

Insuffisance cardiaque en 2008

Quoi de neuf ?

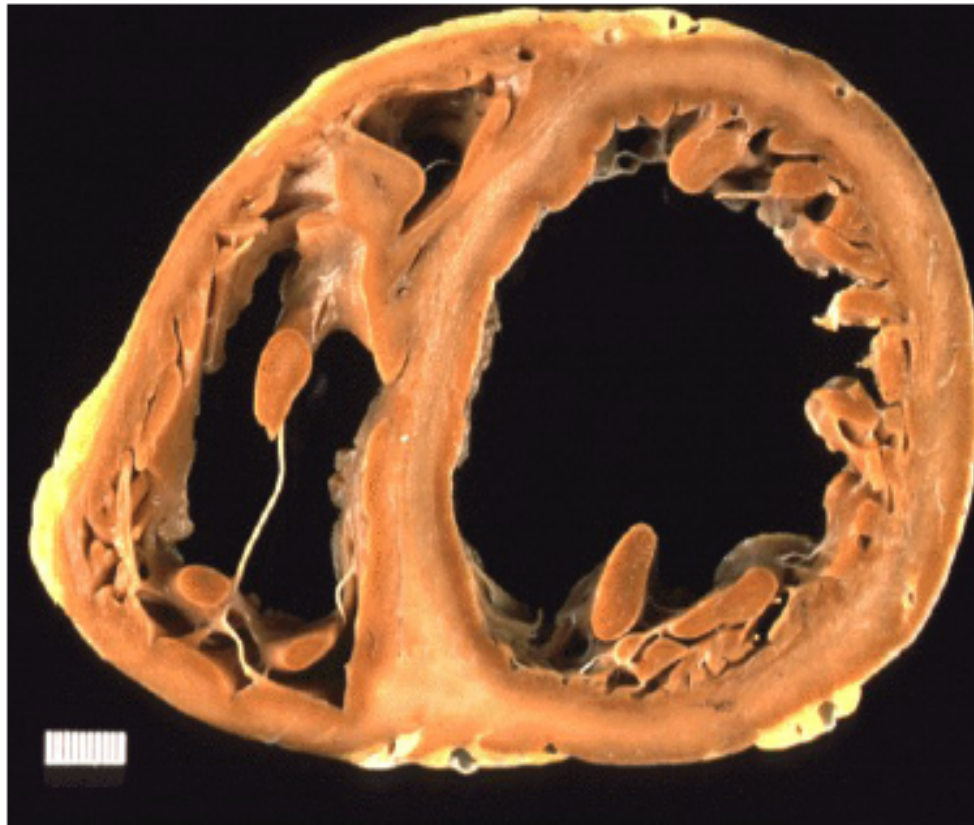
Dr. Atul PATHAK
Service de Pharmacologie Clinique
Fédération des Services de Cardiologie
CHU de Toulouse

Généralités - IC du sujet âgé

- 1^{ère} cause de mortalité du sujet âgé
- Le nombre de cas augmente (même si l'incidence diminue, car allongement survie → augmentation prévalence *)
- HTA, coronaropathie
- IC diastolique (FEVG conservée) très fréquente
- Même thérapeutique que sujet + jeune mais comorbidité, femme, insuffisance rénale, polythérapie
- Prescription insuffisante du traitement de base (IEC, ARA2, bêta-bloquant, spironolactone)
- Éducation - exercice physique – Suivi

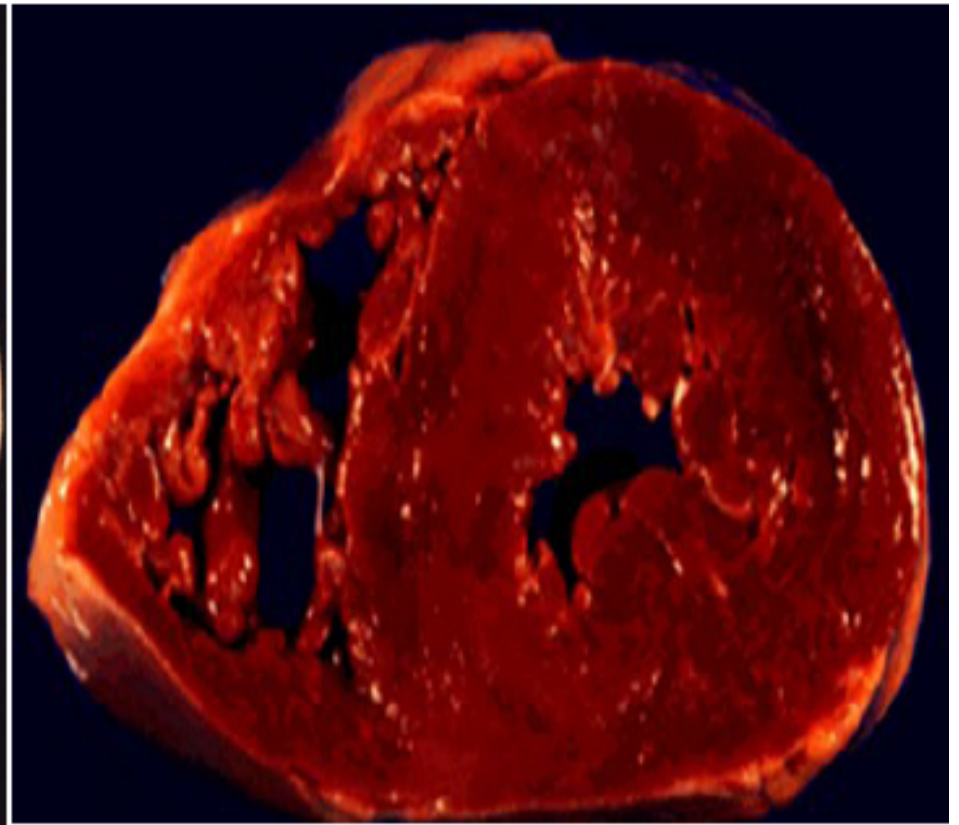
Epidémiologie

**IC avec altération de la fonction
systolique**



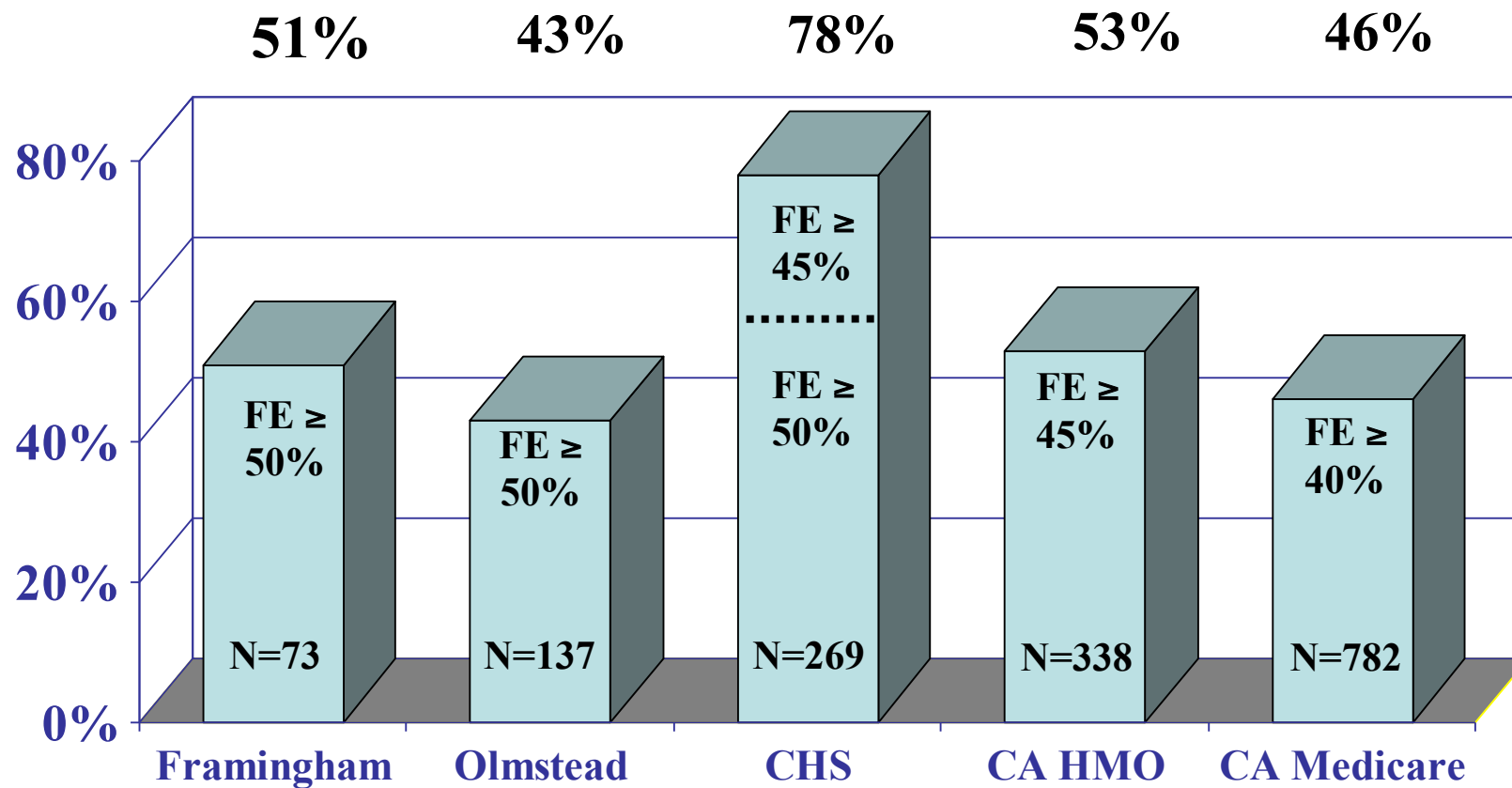
Dilatation du VG

IC « diastolique »



Hypertrophie concentrique VG

Prévalence de l'IC-FSP



Epidémiologie de l' IC-FSP

EuroHeart Failure Survey

	IC-FSP	ICS	p
Age (ans)	71 ± 12	67 ± 13	< 0.001
Femmes (%)	55	29	< 0.001
Hypertension (%)	59	50	< 0.001
C.Ischémique (%)	59	69	< 0.001
Admission en cardiologie (%)	51	63	< 0.001
Fibrillation atriale	25	23	= 0.01

Pronostic

Mortalité de l' IC-FSP dans plusieurs séries hospitalières

Etudes	Age	Mortalité %		
		A 1 an	A 4 ans	Annuelle moyenne
Kinney	64	35	70	17,5
Taffet	82	25	60	15
Warnowicz	63	25		
Aronow	84	22	56	14
Ghali	60	22	36	9
Cohn	59	8	27	8
Setaro	71			6,5
Judge	56	5	12	3
Brogan	55	3	5	1,3

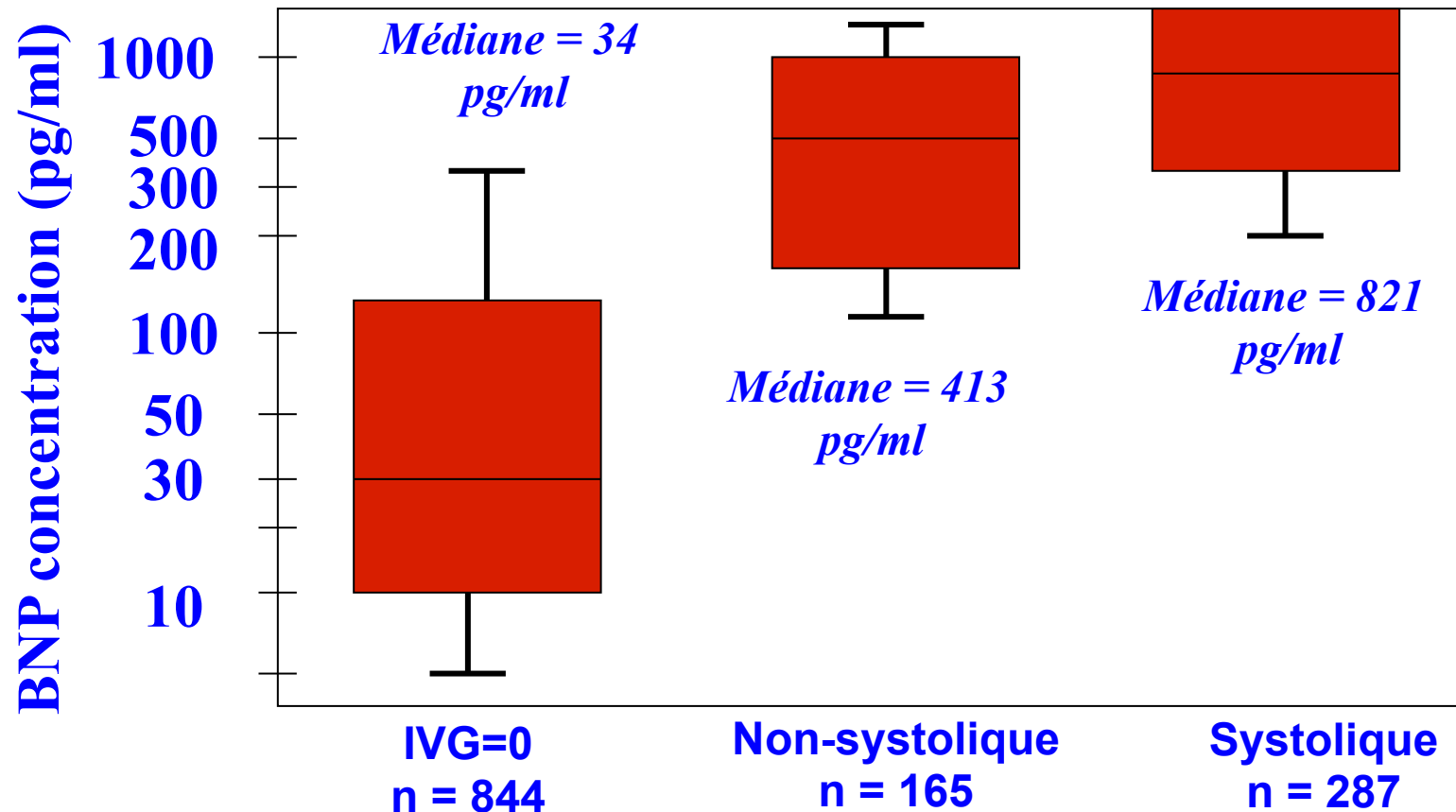
Mortalité variable en fonction : âge, étiologie (maladie coronaire), FE retenue

Et le traitement

- Celui des FDR
- Celui des symptômes
- En attendant des études spécifiques

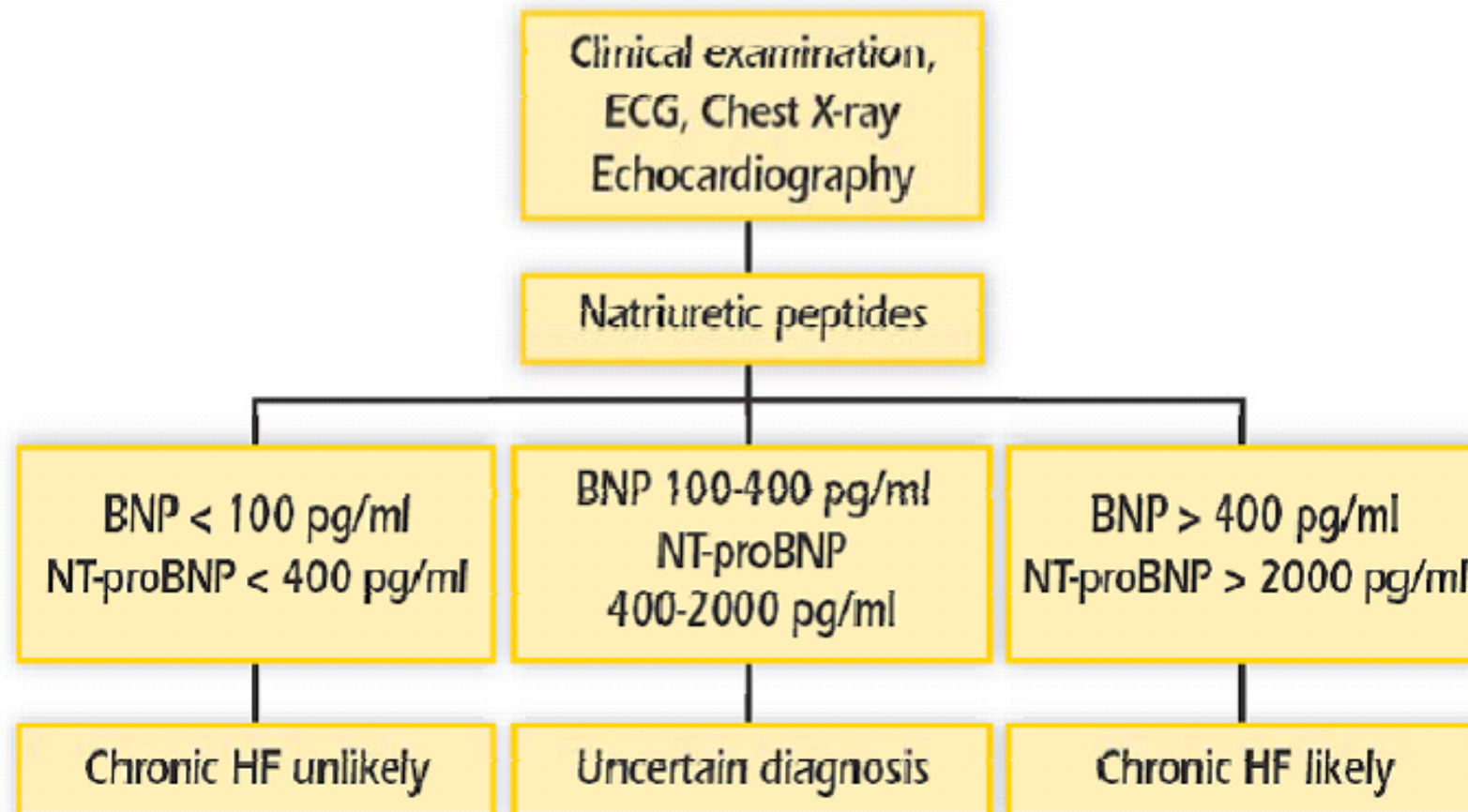
BNP et diagnostic de l'IC systolique ou IC - FEP

The Breathing Not Properly Multinational Study



Séniors : BPN > 500 pg/mL ; NT-proBNP > 4 500 pg/mL

Flow-chart for the diagnosis of HF in untreated patients
with symptoms suggestive of HF using natriuretic peptides



© 2008 The European Society of Cardiology

BNP

- DG
- PRON
- Les taux sont plus élevés chez sujet âgé (de même chez la femme et en cas d'insuffisance rénale) mais valeur conservée du BNP
- SUIVI TT : Throughton: réduction mort.(n=69); STARS-BNP :réduction hion et mort card) n=220 âge moy 65ans;

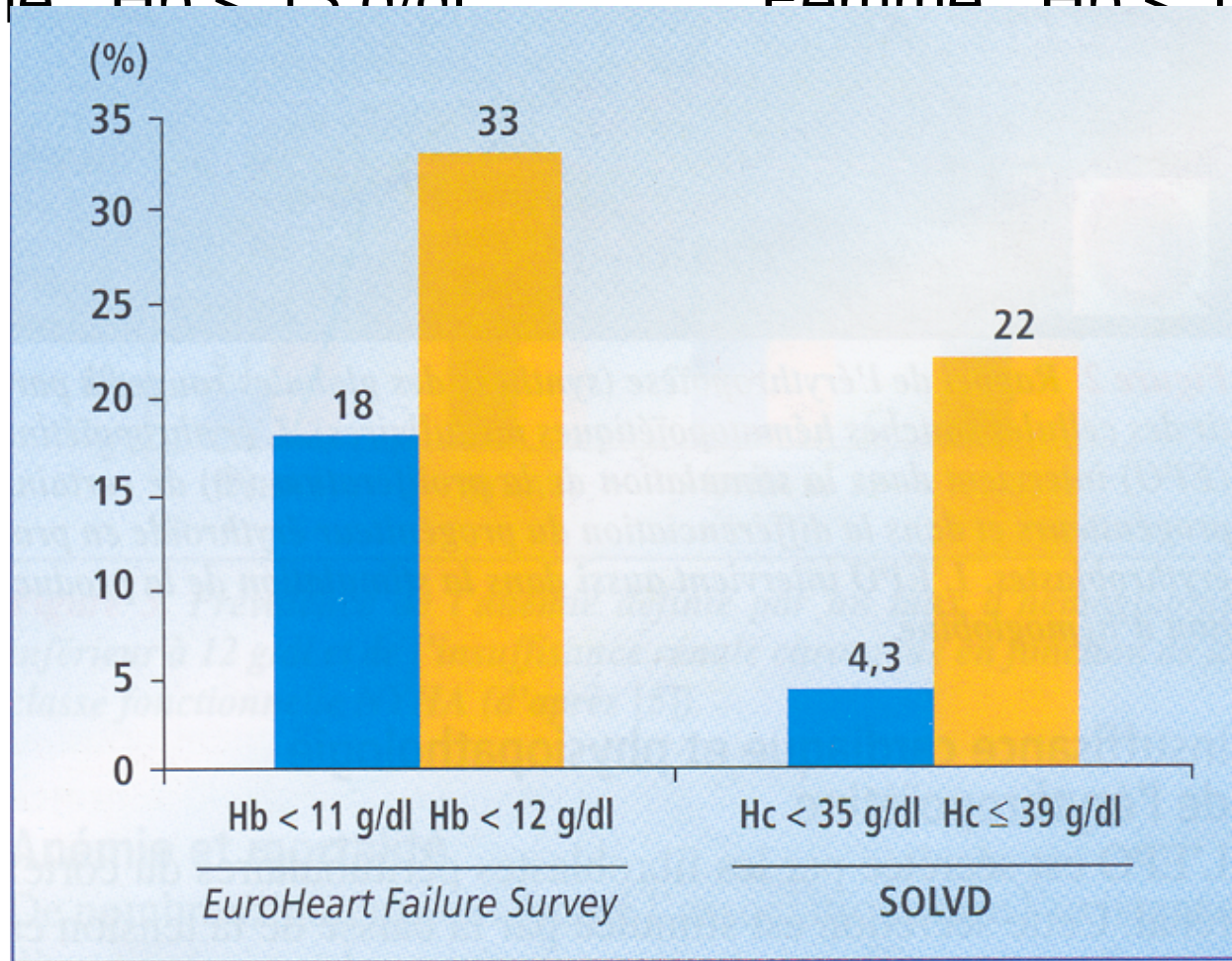
Les comorbidités, une plus value dans l'insuffisance cardiaque

- Le diabète
 - Induit
 - Prévenu
 - potentialisateur
- L'insuffisance rénale
 - Induite
 - Traitement
- L'anémie

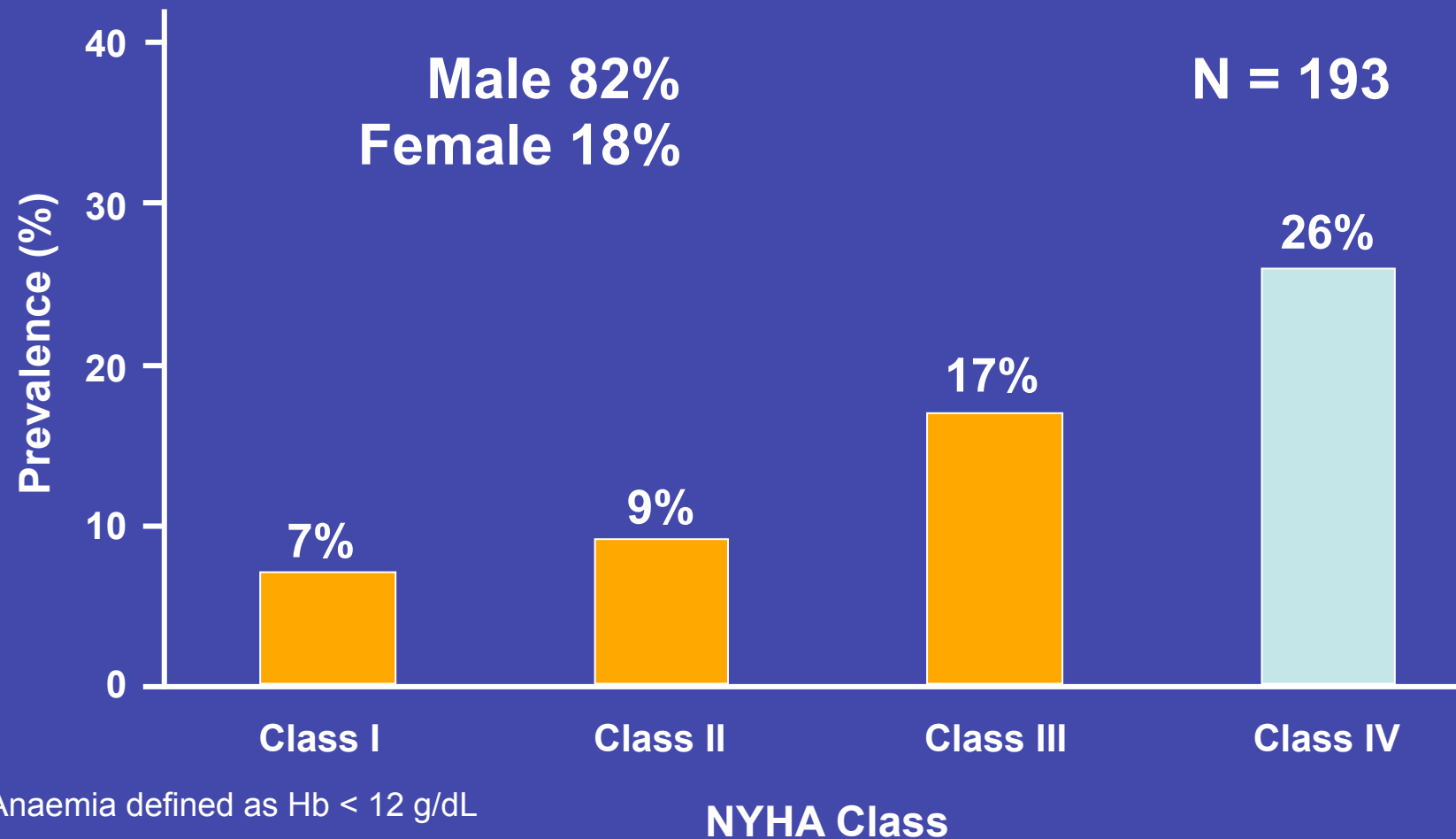
Utiliser la définition de l'anémie de l'OMS

Homme : Hb < 13 g/dl

Femme : Hb < 12 g/dl



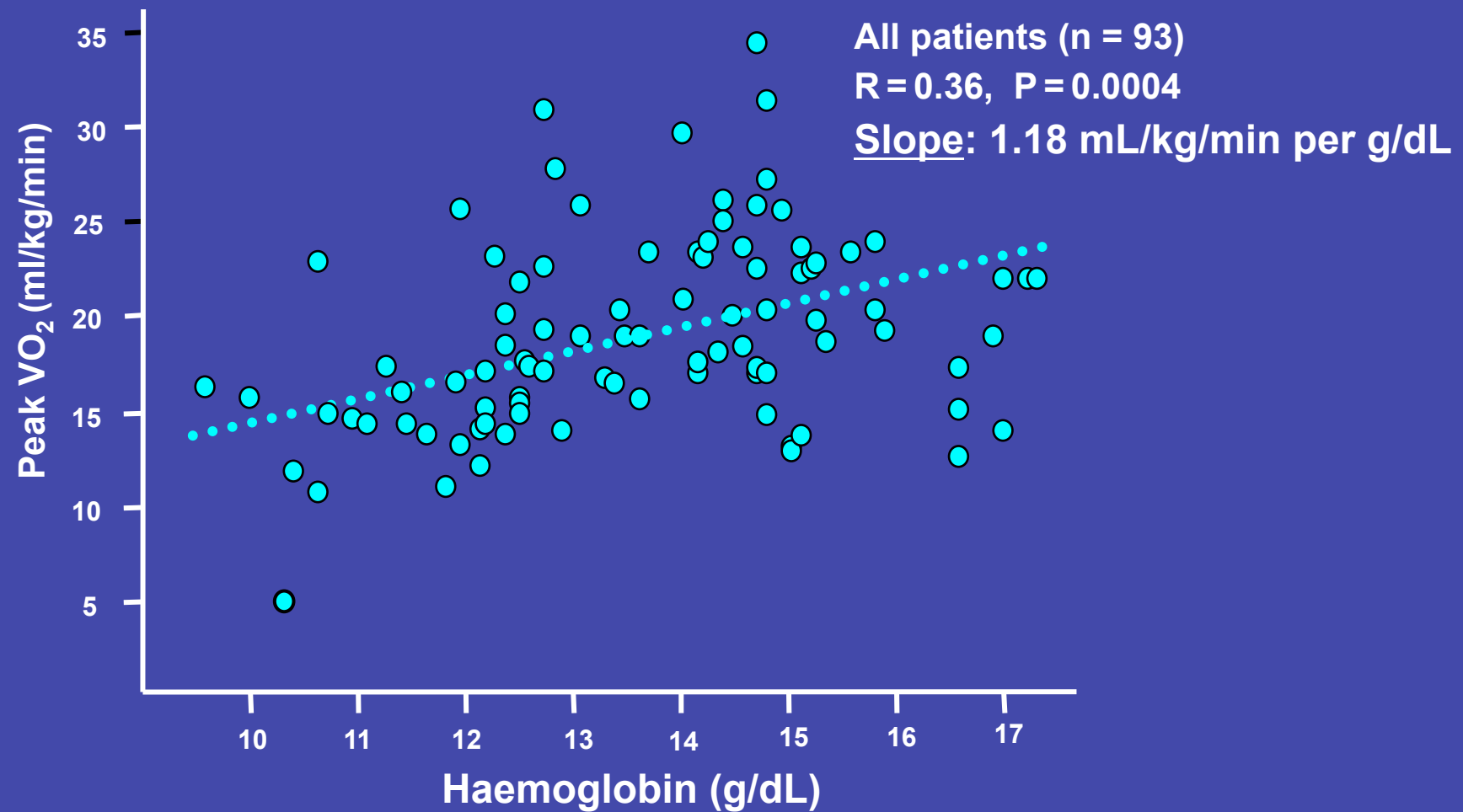
Relation anémie/ classe fonctionnelle NYHA



*Anaemia defined as Hb < 12 g/dL

Tanner H et al. *Int J Cardiol* 2002

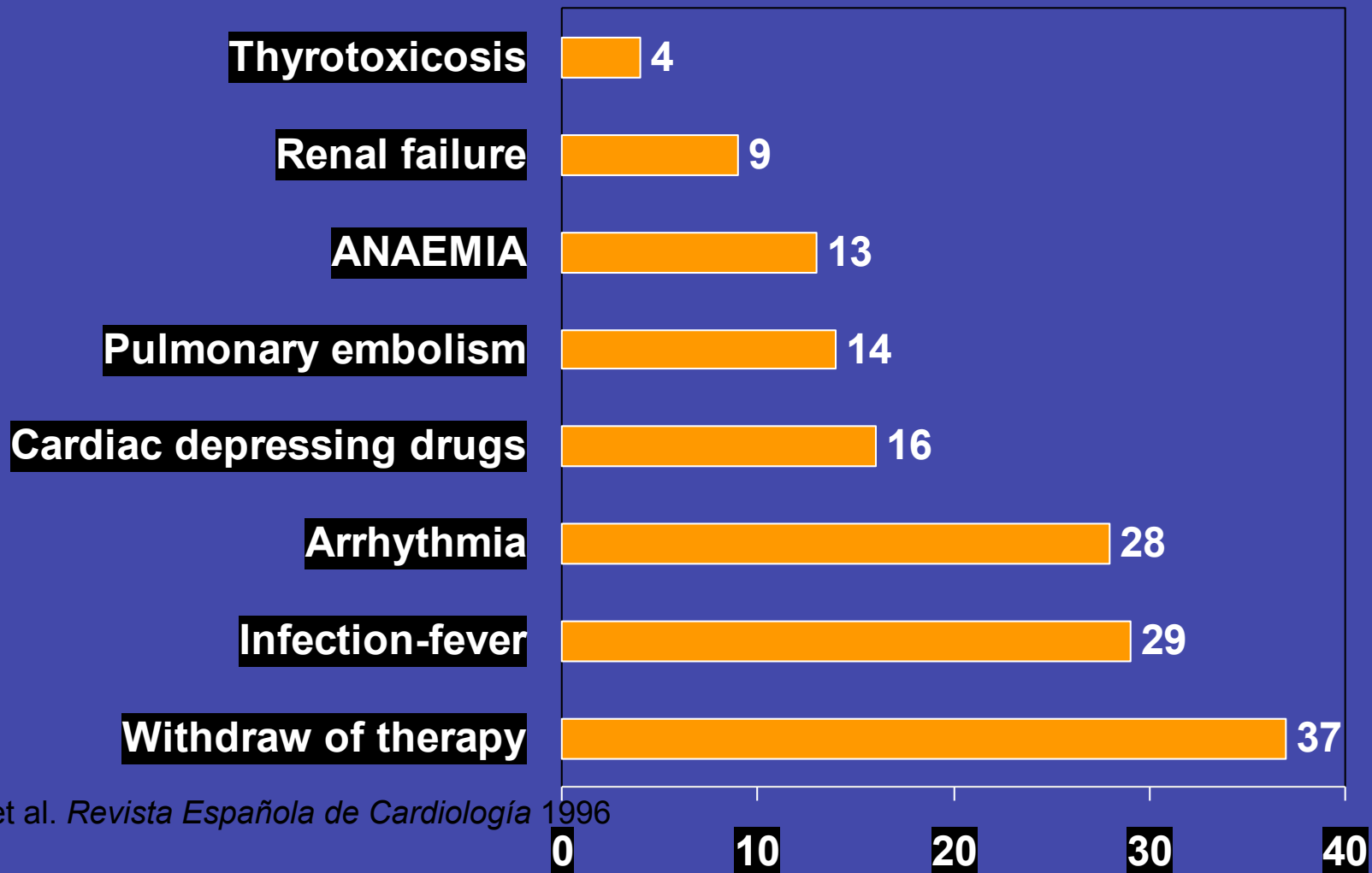
Relation anémie-retentissement fonctionnel de l'insuffisance cardiaque : pic VO₂



L'anémie est un facteur de décompensation aboutissant à hospitalisation

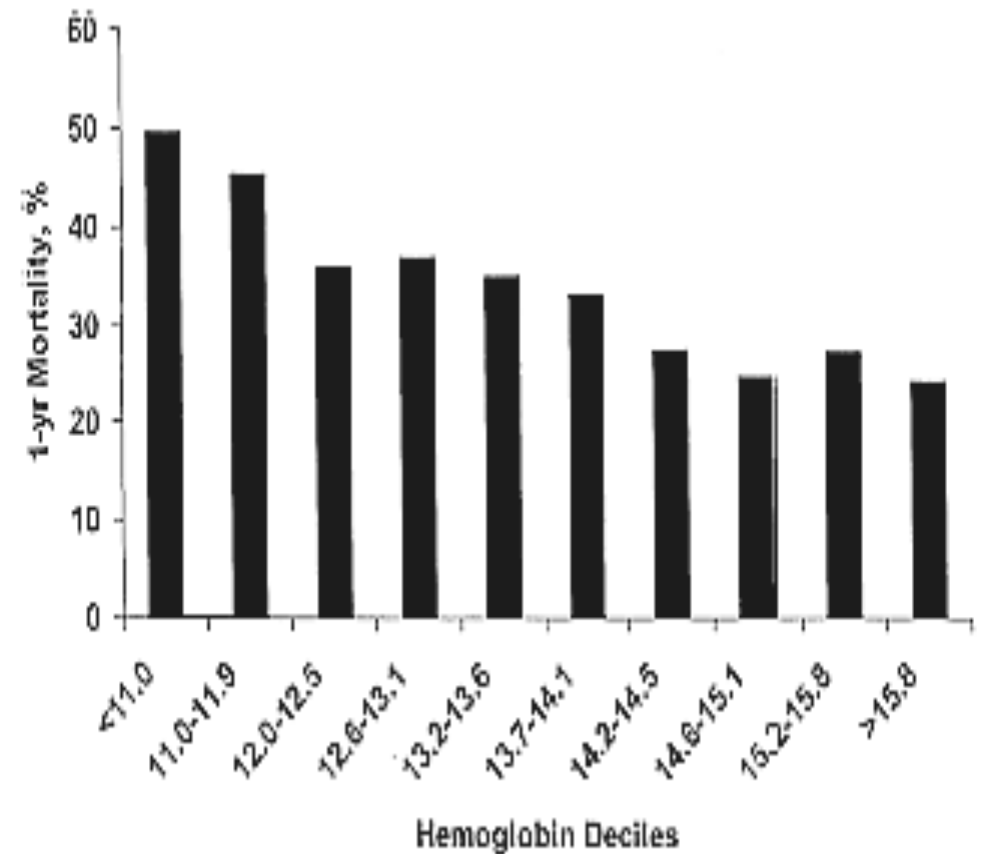
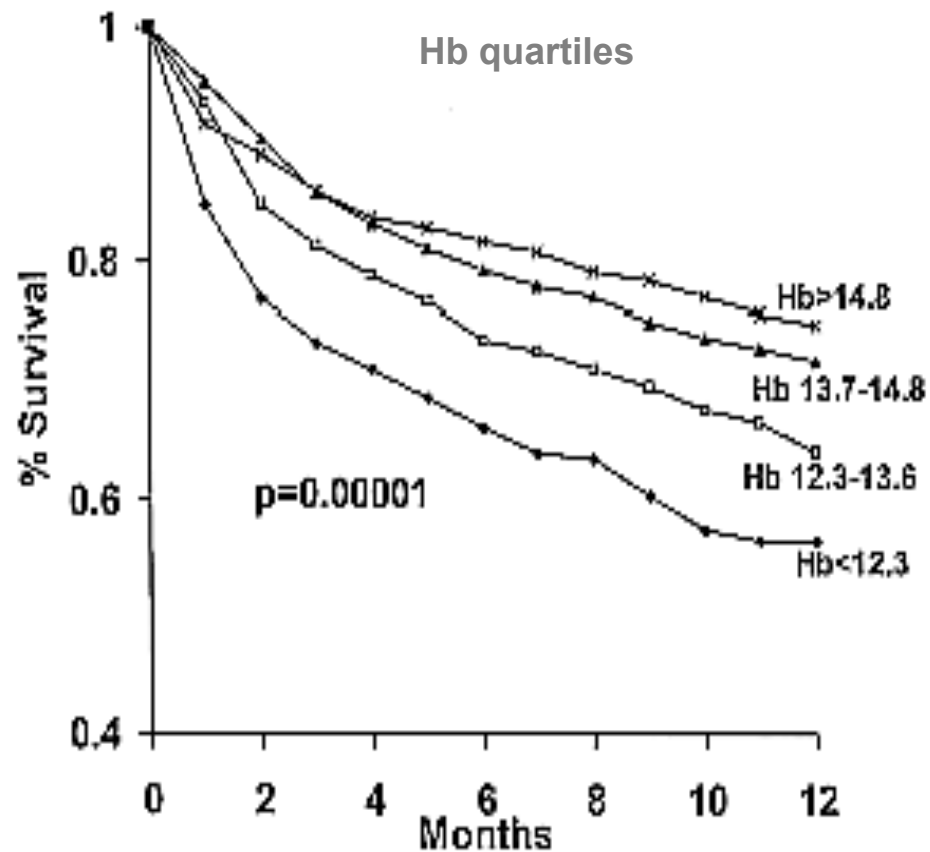
N = 1,259

Period: one year (1995)



Conthe P et al. *Revista Española de Cardiología* 1996

Anaemia & Mortality in Severe CHF Patients Assessed for Heart Transplantation



Les fausses anémies par hémodilution : à éliminer

- **Environ 50 % des cas !**
- **Préférer Hb à Ht plus sensible à hémodilution**
- **Contrôler Hb après disparition des signes de rétention pour affirmer diagnostic d'anémie**
(mesure isotopique volume globulaire total)
- **Expliquent pourquoi anémie plus fréquente chez patients hospitalisés qu'en ambulatoire**
- **Quand réaliser un bilan ? : à distance d'une hospitalisation pour décompensation**

Bilan étiologique anémie chez insuffisant cardiaque : individualiser les 2 mécanismes

Diminution des concentrations et des effets de EPO ~ 70 %

- **Insuffisance de production rénale EPO**
 - Insuffisance rénale
 - IEC/ARA 2
 - Augmentation des cytokines pro-inflammatoires
- **Résistance médullaire à EPO**
 - Augmentation des cytokines pro-inflammatoires

Causes carencielles ~ 30 %

- **Carence martiale**
 - dénutrition
 - malabsorption
 - hémorragie chronique
 - . AVK
 - . Antiagrégants plaquettaires
 - syndrome inflammatoire
- **Carence en vitamine B12 ou folates**
 - . Dénutrition
 - . Alcoolisme

Quand et quel bilan réaliser chez insuffisant cardiaque anémique ?

- **Contrôler Hb à distance épisodes congestifs**
 - **éliminer les fausses anémies par hémodilution**
- **Réaliser une enquête étiologique exhaustive**
 - **étiologies autres que IC prédominantes (98 % des cas)**
 - **causes multi-factorielles**
 - **insuffisance rénale**
 - **syndrome inflammatoire**
 - **traitements spécifiques**

Treatment Options for Anaemia

- **Blood transfusions**
 - Demetri GD et al. *Br J Cancer* 2001
- **Erythropoietic agents alone**
 - Golderg N et al. *Am Heart J* 1992
 - Bersin R et al. *Br J Haematol* 1994
- **Erythropoietic agents in combination with intravenous (IV) iron therapy**
 - Silverberg D et al. *J Am Coll Cardiol* 2000
 - Silverberg D et al. *J Am Coll Cardiol* 2001

Etes vous convaincus qu' il faut de l' EPO aux IC '

- Parce que l' ePO a des risques
 - **Augmentation de la viscosité**
 - **Activation plaquettaire**
 - **Activation endothéliale**
 - **Risque de thrombose**
 - **Augmentation de PA et de post-charge**
 - **Risque HTA**
- Car on ne connaît pas ses effets hémodynamiques :
chez le sujet sain ou IR, Qc baisse sous ePO
- Car les IC sont fragiles ...
- Car aucun essai d' ePO n' a démontré d' efficacité sur la mortalité ds l' IRC, au contraire ...

- Rechercher systématiquement une anémie chez un IC, décompensé ou non
- S'assurer de l'absence d'hémodilution
- Rechercher une cause ... (saignement, IR)
- Si Hb < 10g/dL, transfuser
- Discuter EPO au long cours
- Participer aux essais thérapeutiques en cours

Les bases du traitement

- Les médicaments du « symptômes »
 - Diurétique
 - Nitrés
 - Digitaliques
 - Antagoniste de l' AVP

Béta-bloquants et remodelage

- Etude REVERT

- Patients dysfonction VG asymptomatiques: classe I NYHA
- Métoprolol 200mg (n=149)/50mg(n=48)
- placebo (n=53)
- 1 an de suivi : Groupe 200mg
 - Augmentation de 6 % FE ($p<0,05$)
 - 4% FE avec 50 mg

- **Indication pour Classe I ?**

Dans l'insuffisance cardiaque tout les BB n'ont pas le même effet clinique.

- Tête de série:
 - Carvedilol, Metoprolol, Bisoprolol, *Nebivolol*
- Pas ou peu d'études de comparaison directe
- Effets sur la mortalité:
 - Augmentée avec le xamotérol (9.1 vs 3.7 %)
 - Neutre avec le bucindolol (OR: 0.9, [IC95: 0.78-1.02])

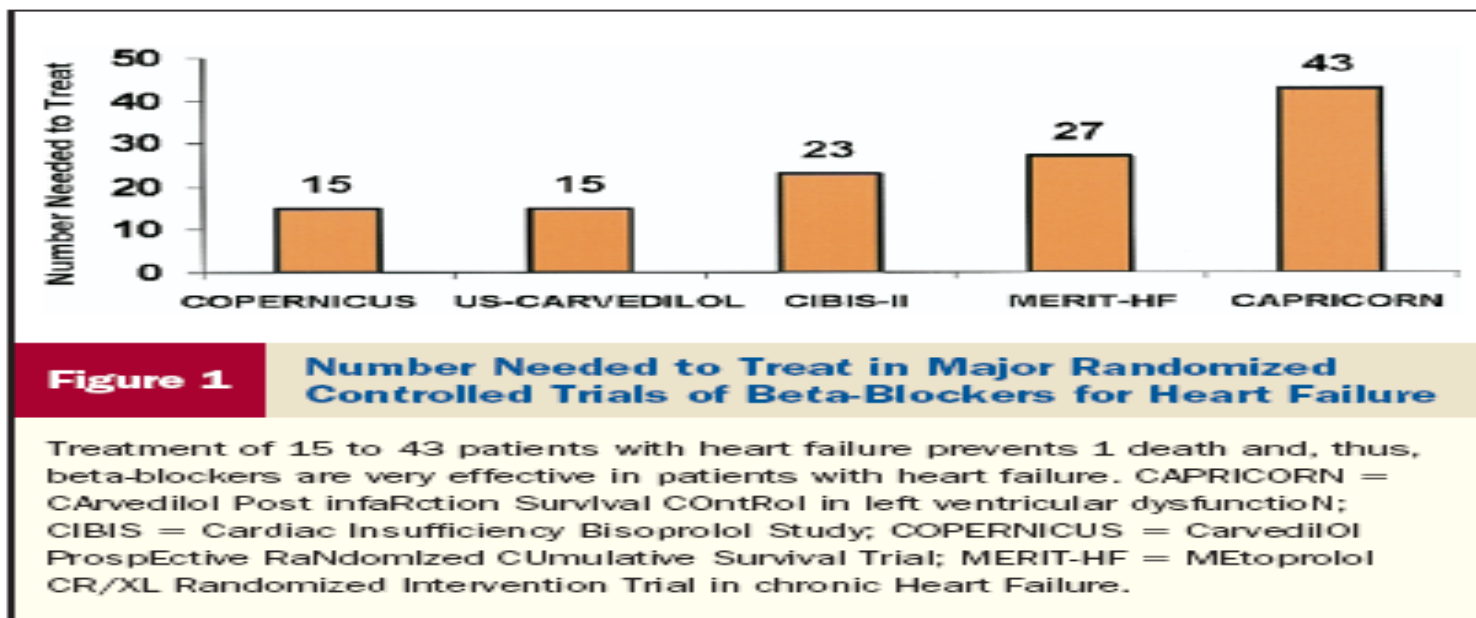
Propriétés alternes

- Alpha bloquant
- Stabilisant membranaire
- Anti – oxydant
- Anti – endothéline
- Donneur de NO

Aucun bénéfice clinique démontré,
excepté carvedilol et CMD auto-
immune

Pertinence pour le clinicien des différences entre les bêta-bloquants prescrits dans l'insuffisance cardiaque ?

- 4 bêta bloquants ont démontré un bénéfice sur des critères durs de morbi-mortalité.
- Pas ou peu d'études de comparaison



Pertinence pour le clinicien des différences entre les bêta-bloquants prescrits dans l'insuffisance cardiaque ?

- Différences pharmacocinétiques > pharmacodynamique **cliniquement pertinente** (**NO, stress oxydant, stabilisant membranaire.....c' est de la COM!**)
- Praticité: Bisoprolol > Metoprolol (IMPACT RECO 2 ?)
- Pharmacogénétique: l'avenir?

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

POUR

CONTRE

- Enalapril 20 mg/j
 - CONSENSUS (IV)
 - V-HeFT II (II - III > H + I)
 - SOLVD traitement (II - III)
 - SOLVD prévention (I)
- Ramipril 10 mg/j
 - AIRE (IDM + IC)
- Captopril 150 mg/j
 - SAVE (IDM + FE < 40 %)
- Trandolapril 8 mg/j
 - TRACE (IDM + FE < 35 %)
- Lisinopril 2.5-5 mg/j vs 32.5-35 mg/j
 - ATLAS (forte dose > faible dose)

↓20 - 25 % mortalité totale
↓ morbi-mortalité accrue par forte dose
pas de ↓ risque mort subite

IL N'Y A PAS LE PERINDOPRIL

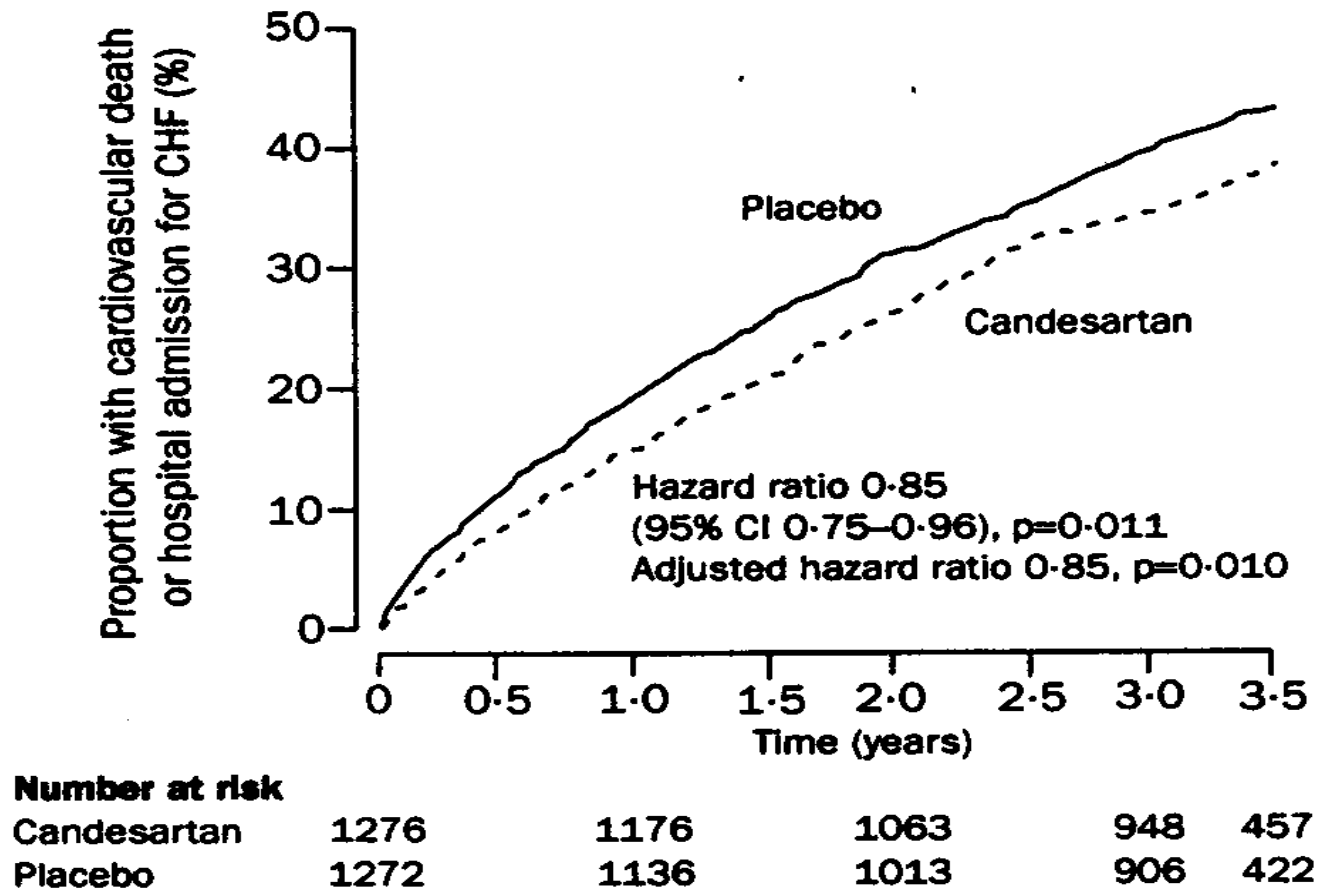
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

Recommandations

- Les ARA2 et les IEC ont une efficacité similaire au cours de la dysfonction VG post IDM et du traitement de l'insuffisance cardiaque sur la morbidité et la mortalité (classe IIa, niveau B)
- Les ARA2 peuvent être utilisés comme alternative chez les patients intolérants aux IEC au cours de la dysfonction VG post IDM et de l'insuffisance cardiaque, pour améliorer la morbidité et la mortalité (classe I, niveau B)
- Chez les insuffisants cardiaques demeurant symptomatiques sous IEC les ARA2 peuvent être associés aux IEC pour diminuer la mortalité (classe IIa, niveau B) et le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (classe I, niveau A)
- Il n'existe pas d'interaction négative entre ARA2 et bêtabloquant au cours du post IDM et de l'insuffisance cardiaque (classe I, niveau A)

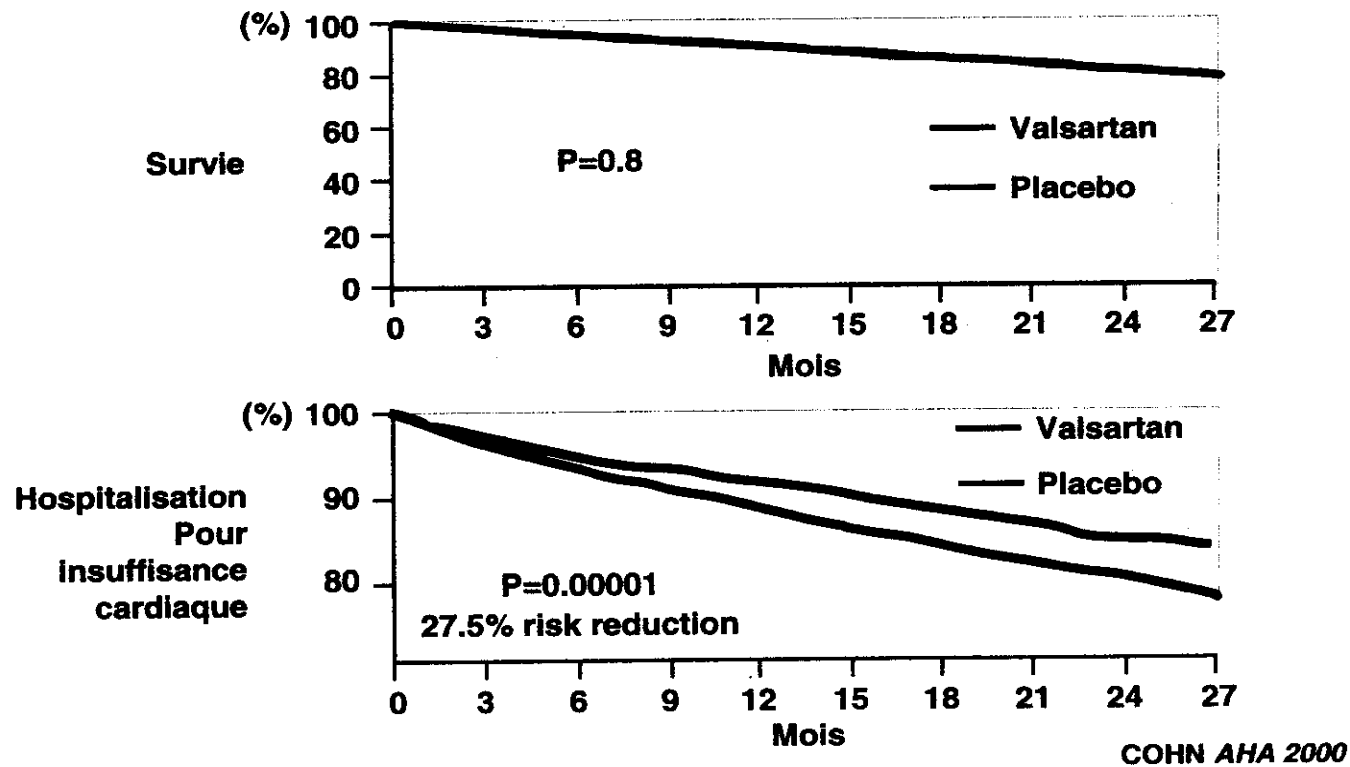
Effets de l'association IEC- ARA2 au cours de l'insuffisance cardiaque

Essai CHARM-Added



Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

Val-HeFT: Résultats



Antagonistes des récepteurs de l' angiotensine 2

En pratique : candesartan

Alternative efficace aux IEC en cas d' intolérance

En association aux IEC chez les insuffisants cardiaques en classe II ou III demeurant symptomatiques

Antagonistes des récepteurs de l' aldostérone

Recommandations

- Les antagonistes des récepteurs de l' aldostérone sont recommandés en association aux IEC, aux bêtabloquants et aux diurétiques chez les patients en insuffisance cardiaque évoluée en classe III ou IV de la NYHA, pour améliorer la morbidité et la mortalité (classe I, niveau B)

RALES (RISQUE+++++)

- Les antagonistes des récepteurs de l' aldostérone sont recommandés en association aux IEC et aux bêtabloquants au cours des dysfonction VG du post IDM chez les patients ayant présenté en phase aiguë une insuffisance cardiaque ou diabétique, pour diminuer la mortalité et le risque d' hospitalisation pour insuffisance cardiaque (classe I, niveau B)

EPHESUS

- Le bénéfice éventuel des antagonistes des récepteurs de l' aldostérone chez les patients en classe II reste à établir

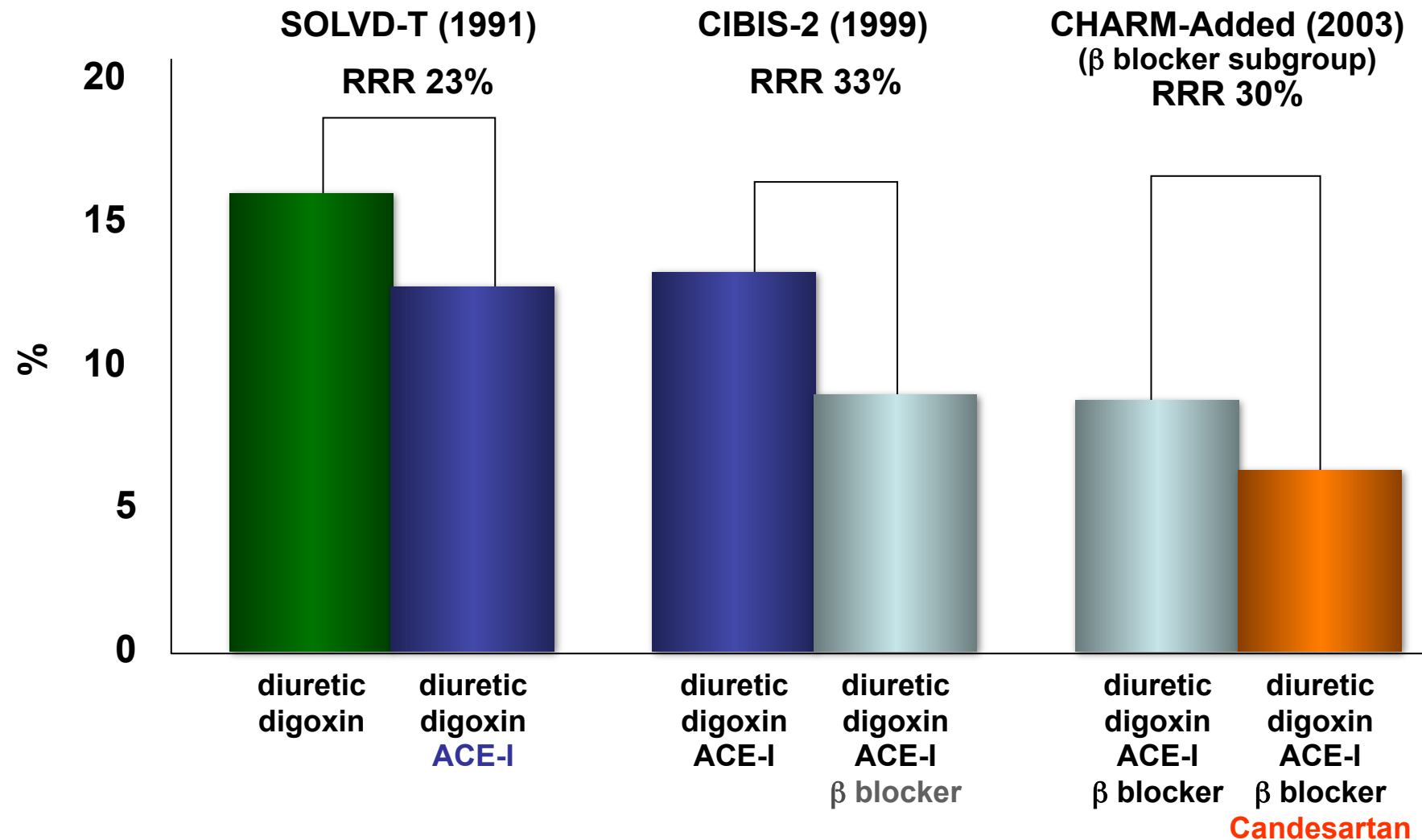
Patients restant symptomatiques sous IEC

Critères de choix entre ARA 2 et spironolactone

CRITERES	ARA 2	Anti-Aldostérone
CLINIQUES NYHA Signes fonctionnels PSA	II-III Dyspnée Élevée ou conservée	III -IV Oedèmes réfractaires Basse
BIOLOGIQUES Clearance créatinine Kaliémie	> 30 ml/mn	> 50 ml/mn Basse
THERAPEUTIQUES Dose diurétiques de l' anse		Elevée
INDICATIONS ELECTIVES	Symptomatologie d' effort	Arythmies ventriculaires

CONCLUSION:
Le Concept de la polythérapie
Mortalité à 1 an dans SOLVD, CIBIS et CHARM:

amélioration continue de la survie



Les autres ? Statine ?

Study Design

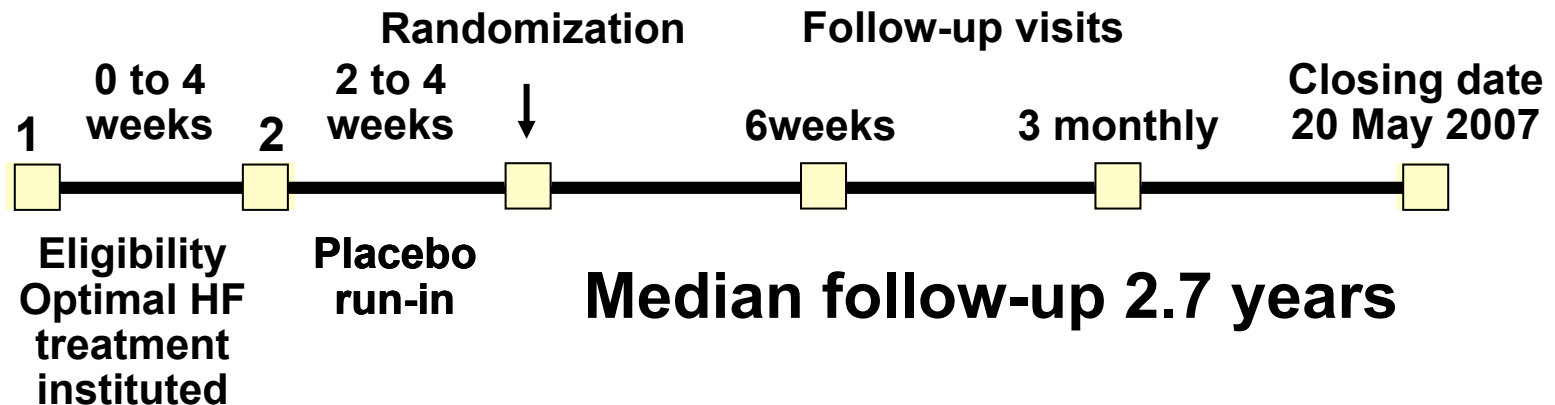
371 centres in 21 countries (Europe and S. Africa)

- Systolic HF of ischemic etiology
- Age ≥ 60 years
- Ejection fraction ≤ 0.40 (NYHA III/IV) or ≤ 0.35 (NYHA II)
- Receiving optimal HF therapy

Rosuvastatin 10 mg

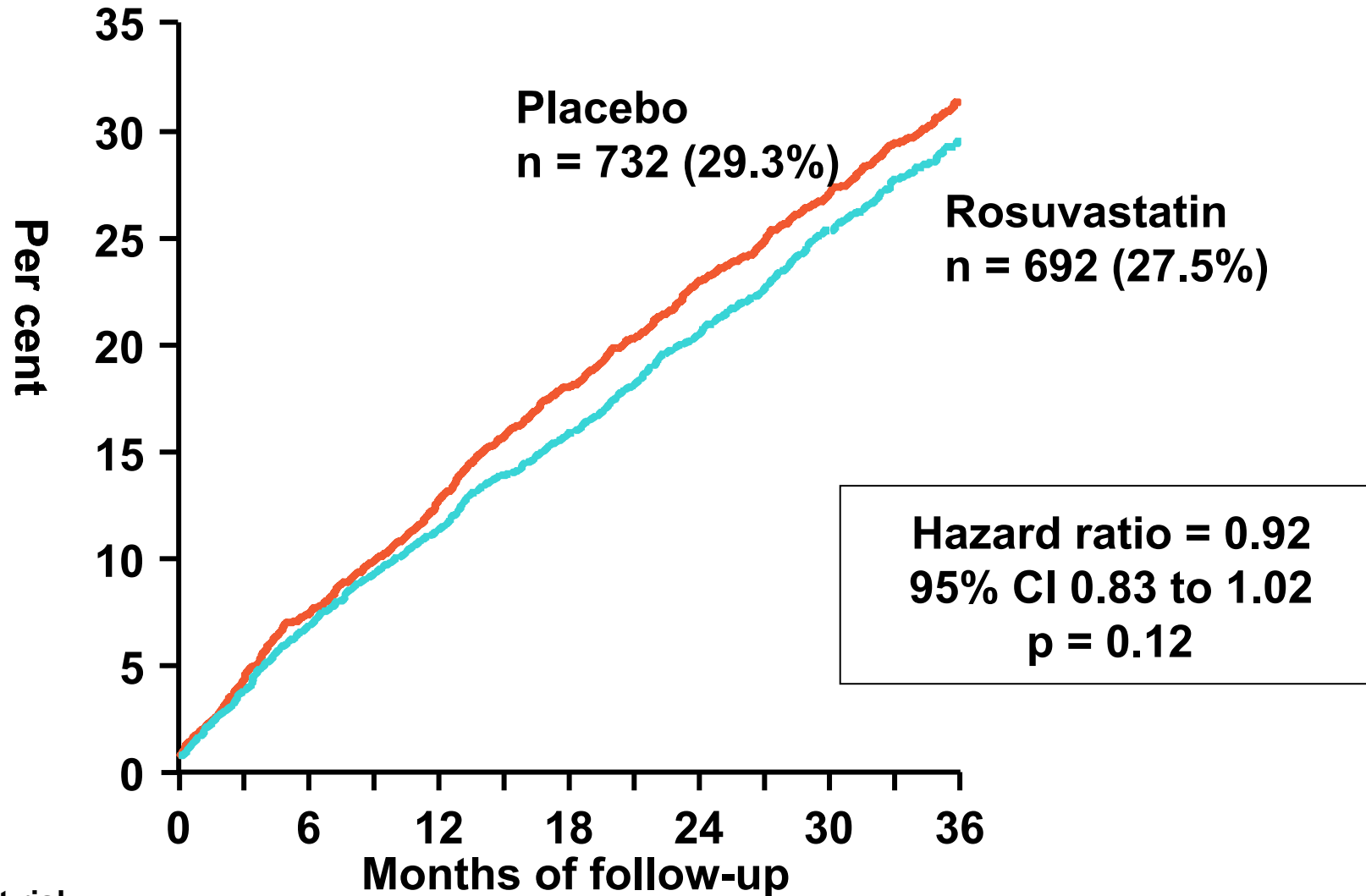
Placebo

n=2497



Primary Endpoint

CV Death or Non-fatal MI or Non-fatal Stroke



No. at risk

Placebo	2497	2315	2156	2003	1851	1431	811
Rosuvastatin	2514	2345	2207	2068	1932	1484	855

*Kjekshus J et al,
N Engl J Med 2007;357*

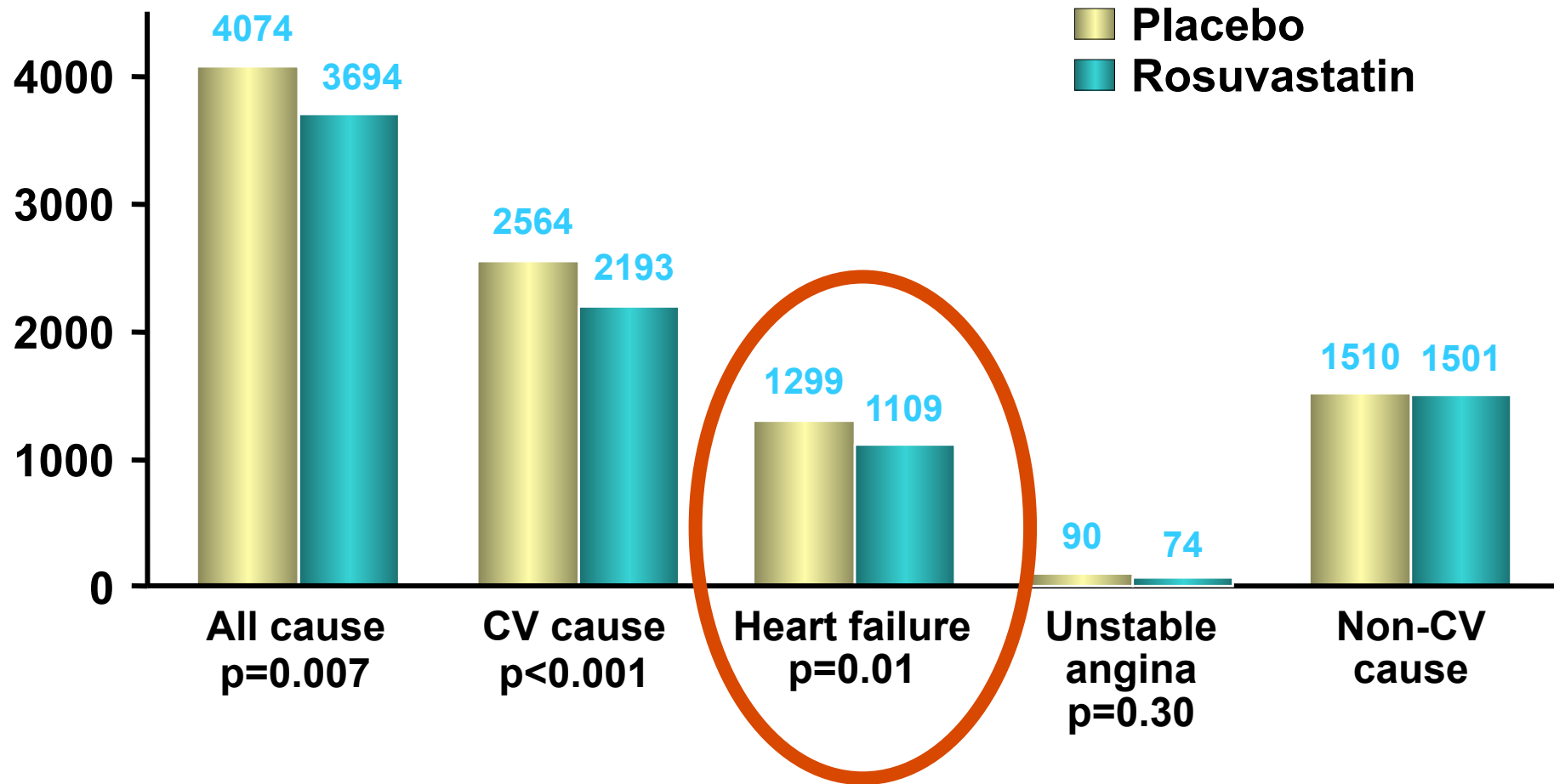
Primary Endpoint Component Events

Clinical event	Placebo	Rosuvastatin
All primary endpoints¹	732	692
- Cardiovascular death	487 (593) ²	488 (581)
- Non-fatal MI	141 (145)	115 (116)
- Non-fatal stroke	104 (106)	89 (91)

¹ Hazard ratio 0.92; 95 % CI 0.83 to 1.02; p=0.12

² Total number of patients with events given within brackets

Total Number of Hospitalizations



Statines et insuffisance cardiaque

A suivre.....

rosuvastatine 10 mg vs placebo

CORONA		GISSI HF
Age	≥ 60 ans	pas de limite
NYHA	II - III	II - III
FE	≤ 40 % si NYHA III – IV	≤ 40 % > 40 % et hospitalisation pour IC dans les 12 mois précédents
Etiologie	ischémique	toute étiologie
Cholestérolémie	pas de limite supérieure	pas de limite supérieure
Critère I	décès CxVx, IDM et AVC non mortels	mortalité totale ou mortalité totale + hospitalisation CxVx
Critère II	mortalité totale	
Présentation	AHA 2007	? <i>Eur J Heart Fail. 2005;7:1059-69</i> <i>Eur J Heart Fail. 2004;6:635-41</i>

Management of patients with heart failure and atrial fibrillation

General recommendations

- Precipitating factors and co-morbidities should be identified
- HF treatment should be optimized

Rhythm control

- Immediate electrical cardioversion is recommended for patients with new-onset AF and myocardial ischaemia, symptomatic hypotension or symptoms of pulmonary congestion or rapid ventricular response not controlled by appropriate pharmacological measures

Rate control

- Digoxin alone or in combination with β -blocker is recommended

Prevention of thromboembolism

- Antithrombotic therapy is recommended, unless contraindicated
- Optimal approach should be based on risk stratification: in patients at highest risk of stroke [prior stroke, transient ischaemic attack (TIA), or systemic embolism] oral anticoagulant therapy with a vitamin K antagonist is recommended

Vaccination anti grippale

- AHA ACC

La vaccination anti grippale doit être effectuée chez tout coronarien classe I niveau B

- Pas de recommandations évoquées par SEC 2005

- **EPIDEMIOLOGIE**
- Age moyen dans les essais = 61 ans
- 70% de sujets mâles
- Dans la vraie vie:
 - médiane 75 ans
 - Sex ratio
 - Dysfonction diastolique
- **DIAGNOSTIC**
 - Sous diagnostic
 - Symptomatologie attribuée à tort à « l'âge »
 - Symptomatologie frustrée
- **TABLEAUX CLINIQUES**
 - Effets de l'IR, diabète, AVC, déclin cognitif, BPCO
- **THERAPEUTIQUE**
 - Polypharmacie et risques d'interactions médicamenteuses
 - Pharmacodynamie et Pharmacocinétique
- **CAS PARTICULIERS**
 - Structure adaptée lorsque l'IC est associée à un déclin cognitif
 - Balance bénéfice risque des procédures et des AAP

"The very essence of
cardiovascular medicine
is the recognition of
early heart failure"

Sir Thomas Lewis 1933



UF de Pharmacologie Cardiovasculaire
CHU de Toulouse Faculté de Médecine

pathak@cict.fr