primaire: Mt CV et/ou première hospit pour I.C.
Suivi moyen prévu de 22.5 mois
NTproBNP: RS 600-6000; FA 900-6000
FEVG < 40%
PAS de Lasix ds derniers 3 mois
ARNi ≥ 30% SGLT-2 ≥ 15%

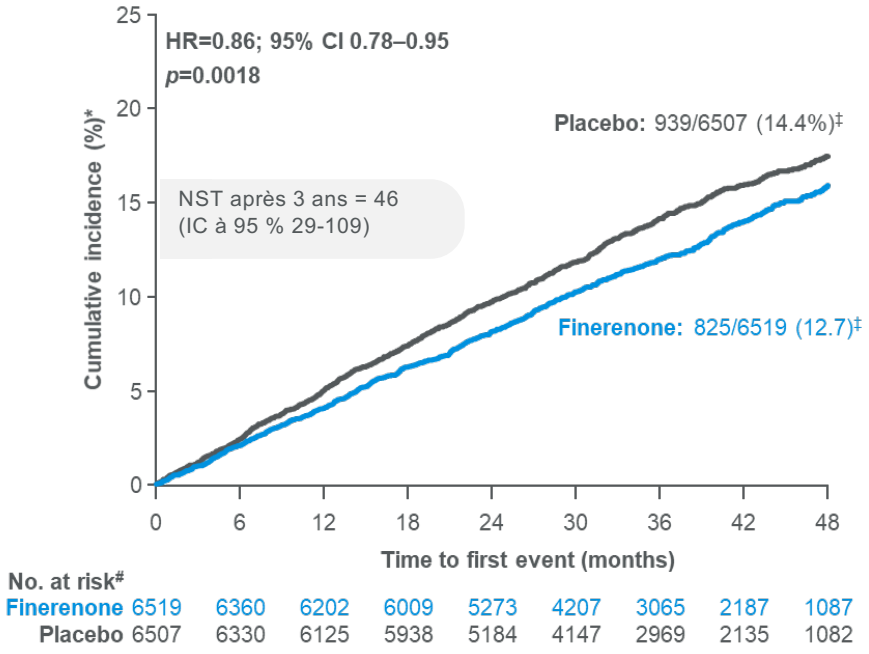
ClinicalTrials.gov NCT04435626

ARM: FINERÉNONE

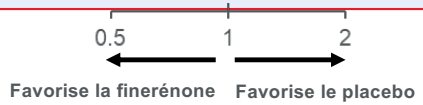
	ARM stéroïdiens		Finérénone
	Spironolactone	 Éplérénone	 Finérénone
Propriétés structurales	stéroïdien	stéroïdien	NON-stéroïdien
Puissance à l'égard du RM	+++	+	+++
Sélectivité pour le RM	+	++	+++
Pénétration dans le SNC	+	+	-
Effets secondaires sexuels	++	(+)	-
Demi-vie	> 20 heures	4 à 6 heures	2 à 3 heures
Métabolites actifs	++	-	-
Effet sur la tension artérielle	+++	++	+

FIDELITY (méta-analyse de FIDELIO-DKD + FIGARO-DKD
Finérénone : hospitalisations pour IC

Délai avant décès CV, IM non mortel, AVC non mortel ou hospitalisation pour IC



Résultat	Finérénone (n = 6519) n (%)	Placebo (n=6507) n (%)	Risque relatif (IC à 95 %)	*Valeur p*
Résultat du CV composite§	**825 (12.7)**	**939 (14.4)**	**0.86 (0,78–0,95)**	**0.0018**
Décès CV	322 (4.9)	364 (5.6)	0.88 (0,76–1,02)	0.0922
IM non mortel	173 (2.7)	189 (2.8)	0.91 (0,74–1,12)	0.3601
AVC non mortel	198 (3.0)	198 (3.0)	0.99 (0,82–1,21)	0.9460
Hospitalisation pour IC	256 **(3.9)**	325 **(5.0)**	**0.78** (0,66–0,92)	**0.003**



*Incidence cumulée calculée par l'estimateur d'Aalen-Johansen en utilisant les décès dus à d'autres causes comme risque concurrent ; #les sujets à risque ont été calculés au début du point temporel ; ‡nombre de patients avec un événement sur une médiane de 3,0 ans de suivi ; §composite du délai jusqu'au premier décès d'origine CV, IDM non mortel, AVC non mortel ou hospitalisation pour IC

Philippe G, *et coll. ESC* 2021 ; résumé 7161

FINEARTS-HF: Critères d'inclusion

NYHA classe II–IV

(ambulatoire ou hospit principalement pour IC)

Age ≥ 40 ans

FEVG ≥ 40%

Anomalies cardiaques structurelles*

TFGe ≥ 25 mL/min/1.73 m²

K+

K ≤ 5.0 mmol/L

RS: NT-proBNP ≥300 pg/ml or BNP ≥100 pg/ml#

FA: NT-proBNP ≥900 pg/mL or BNP ≥300 pg/mL#

*LAD ≥3.8 cm, LAA ≥20 cm^2, LAVi >30 ml/m^2, LVMi ≥115 g/m^2 (males)/95 g/m^2 (females), septal thickness or posterior wall thickness ≥1.1 cm; #Obtained ≤90 days prior to randomisation if HHF requiring initiation or change in HF therapy or urgent visit for HF requiring IV diuretic therapy; or ≤30 days prior to randomisation if no HHF or urgent HF visit within the last 90 days

AF, atrial fibrillation; BNP, B-type natriuretic peptide; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, heart failure; HHF, hospitalisation for heart failure; IV, intravenous; LAA, left arterial area; LAD, left anterior descending artery; LAVi, left atrial volume index, LVMi, left ventricular mass index, NT-proBNP, N-terminal pro B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; SBP, systolic blood pressure

Bayer. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04435626 [accessed 18 June 2020]

AUTRES THÉRAPIES NOVATRICES

Omécamtiv mecarbil (activateur sélectif direct de myosine)

Étude GALACTIC-HF

ICFER:

- ↑ **Temps éjection systolique et Volume d'éjection**
- **Améliore remodelage VG**
- ↓ **NTproBNP**

Teerlink JR et al. NEJM 2021;384(2):105

AUTRES THÉRAPIES NOVATRICES

Omécamtiv mécarbil (activateur direct myosine)

Étude GALACTIC-HF

N= 8256; FEVG ≤ 35% Suivi : 21.8 mo

Omécamtiv mécarbil 25, 37.5, 50 mg bid vs placébo

Éven primaire: Visite Urgence / Hospit I.C. ou Décès CV

Résultats:

Éven 1e: ↓ 8% (37.0 vs 39.1%; p = 0.03)

Mt CV : 19.6 vs 19.4% (p = ns)

↓ NTproBNP de 10%

METEORIC-HF (ACC 2022): Pas de différence de la tolérance à l'effort (pVO_2 max)

Teerlink JR et al. NEJM 2021;384(2):105

AUTRES THÉRAPIES NOVATRICES

Omécamtiv mecarbil (activateur sélectif direct myosine)

Étude GALACTIC-HF

Taux Éven par 100 pt-année	I.C. sévère NYHA 3-4 ET FEVG ≤ 30% ET Hospit IC < 1 an	I.C non sévère
Évenement Primaire (Hosp IC/Mt CV)	**34.3 vs 42.6** RRR 20%; p <0.001	**21.1 vs 21.3** p = ns
Hospit I.C.	**26.4 vs 31.3** RRR 16%; p = 0.02	**15.4 vs 15.3** p = ns
Mt CV	**15.5 vs 17.3** p = ns	**9.3 vs 8.5** p = ns
Mt totale	**20.2 vs 21.7** p = ns	**12.4 vs 11.9** p = ns

Felker GM, Teerlink JR et al. JAMA Cardiol 2022;7(1):26-34

Conclusion

- **Diurétiques i.v. : utilisés pour réduire la congestion**
- **Surveillance rapprochée et adaptée à la réponse diurétique**
- **Beaucoup d'agents évalués en ICAD mais PEU D'ÉLUS**
- **Agir sur les facteurs précipitants / causaux**
- **Introduire le plus tôt possible les agents reconnus bénéfiques à réduire les événements**
- **Suivi ambulatoire rapproché est IMPORTANT**