

Place des thérapeutiques électriques à l'ère des nouveaux traitements dans la prise en charge des patients insuffisants cardiaques

Les effets sur le remodelage inverse des derniers traitements est-il identique chez tous les profils de patients ?

Pr M. GALINIER
Pôle Cardio Vasculaire et Métabolique
CHU Rangueil, Toulouse
France

State of financial interest

Consultant: Amgen, Air Liquide, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Boston Scientific, Bristol-Myers-Squibb, **Medtronic**, Newcard, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, ViforPharma

Honoraria : Amgen, Air Liquide, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Boston Scientific, Bristol-Myers-Squibb, **Medtronic**, Newcard, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, ViforPharma

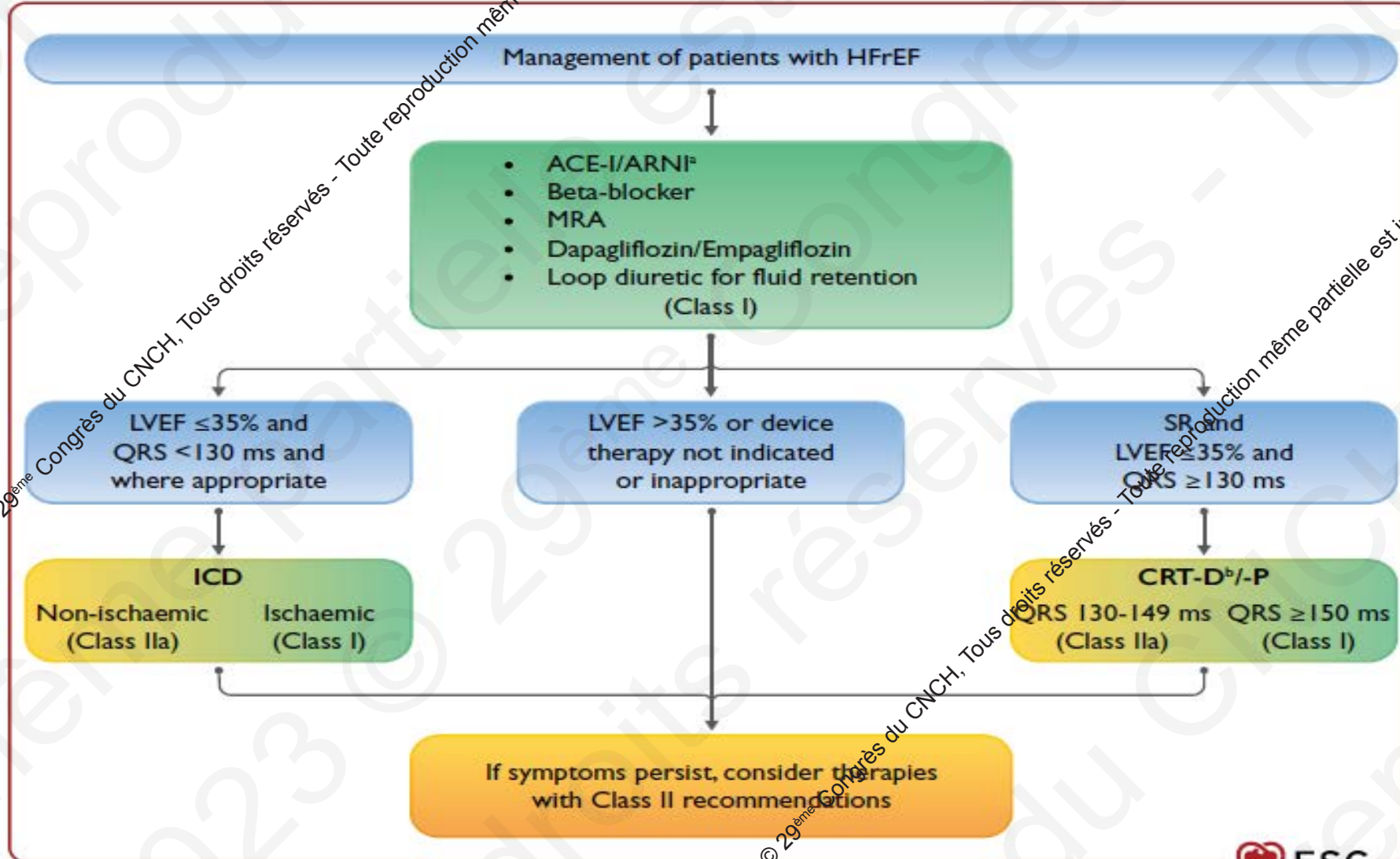
Speaker's name : Michel Galinier, Toulouse

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

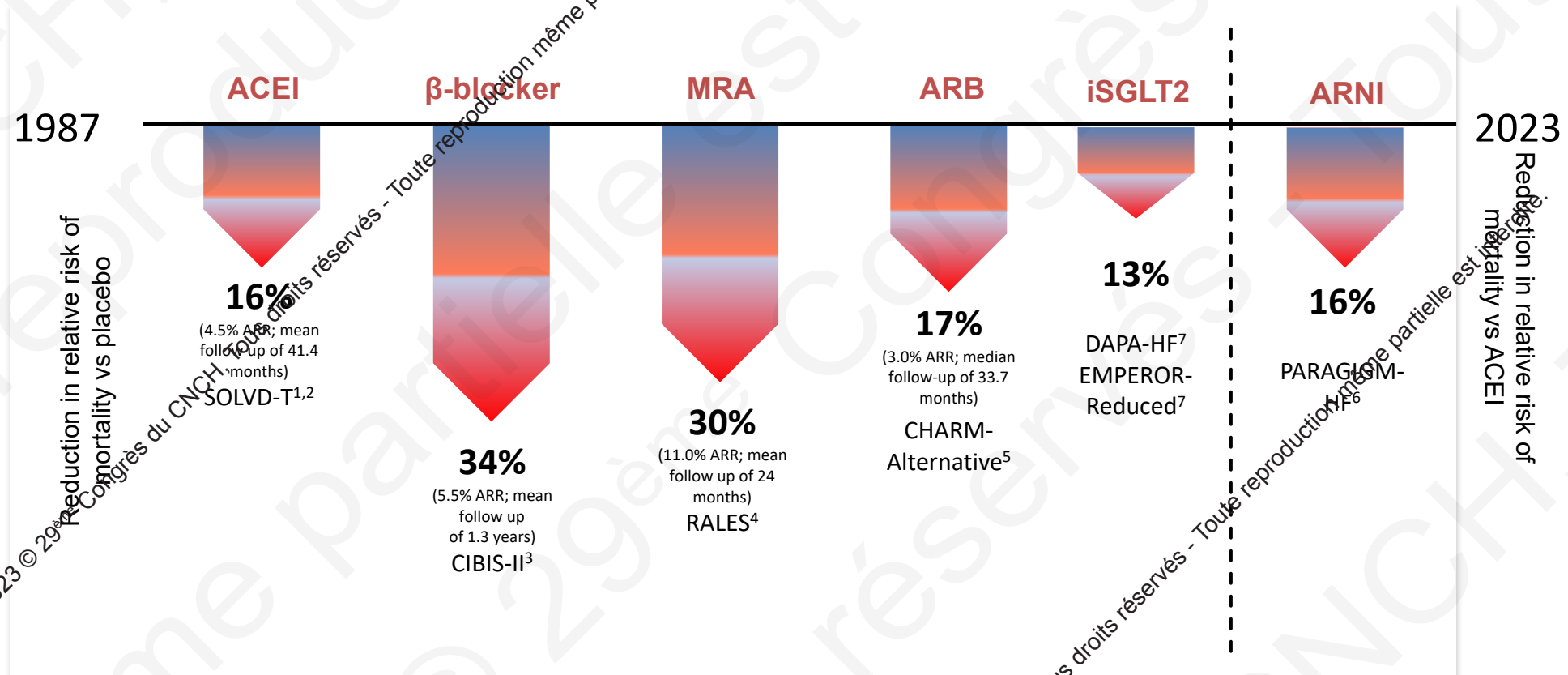
2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Recommandations ESC 2021/2023

Traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite



Les grandes étapes du traitement de l'ICFEr

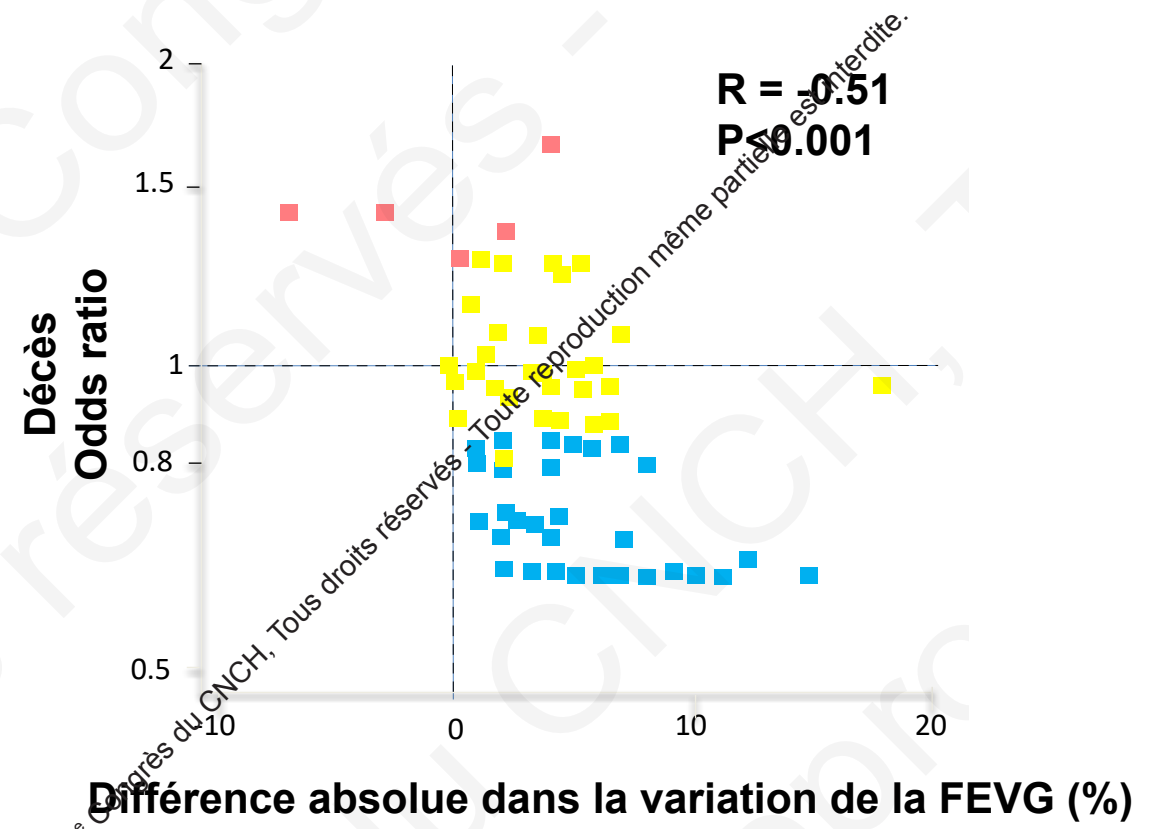
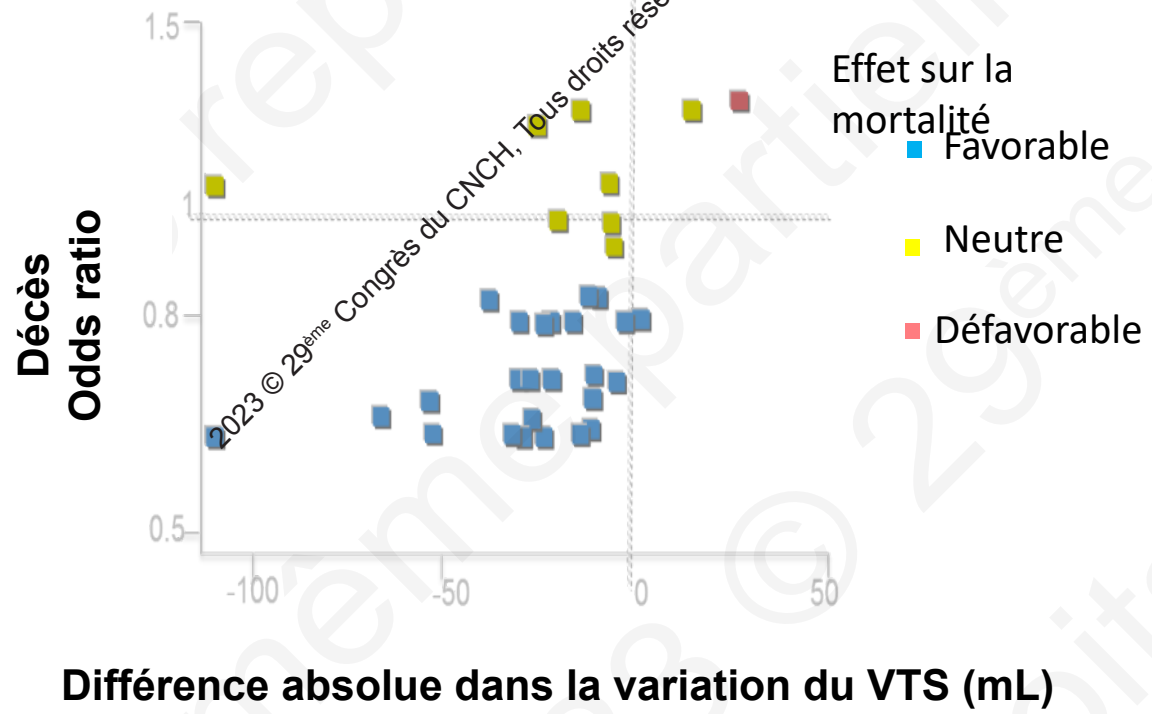


Diminution constante de la mortalité dans l'ICFEr avec l'introduction des nouveaux traitements
 Les IEC/ARNI, les βbloquants, les ARM entraînent un remodelage ventriculaire gauche inverse

1. McMurray et al. Eur Heart J 2012;33:1787–847; 2. SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991;325:293–302; 3. CIBIS-II Investigators. Lancet 1999;353:9–13; 4. Pitt et al. N Engl J Med 1999;341:709-17;–50; 5. Granger et al. Lancet 2003;362:772–6; 6. N Engl J Med 2014 7. Lancet 2020;396(10254):819-829

Relation entre les effets des thérapeutiques sur le remodelage VG et le pronostic dans l'ICFEr

Meta-analyse de 30 essais de mortalité (69 766 patients)
and 88 essais de remodelage (19921 patients)



ESC 2023 : Prise en charge thérapeutique des patients hospitalisés pour décompensation cardiaque

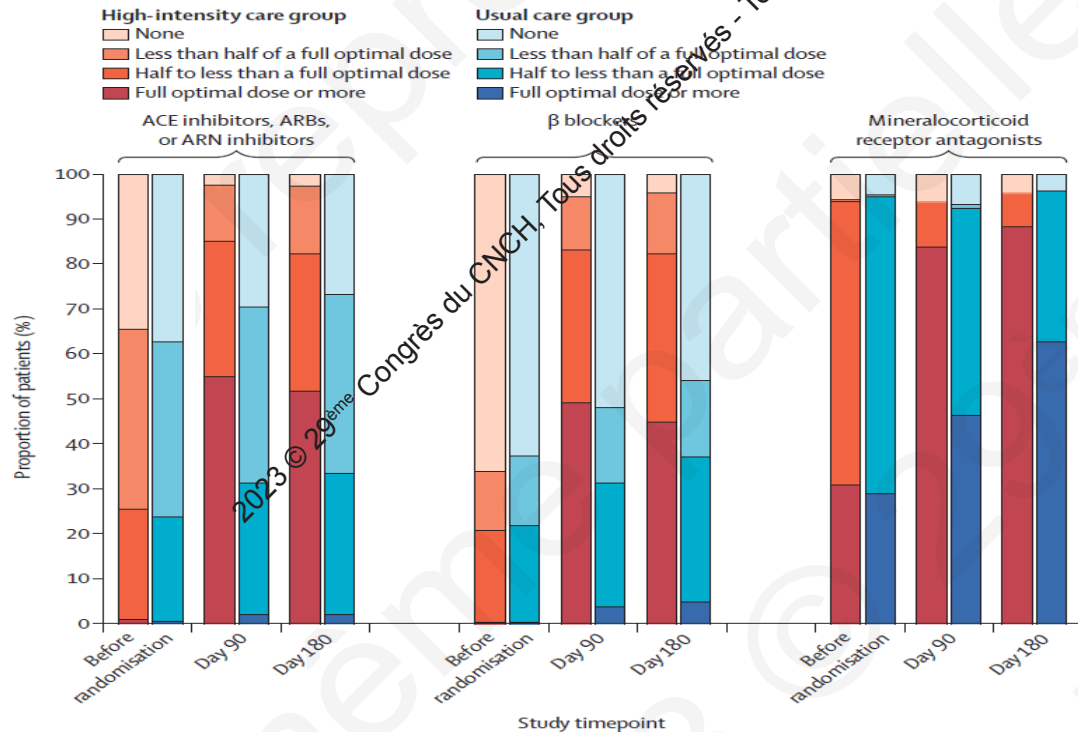
Recommendation	Class ^a	Level ^b
<p>An intensive strategy of initiation and rapid up-titration of evidence-based treatment before discharge and during frequent and careful follow-up visits in the first 6 weeks following a HF hospitalization is recommended to reduce the risk of HF rehospitalization or death. ^{c,d,e} 16</p>	I	B

© ESC 2023

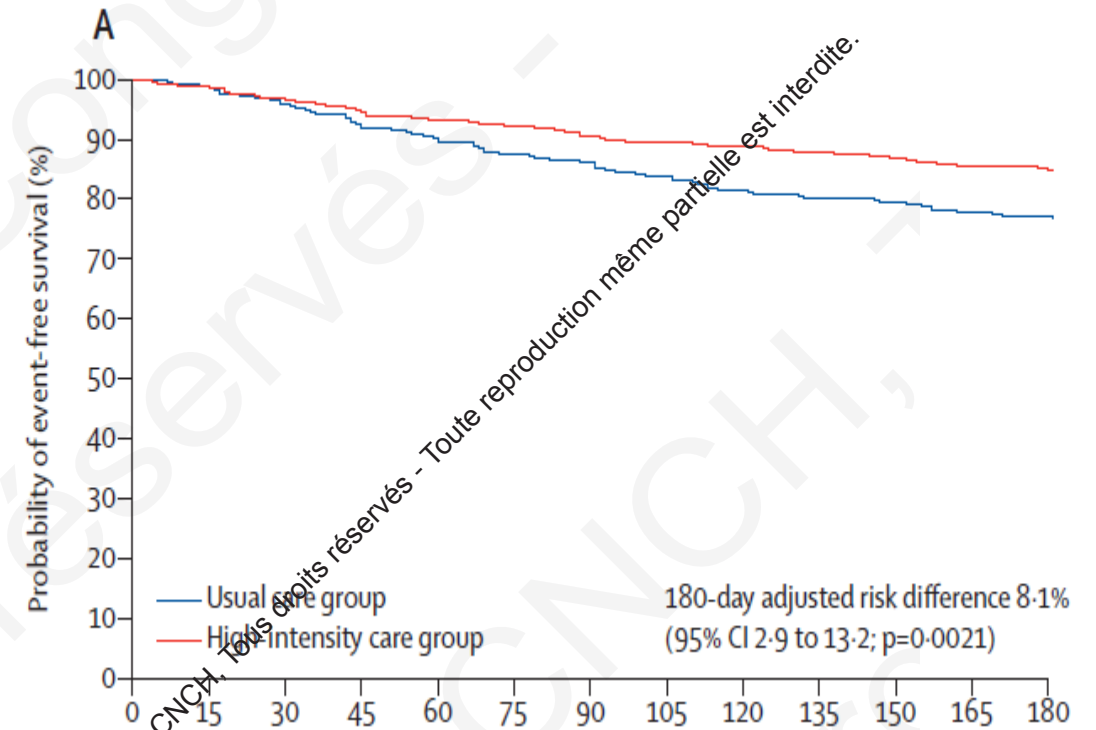
Safety, tolerability, and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial

Alexandre Mebazaa, Beth Davison, Ovidiu Chioncel, Alain Cohen-Solal, Rafael Diaz, Gerasimos Filippatos, Marco Metra, Piotr Ponikowski, Karen Sliwa, Adriaan A Voors, Christopher Edwards, Maria Novosadova, Koji Takagi, Albertino Damasceno, Hadiza Saidu, Etienne Gayat, Peter S Pang, Jelena Celutkiene, Gad Cotter

1. Oral guideline-directed medical therapies for HF prescribed in high-intensity care and usual care groups by



1. All-cause death or HF readmission

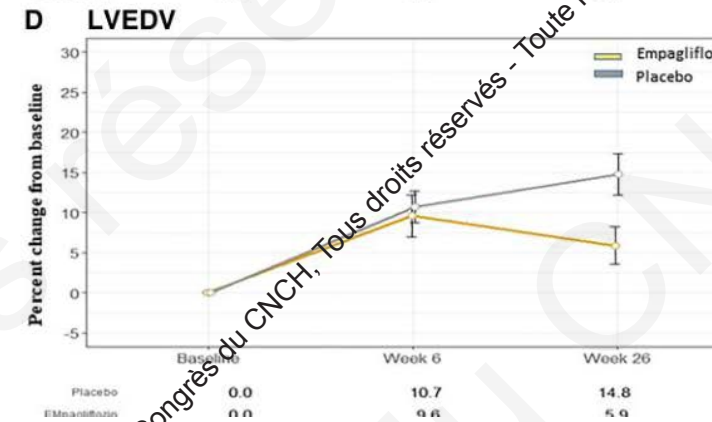
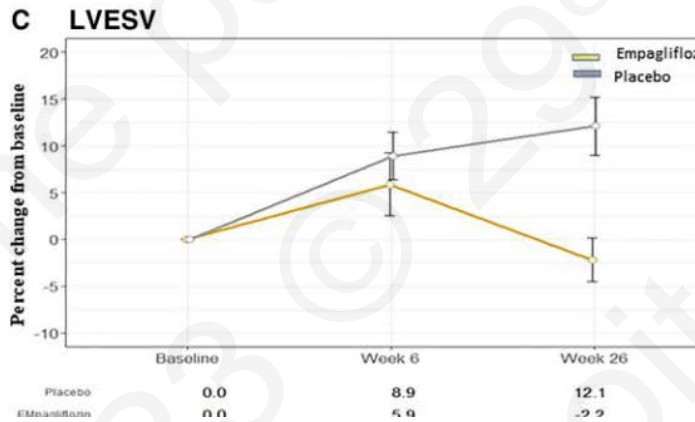
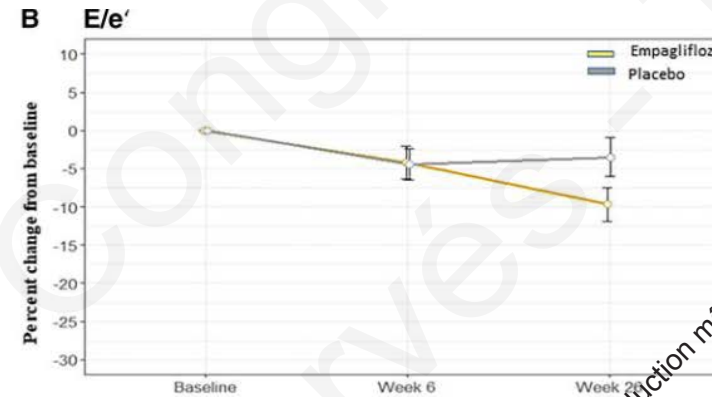
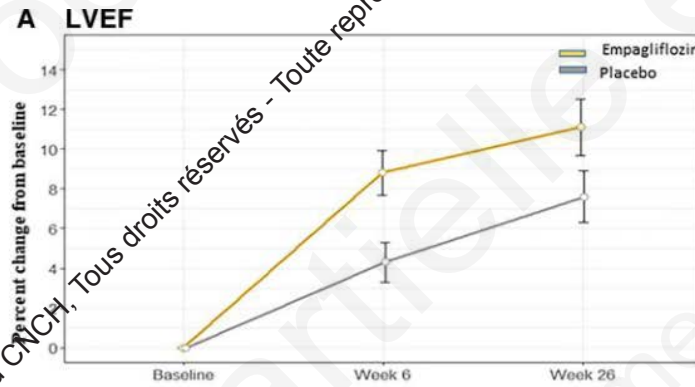


Ne pas opposer l'augmentation du nombre de médicaments à l'augmentation des doses : la prescription des traitements fondamentaux et leur titration rapide sont possibles en 6 semaines

Effets des iSGLT2 sur le remodelage VG en post-infarctus : essai EMMY

476 pts avec IDM randomisés pour recevoir empagliflozine 10 mg ou placebo dans les 72h suivant angioplastie coronarienne, suivis 26 semaines

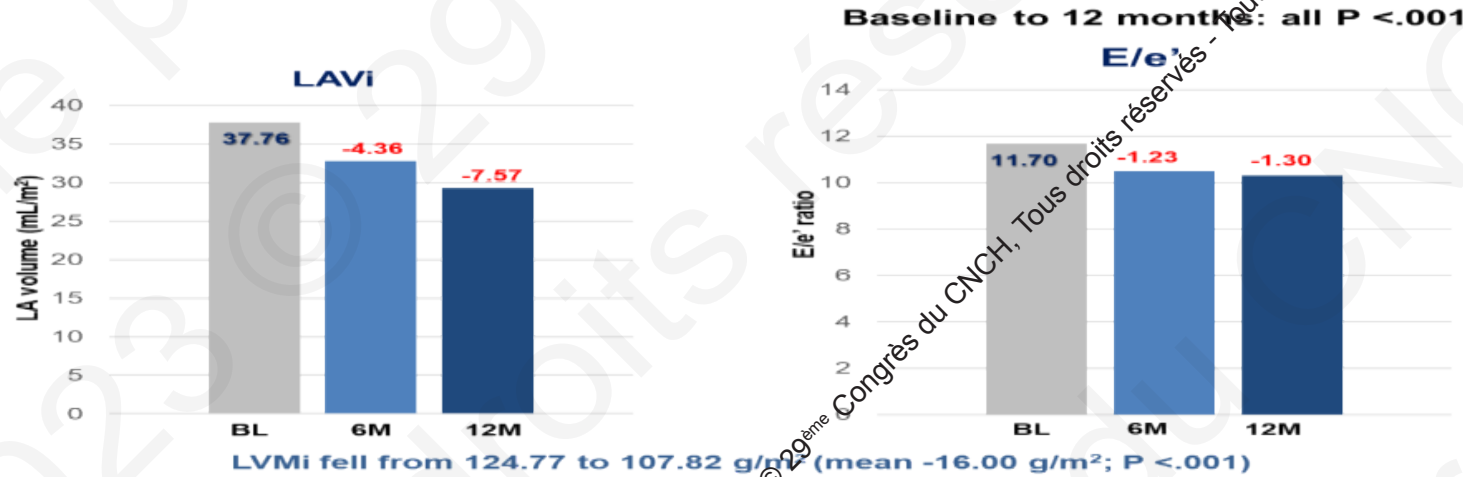
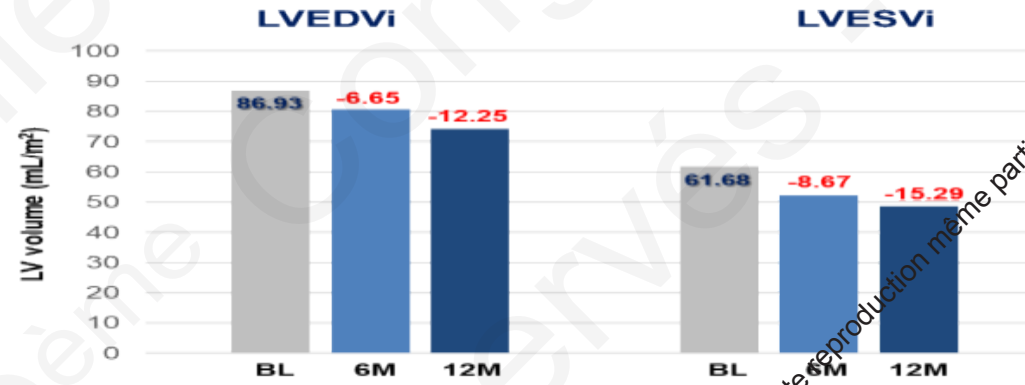
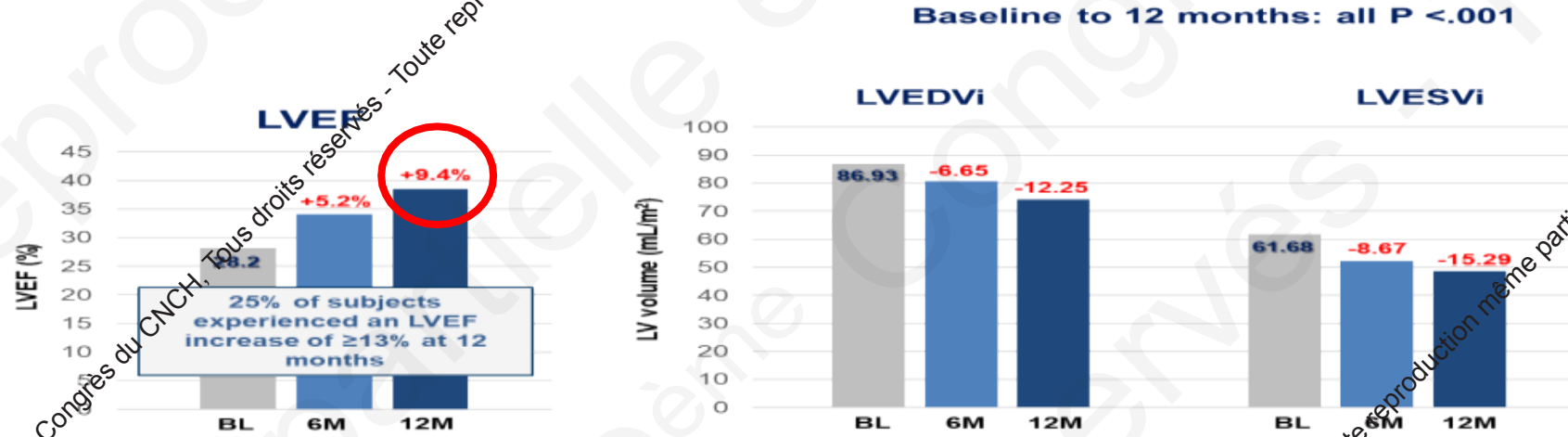
Modifications échocardiographiques



Effet anti-remodelage (+1,5 % de FEVG, $p=0,029$) des iSGLT2 associé à une réduction plus importante du NT-proBNP

Effets du sacubitril/valsartan sur le remodelage VG dans ICFer : étude PROVE-HF

654 pts avec ICFer traités en ouvert par sacubitril/valsartan avec contrôle échocardiographique à 6 et 12 mois



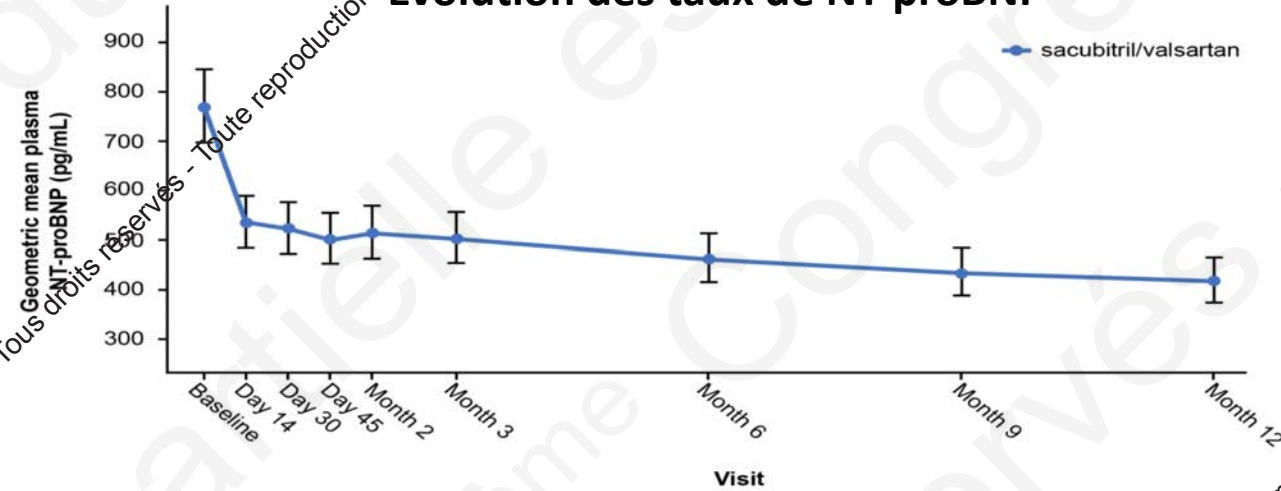
LVMi fell from 124.77 to 107.82 g/m² (mean -16.00 g/m²; P <.001)

BL, baseline; mL, milliliter; LA, left atrial; LAVi, left atrial volume index; E/e' ratio of early diastolic filling velocity and early diastolic mitral annular velocity; LVMi, left ventricular mass index.

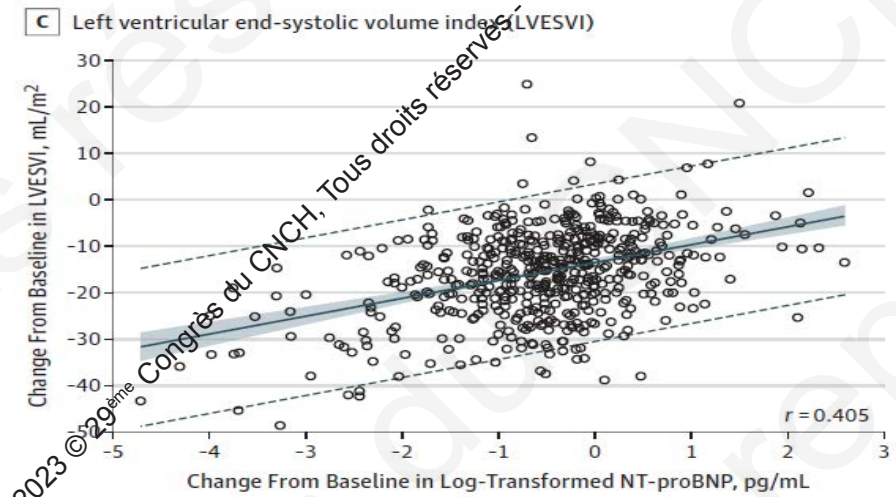
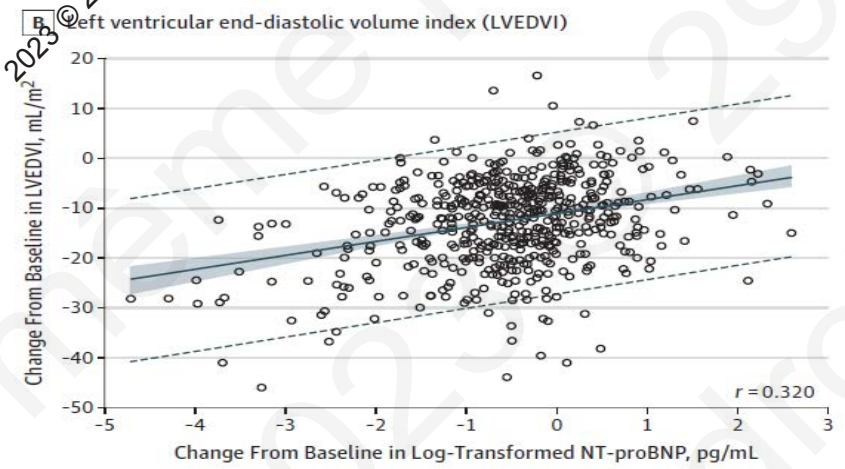
Effets du sacubitril/valsartan sur le remodelage VG dans l'ICF Er : étude PROVE-HF

654 pts avec ICF Er traités en ouvert par sacubitril/valsartan avec contrôle échocardiographique à 6 et 12 mois

Evolution des taux de NT-proBNP

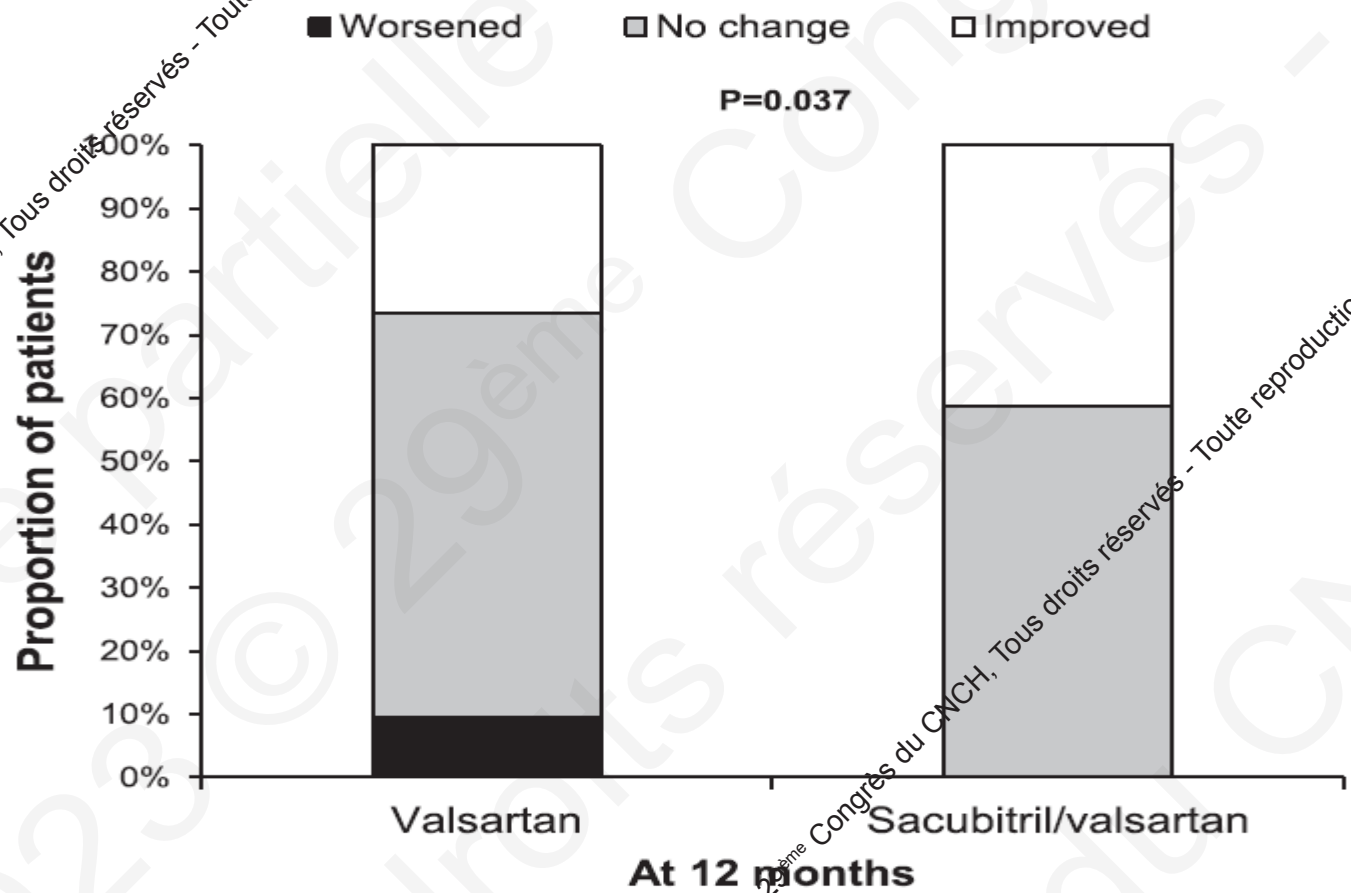


Relation entre l'évolution des taux de NT-proBNP et le remodelage inverse



Effets du sacubitril/valsartan sur l'insuffisance mitrale secondaire dans l'ICFEr : étude PRIME

118 patients avec une ICFEr et une insuffisance mitrale secondaire



2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Recommandations ESC 2021

Traitement pharmacologique de 1^{ère} ligne dans l'ICFEr (FE ≤ 40 %)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
An ACE-I is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ¹¹⁰⁻¹¹³	I	A
A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ¹¹⁴⁻¹²⁰	I	A
An MRA is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{121,122}	I	A
Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{108,109}	I	A
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I in patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ¹⁰⁵	I	B
Sacubitril/valsartan may be considered in ACE-I-naïve with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death	IIb	B



© ESC 2021

Recommandations AHA/ACC/HFSA 2022

Traitement pharmacologique de 1^{ère} ligne dans l'ICFEr (FE ≤ 40 %)

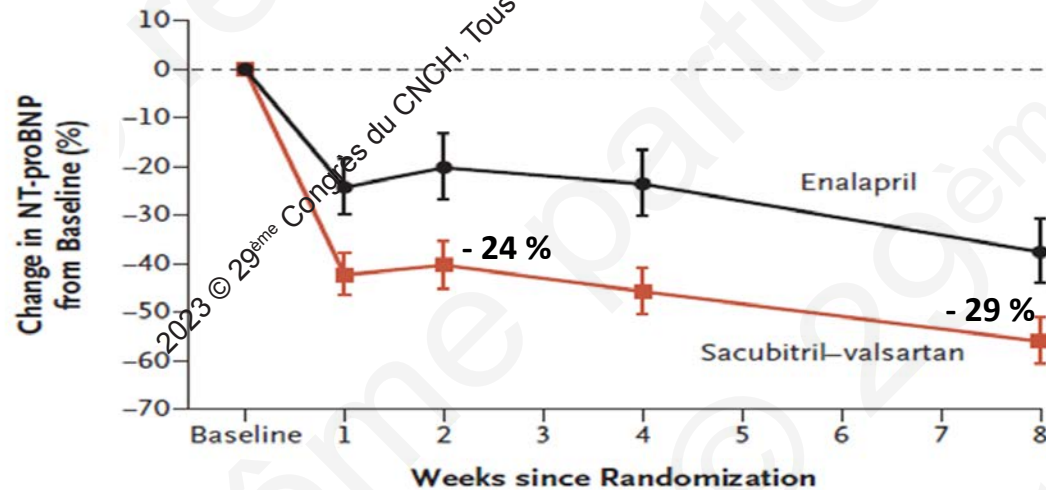
COR	LOE	RECOMMANDATIONS
1	A	1. In patients with HFrEF and New York Heart Association (NYHA) class II to III symptoms, the use of ARNi is recommended to reduce morbidity and mortality (7-11).
1	A	2. In patients with previous or current symptoms of chronic HFrEF, the use of ACEi is beneficial to reduce morbidity and mortality when the use of ARNi is not feasible (12-19).
1	A	3. In patients with previous or current symptoms of chronic HFrEF who are intolerant to ACEi because of cough or angioedema and when the use of ARNi is not feasible, the use of ARB is recommended to reduce morbidity and mortality (20-24).
1	B-R	4. In patients with chronic symptomatic HFrEF NYHA class II or III who tolerate an ACEi or ARB, replacement by an ARNi is recommended to further reduce morbidity and mortality (7-11).

Etude PIONEER-HF : effet de l'initiation précoce au décours d'une IC aiguë du sacubitril/valsartan vs énalapril

881 patients hospitalisés pour ICA (34 % de novo), FE ≤ 40 %
Initiation sacubitril/valsartan ou énalapril après stabilisation

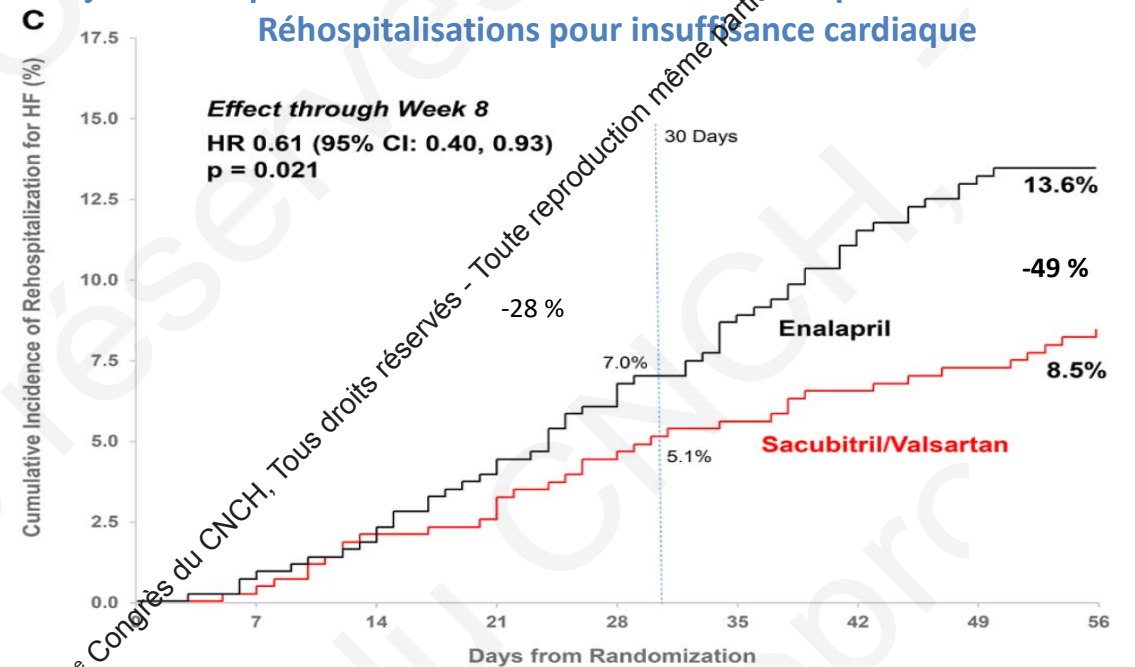
- pas de traitement intraveineux vasodilatateur depuis 6h et inotrope depuis 24h
- absence de majoration posologie diurétiques IV les 6 dernières h
- PAS ≥ 100 mmHg

Critère primaire : modification des concentrations de NT-proBNP



No. at Risk	Baseline	1	2	4	8
Enalapril	394	359	351	350	348
Sacubitril-valsartan	397	355	363	365	349

Adjudication post-hoc des causes de décès et de réhospitalisation en aveugle
Réhospitalisations pour insuffisance cardiaque



Dose initiale sacubitril/valsartan : 24/26 ou 49/51mg; énalapril : 2,5 ou 5 mg

Effets à trois mois d'un programme de titration des 4 traitements de base de l'ICFER au CHU de Toulouse

Analyse observationnelle, monocentrique, descriptive de 222 patients présentant une ICFer, insuffisamment traités selon les recommandations de l'ESC, inclus du 01/01/2021 au 30/09/2022, suivis toutes les 2/3 semaines en consultation présenteielle (n=60) ou distancielle (n=162), avec contrôle échographique et biologique initial et à 3 mois

	J0	3 mois
FEVG moyenne (%)	30,8 ± 9,0	45,2 ± 12,2
NT-proBNP median (pg/mL)	1322	484

Sous l'effet des 4 traitements de base de l'ICFER et de leur titration, un remodelage inverse est obtenu en 3 mois

L'effet remodelage inverse des ARNI est-il identique chez tous les patients ?

Impacts du sacubitril/valsartan sur le remodelage cardiaque inverse chez les patients éligibles à la CRT

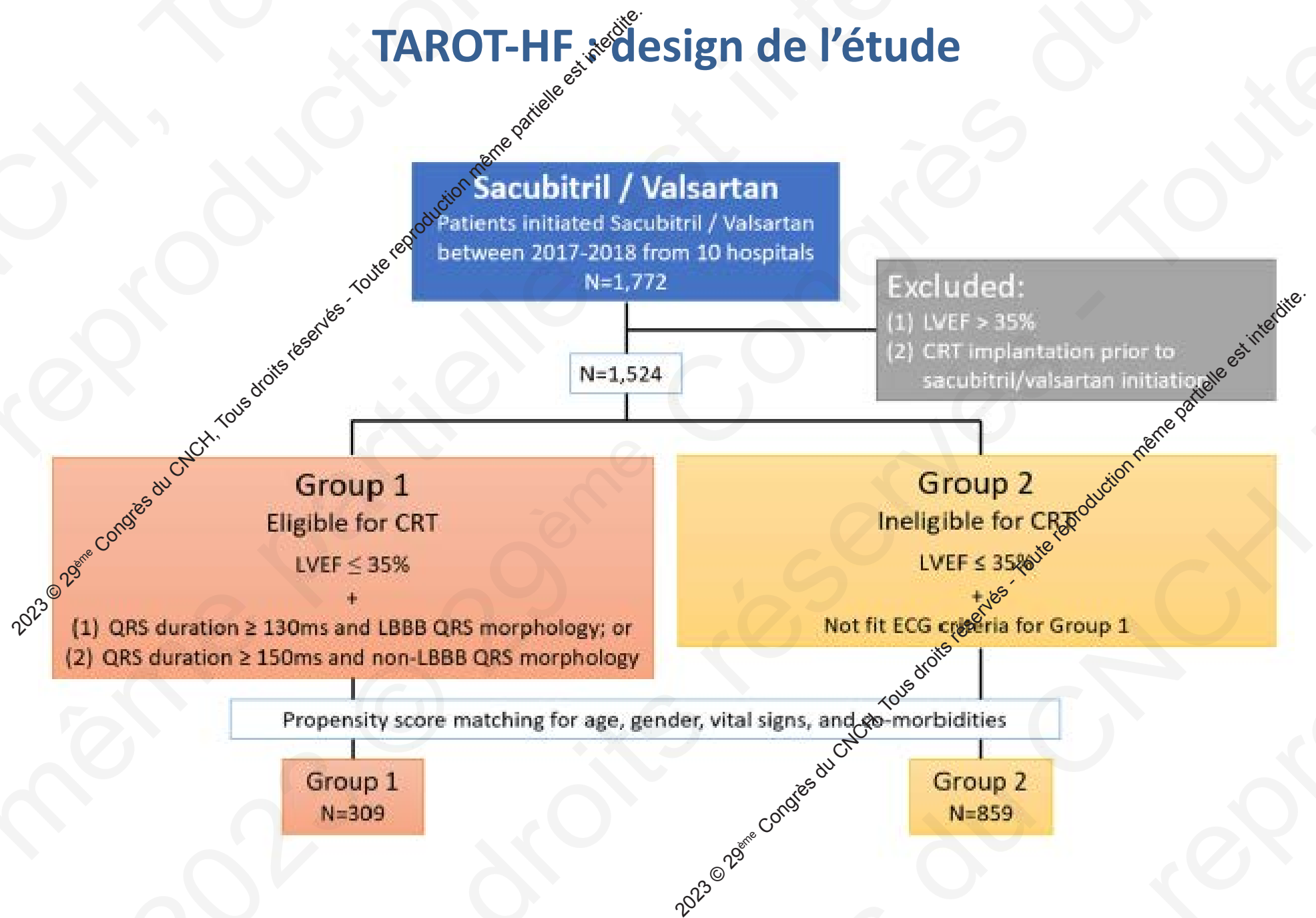
Etude TAROT-HF

Clinical impacts of sacubitril/valsartan on patients eligible for cardiac resynchronization therapy

Hsin-Ti Huang^{1,2}, Jin-Long Huang^{2,3,4}, Po-Lin Lin^{5,6}, Ying-Hsiang Lee^{5,7,8}, Chien-Yi Hsu^{2,9,10}, Fa-Po Chung^{2,11},
Chia-Te Liao¹², Wei-Ru Chiou^{5,13}, Wen-Yu Lin¹⁴, Huai-Wen Liang¹⁵ and Hung-Yu Chang^{2,16}

¹Division of Nephrology, Department of Internal Medicine and Medical Education, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan; ²Faculty of Medicine, School of Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan; ³Post-Baccalaureate Medicine, College of Medicine, National Chung Hsing University, Taichung, Taiwan; ⁴Department of Medical Education, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan; ⁵Department of Medicine, Mackay Medical College, New Taipei, Taiwan; ⁶Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Hsinchu Mackay Memorial Hospital, Hsinchu, Taiwan; ⁷Cardiovascular Center, Mackay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan; ⁸Department of Artificial Intelligence and Medical Application, Mackay Junior College of Medicine, Nursing, and Management, Taipei, Taiwan; ⁹Division of Cardiology and Cardiovascular Research Center, Department of Internal Medicine, Taipei Medical University Hospital, Taipei, Taiwan; ¹⁰Taipei Heart Institute, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan; ¹¹Division of Cardiology, Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan; ¹²Division of Cardiology, Chi-Mei Medical Center, Tainan, Taiwan; ¹³Division of Cardiology, Taitung Mackay Memorial Hospital, Taitung, Taiwan; ¹⁴Division of Cardiology, Department of Medicine, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan; ¹⁵Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, E-Da Hospital, I-Shou University, Kaohsiung, Taiwan; and ¹⁶Heart Center, Cheng Hsin General Hospital, Taipei, Taiwan

TAROT-HF : design de l'étude



Caractéristiques à l'inclusion des 1 168 patients

Table 1 Patient characteristics of the current study

	Group 1 (N = 309)	Group 2 (N = 859)	P-value
Age (years)	66.4 ± 13.7	65.5 ± 13.5	0.315
Male, n (%)	219 (70.9)	621 (72.2)	0.634
Body mass index (kg/m ²)	25.2 ± 4.6	25.0 ± 4.6	0.660
Ischemic cardiomyopathy, n (%)	127 (41.1)	396 (46.1)	0.130
Heart failure duration			0.165
<1 year	77 (24.9)	67 (7.8)	
1 to 5 years	122 (39.5)	354 (41.2)	
More than 5 years	110 (35.6)	258 (30.0)	
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m ²)	62.1 ± 25.4	60.3 ± 28.0	0.303
NYHA functional class III/IV, n (%)	125 (40.5)	336 (39.1)	0.680
Systolic blood pressure (mmHg)	118.2 ± 18.8	119.7 ± 19.4	0.240
QRS duration (ms)	161.2 ± 21.3	103.2 ± 15.0	<0.001
Past history, n (%)			
Diabetes mellitus	130 (42.1)	372 (43.3)	0.707
Hypertension	158 (51.1)	461 (53.7)	0.444
Percutaneous coronary intervention	95 (30.7)	305 (35.5)	0.130
Coronary artery bypass graft	97 (31.3)	93 (10.8)	0.248
Peripheral arterial disease	14 (4.5)	63 (7.3)	0.089
Prior stroke	34 (11.0)	111 (12.9)	0.380
Permanent atrial fibrillation	49 (15.9)	175 (20.4)	0.084
Dyslipidaemia	142 (46.0)	404 (47.0)	0.745
Chronic obstructive pulmonary disease	29 (9.4)	96 (11.2)	0.383
Prior hospitalization for heart failure	200 (64.7)	539 (62.7)	0.536
Chronic kidney disease	100 (32.4)	305 (35.5)	0.319
Thyroid disease	30 (9.7)	71 (8.3)	0.439
Hyperuricaemia	50 (16.2)	144 (16.8)	0.813
Prior malignancy	21 (6.8)	62 (7.2)	0.805
Echocardiography			
Left ventricular ejection fraction (%)	26.7 ± 6.0	28.5 ± 5.8	<0.001
Left atrial diameter (mm)	46.8 ± 9.2	44.4 ± 8.9	<0.001
Left ventricular end-diastolic diameter (mm)	61.2 ± 9.8	58.4 ± 8.5	<0.001
Left ventricular end-systolic diameter (mm)	51.3 ± 10.7	48.2 ± 9.8	<0.001
Left ventricular end-diastolic volume (mL/m ²)	103.2 ± 34.9	92.6 ± 28.6	<0.001
Left ventricular end-systolic volume (mL/m ²)	75.9 ± 30.2	65.7 ± 24.1	<0.001
Pulmonary artery systolic pressure (mmHg)	40.4 ± 14.7	38.6 ± 14.2	0.086
Severe mitral regurgitation, n (%)	60 (19.4)	126 (14.7)	0.050
Severe tricuspid regurgitation, n (%)	35 (11.3)	82 (9.5)	0.371
Heart failure treatment, n (%)			
Sacubitril/valsartan	309 (100.0)	859 (100.0)	1.000
Percentage of starting dose (49/51 mg twice daily)	52.4 ± 27.0	55.4 ± 27.1	0.105
Beta-blocker	238 (77.0)	649 (75.6)	0.604
Mineralocorticoid receptor antagonist	202 (65.4)	513 (59.7)	0.080
Nabradine	63 (20.4)	164 (19.1)	0.621
Digoxin	66 (21.4)	184 (21.4)	0.982
Implantable cardioverter-defibrillator	24 (7.8)	61 (7.1)	0.699
Amount of medication before initiation of sacubitril/valsartan, percentage of target dose			
ACEi/ARB	61.8 ± 43.2	64.2 ± 44.3	0.482
Beta-blocker	41.8 ± 34.2	45.4 ± 36.1	0.186
Mineralocorticoid receptor antagonist	55.0 ± 25.9	58.8 ± 26.0	0.076
Nabradine	54.5 ± 17.2	56.9 ± 16.3	0.340

ACEi, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-II receptor blocker; NYHA, New York Heart Association.

Dans l'ensemble, les deux groupes étaient homogènes, sauf sur la largeur du QRS (significativement plus larges dans le groupe 1) et les paramètres écho avec une FEVG moyenne significativement plus basse dans le groupe 1 et une LVEDV, une LVESV et un diamètre auriculaire gauche plus élevés que les patients du groupe 2.

	Groupe 1 « Patients éligibles à la CRT »	Groupe 2 « Patients non éligibles à la CRT »
N	309 patients	859 patients
FEVG (%)	26.7 ± 6.0	28.5 ± 5.8
Largeur du QRS (ms)	161.2 ± 21.3	103.2 ± 15.0

Prise en charge optimale de sacubitril/valsartan

pas de différence significative entre les 2 groupes

Study outcomes

Effets du sacubitril/valsartan sur le remodelage cardiaque inverse :

► Suivi des changements absolus de FEVG, VTDV_{Gi} et VTSV_{Gi} suivant le traitement par sacubitril/valsartan au fil du temps ont été mesurés en continu.

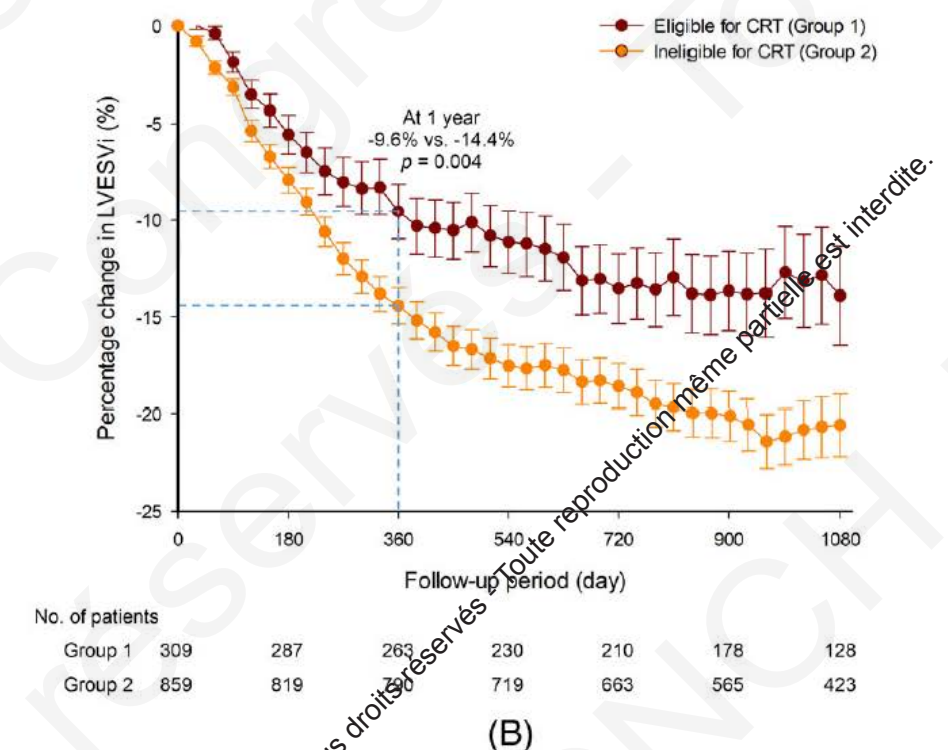
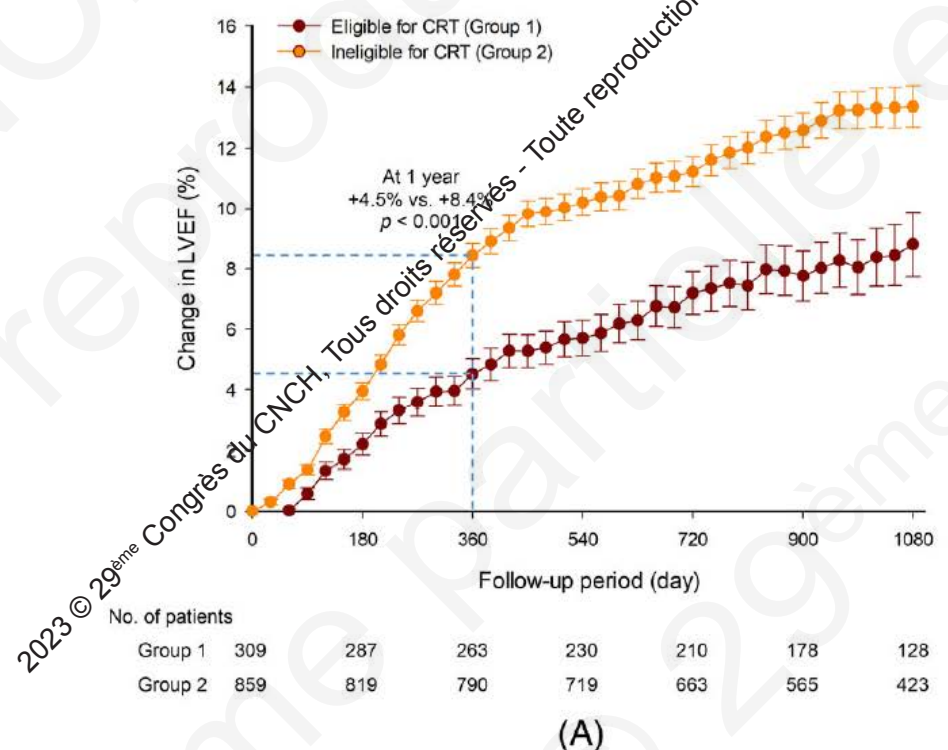
Méthode Simpson biplan suivant les recos américaines
Rapports vérifiés en aveugle par cardiologues experts

Un total de 4 239 échocardiographies a été analysé.

LVEDV_i = VTDV_{Gi} = Volume Télé Diastolique du Ventricule Gauche

LVESV_i = VTSV_{Gi} = Volume Télé Systolique du Ventricule Gauche

Remodelage ventriculaire gauche inverse sous ARNI chez les patients éligibles ou non à une CRT : étude TAROT-HF



L'effet des ARNI sur le remodelage inverse est moindre chez les patients éligibles à une CRT (BBG et QRS \geq 130 ms ou non BBG et QRS \geq 150 ms) comme cela avait été déjà le cas sous l'effet des premiers traitements anti-neuro-hormonaux

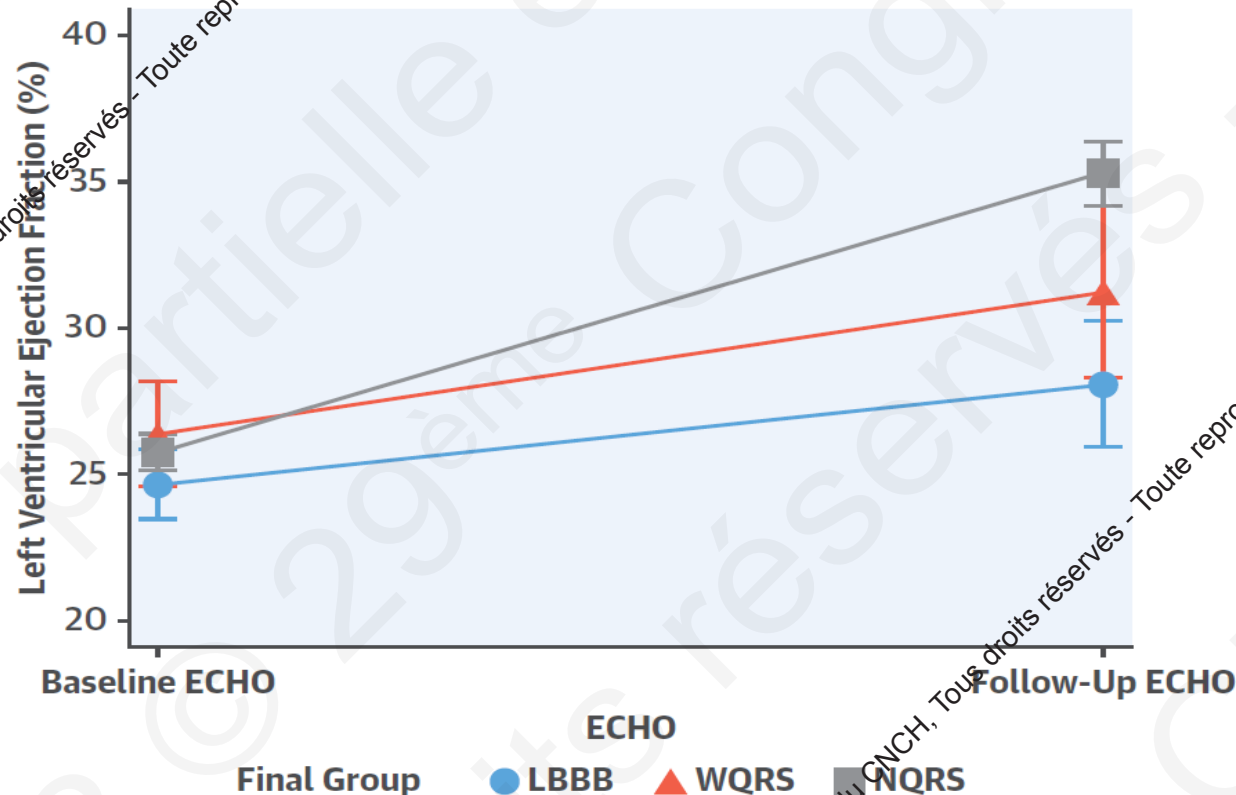
Résultats au sein du Groupe 1 éligible à la CRT

Chez les patients du groupe 1 éligibles à la CRT :

- A 3 mois: effet du traitement minime sur le gain de FE avec seulement **1 patient sur 7** qui avait une FEVG améliorée > 35%
- A 1 an: l'augmentation moyenne de la FEVG est de 4,5 % et seulement **1 patient sur 3** avait une FEVG améliorée > 35%
- A 1 an: Seul 8,7% des patients éligibles CRT du groupe 1 ont été implantés d'une prothèse CRT suivant le traitement par sacubitril/valsartan (*entre 91e et le 347e jour, médiane à 159 jours après le traitement*).
- Les patients qui ont des QRS larges, éligibles à une CRT, ont une moindre amélioration structurelle et fonctionnelle du VG sous ARNI que les patients non éligibles à la CRT

Remodelage ventriculaire gauche sous traitement anti-neuro-hormonal en fonction de l'existence ou non d'un BBG

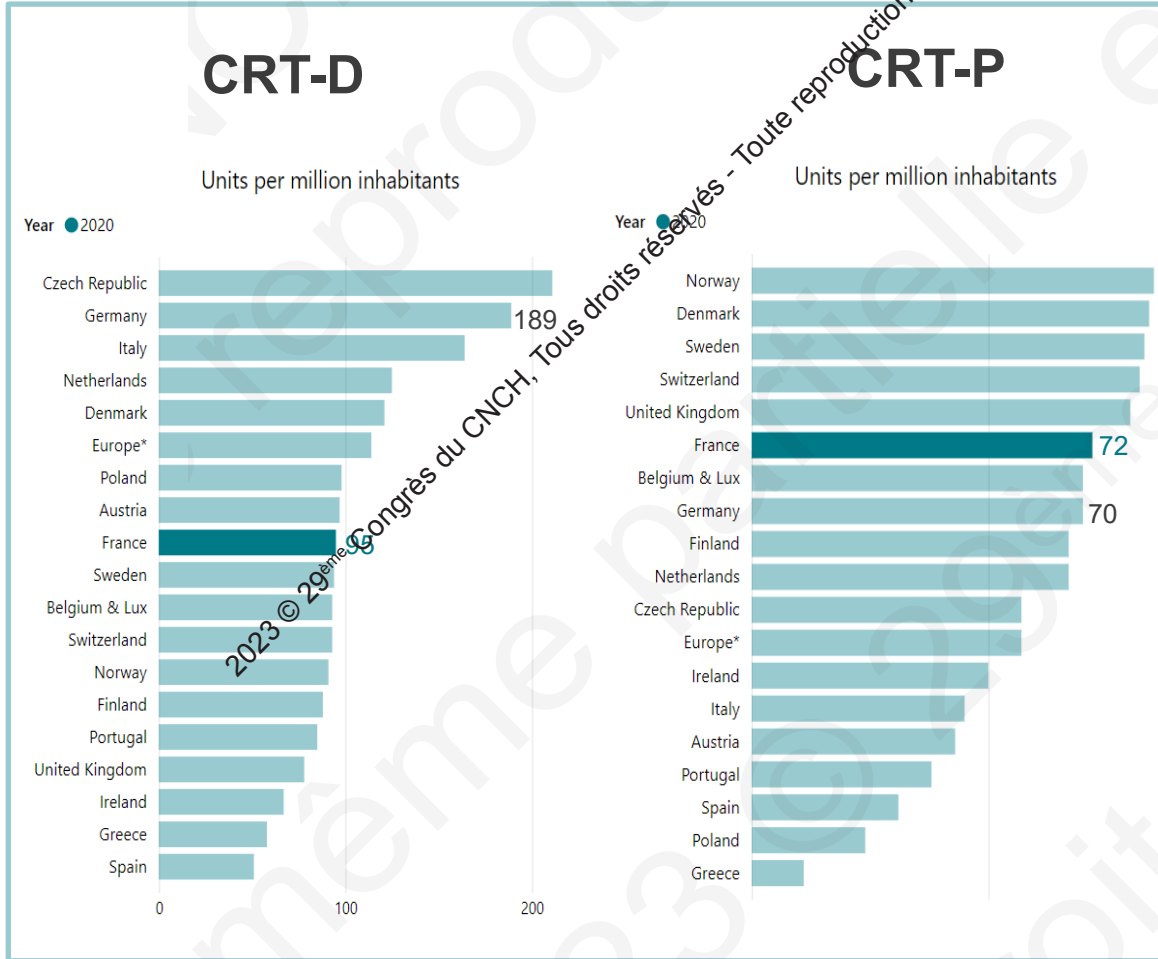
659 patients avec FE \leq 35 % et suivis échocardiographique, sous traitement anti-neuro-hormonal, 111 avec BBG, 59 avec QRS \geq 120 ms sans BBG, 489 avec QRS fins



L'existence d'un BBG est associée avec un moindre effet remodelage inverse
Seulement 23 % des patients avec BBG obtiennent une amélioration FEVG > 35 %

Utilisation de la stimulation multisite : de la théorie à la pratique

données du consensus paper de l'HFA*, EHRA* et EACVI of ESC*:



EN EUROPE, UNE ADOPTION OPTIMALE DES THÉRAPIES NÉCESSITERAIT :
400 IMPLANTATIONS / MILLION D'HABITANTS

DONNEES MEDTECH :

- En Europe en 2018 : **175 implantations / million d'habitants**
- En France en 2018 : **167 implantations / million d'habitants**



Seulement **42 %** des patients éligibles reçoivent une thérapie par CRT

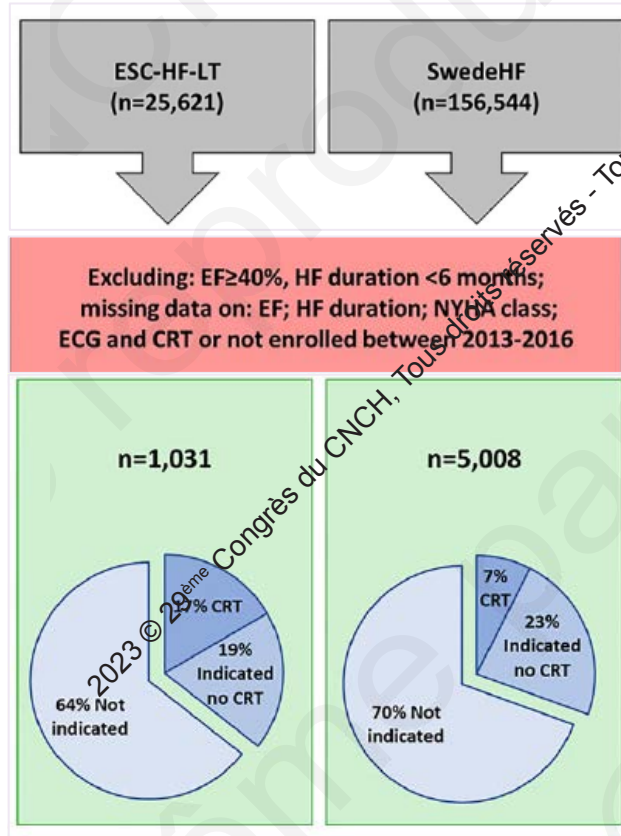
Vs Allemagne soit 65 % des patients éligibles implantés

En France, sous-utilisation des thérapies CRT

*HFA= Heart Failure Association,
*EHRA = European Heart Rhythm Association
*EACVI of ESC = European Association of Cardiovascular Imaging of the European Society of Cardiology

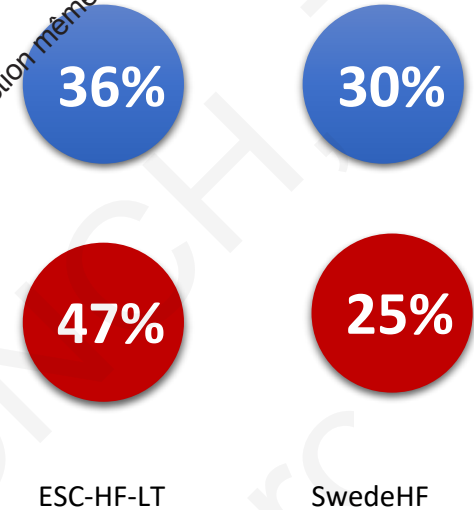
Utilisation de la stimulation multisite dans le monde réel

CRT dans les registres



% patients éligibles à l'implantation d'une prothèse CRT suivant les guidelines ?

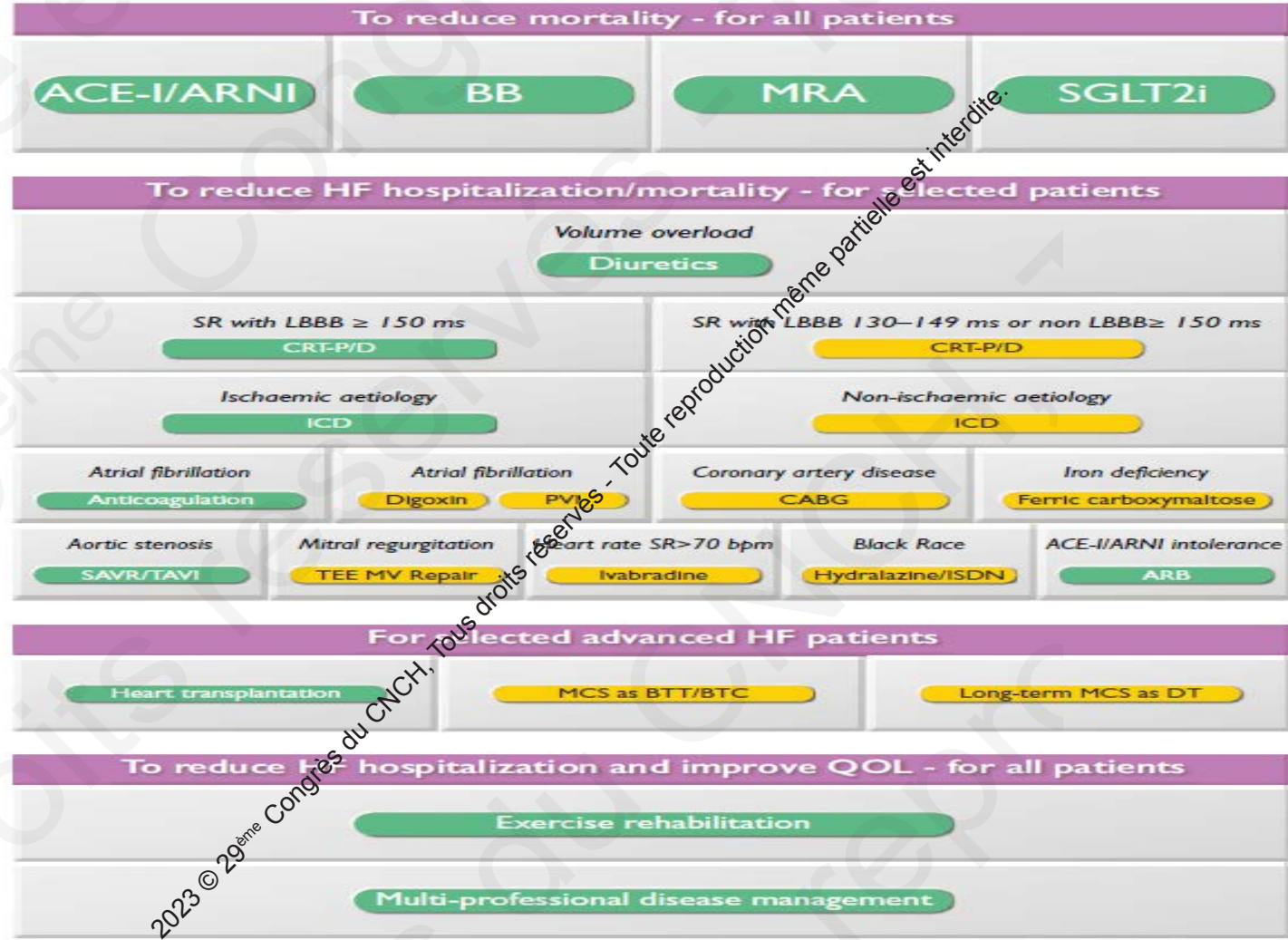
% patients véritablement implantés d'une prothèse CRT sur la population éligible ?



Sous-utilisation des thérapies électriques en Europe

Conclusions

- Les 4 classes médicamenteuses de première intention de l'ICFER : ARNi/IEC, bêtabloquants, ARM, iSGLT2, constituent la base du traitement du remodelage ventriculaire gauche. Ils doivent être introduits le plus tôt possible et leur posologie rapidement titrée
- Il existe une corrélation étroite entre l'obtention d'un remodelage inverse et la diminution de la mortalité au cours de l'ICFER
- Le traitement de fond de l'ICFER doit être poursuivi après obtention d'un remodelage inverse
- En l'absence d'obtention d'un effet anti-remodelage, le traitement électrique doit être envisagé

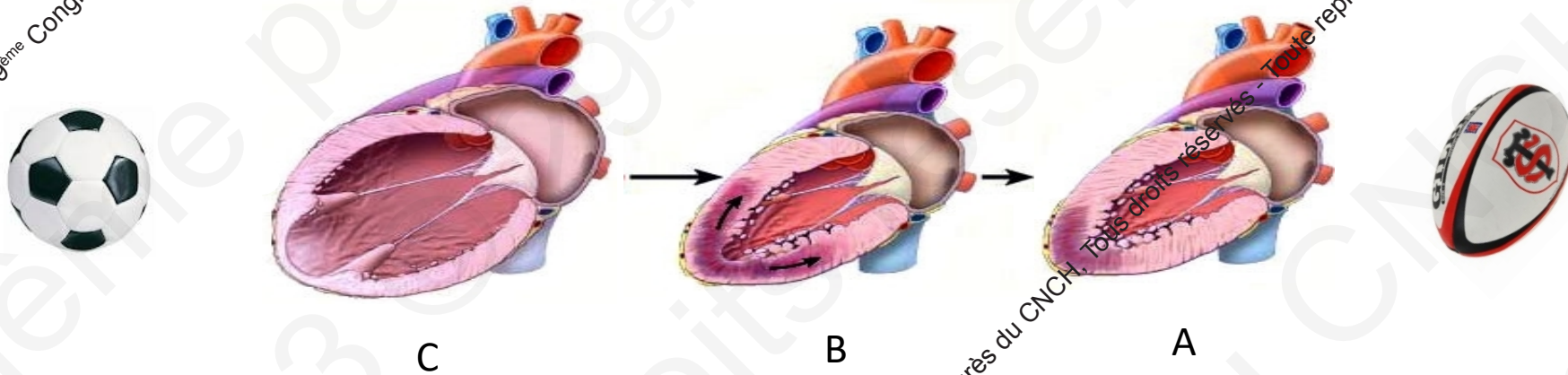


2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Traitement médical et électrique : tous unis pour obtenir un remodelage ventriculaire inverse !

Suivre la règle du 3 B :

- ✓ la Bonne thérapie : les 4 médicaments de base introduits le plus tôt possible et titrés rapidement. (6 sem)
- ✓ le Bon moment : l'absence d'obtention d'un remodelage inverse après 3 à 6 mois de traitement optimal doit conduire à s'interroger sur l'indication d'un traitement électrique
- ✓ le Bon patient : rythme sinusal, FE \leq 35 %, QRS \geq 130/150 ms → proposer un traitement électrique



Le remodelage inverse est associé à une amélioration du pronostic

Impact de la carence martiale sur le remodelage VG après resynchronisation cardiaque

541 pts, FE : 30 ± 9 %, durée QRS : 153 ± 29 ms, BBG : 75 %, prévalence CM : 56 %

Définition carence martiale : ferritine < 100 pg/mL ou entre 100 et 300 avec CST < 20 %

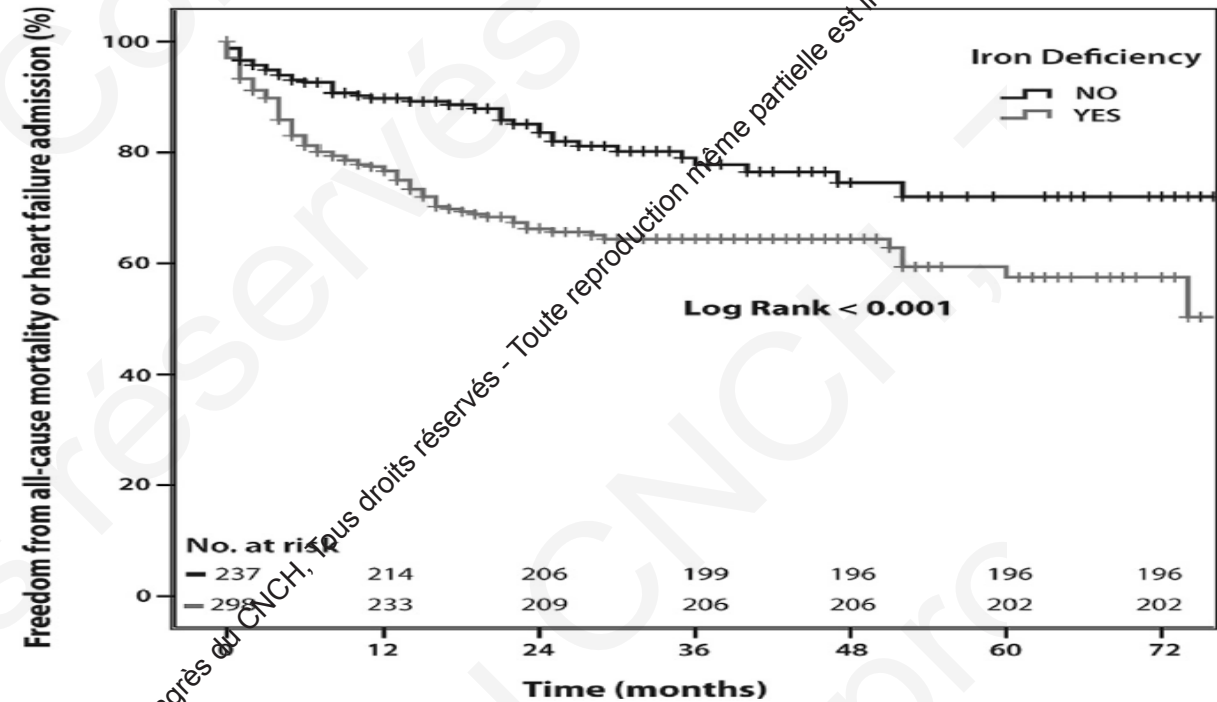
Remodelage VG inverse à 6 mois

Reverse cardiac remodeling after 6 months

Variable	Iron deficiency		P-value
	Yes (n=263)	No (n=222)	
Change in LVEF (%)	+ 10.9% (±12.9)	+ 14.6% (±11.7)	0.001
Change in LVEDD (mm)	- 3.1 mm (±13.2)	- 6.2 mm (±13.6)	0.011

LVEDD = left ventricular end diastolic diameter; LVEF = left ventricular ejection fraction.

Pronostic à long terme

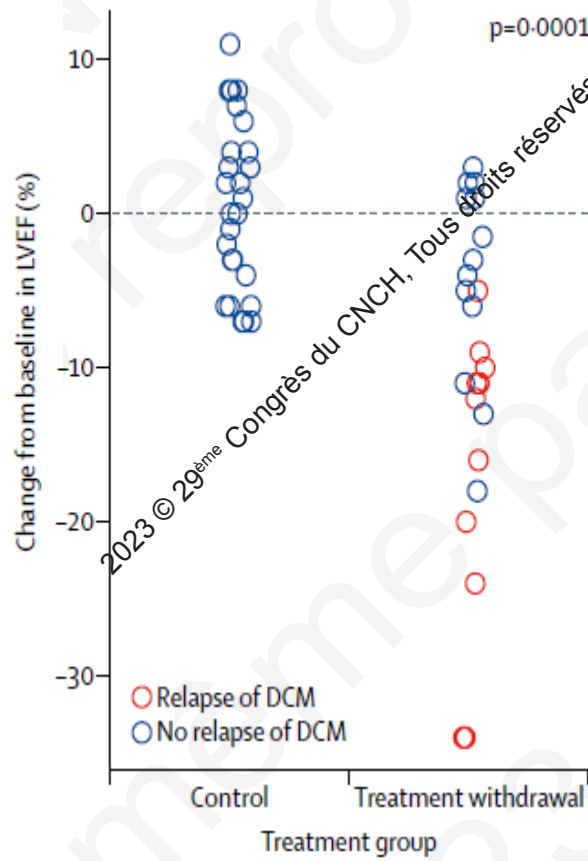


La CM altère le remodelage inverse après resynchronisation cardiaque

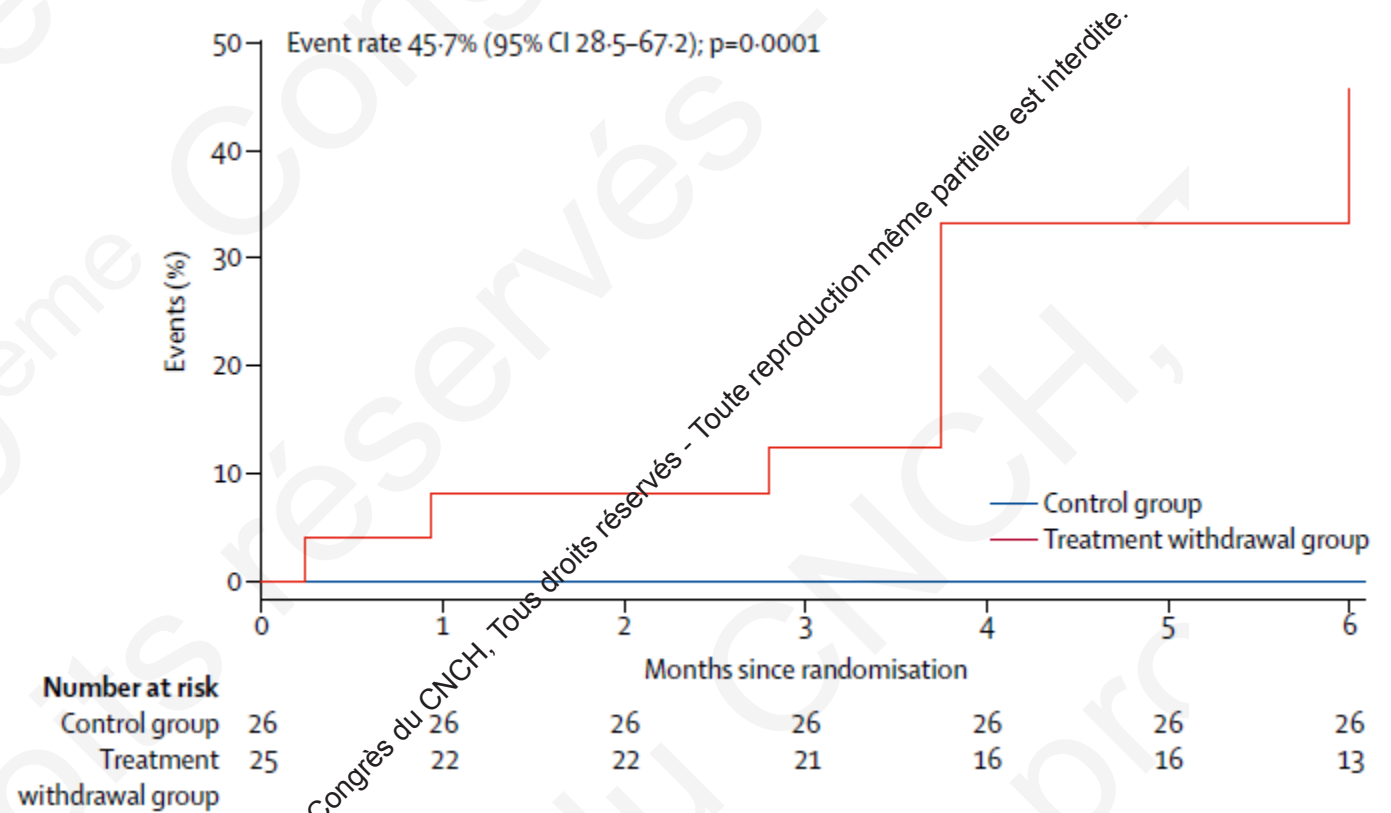
Etude TRED-HF : remodelage inverse \neq guérison

Effet de la poursuite ou non du traitement après « normalisation » de la fonction VG (FE \geq 50 %, VTDi normalisé, NT-proBNP $<$ 250 pg/mL) chez 51 pts avec CMD sur le remodelage VG

Evolution FE VG



Risque de rechute, défini par : \downarrow FE $>$ 10 % et $<$ 50 % ;
 \uparrow VTDi $>$ 10 % ; \uparrow NT-proBNP x2 et $>$ 400 pg/mL ; récurrence IC



Le traitement de fond de l'ICFe doit être poursuivi indéfiniment