

CARDIOLOGIE

Conférences scientifiques^{MD}

Revue de la mise à jour complète 2017 des lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque : adaptation des lignes directrices à la pratique clinique

Par GORDON MOE, M.D., FRCPC, M.Sc. et HAYTHAM SHARAR, INF. (EC)

La mise à jour en 2017 des lignes directrices sur l'insuffisance cardiaque de la Société canadienne de cardiologie a été publiée en novembre 2017. Ces lignes directrices incluent un guide actualisé complet sur le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance cardiaque (IC), y compris des thèmes spécifiques relatifs à la prise en charge de l'IC à fraction d'éjection réduite (ICFER), l'IC à fraction d'éjection préservée, l'activité physique et la réadaptation, les dispositifs implantables et de nombreux autres domaines de la prise en charge. Dans ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, nous décrivons les recommandations fondées sur des données probantes sur les nouvelles options thérapeutiques des patients atteints d'ICFER chronique et nous examinons des cas cliniques typiques qui illustrent comment adapter ces lignes directrices à la pratique clinique.

Le traitement médical conforme aux lignes directrices a considérablement amélioré la mortalité et la morbidité des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER) ($\leq 40\%$). Cependant, le taux de mortalité demeure significatif chez ces patients¹.

Les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie (SCC)² et d'autres lignes directrices sur l'IC^{3,4} recommandent que les patients atteints d'ICFER symptomatique soient traités initialement par l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) si le patient est intolérant à l'IECA⁵⁻⁷, d'un β -bloquant et d'un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM). De nombreux essais cliniques randomisés et méta-analyses ont montré que les IECA⁸⁻¹⁰ et les β -bloquants¹¹⁻¹⁵ ont des effets bénéfiques chez les patients atteints d'ICFER. L'utilité de l'ajout d'un ARM à l'association d'un IECA (ou d'un ARA) et d'un β -bloquant a été démontrée dans deux essais cliniques et une méta-analyse¹⁶⁻¹⁸. La dose de ces médicaments doit être ajustée en vue d'atteindre la dose cible ou la dose maximale tolérée d'après des données probantes.

Chez les patients symptomatiques (Classe > II d'après la *New York Heart Association* [NYHA]) malgré cette trithérapie à des doses maximales tolérées, les lignes directrices de la SCC recommandent de modifier le traitement en utilisant une ou plusieurs nouvelles thérapies comme nous l'avons indiqué dans cette revue.

Inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine ("ARNI")

Les lignes directrices de la SCC recommandent d'utiliser le sacubitril, un inhibiteur de la néprilysine, et le valsartan, un ARA, si les symptômes d'IC persistent chez les patients traités avec la trithérapie à des doses maximales fondées sur des données probantes².

Nous recommandons d'utiliser un ARNI à la place d'un IECA ou d'un ARA, chez les patients atteints d'ICFER qui demeurent symptomatiques malgré le traitement conforme aux lignes directrices à des doses appropriées pour réduire la mort de causes cardiovasculaires, les hospitalisations dues à l'IC et les symptômes (forte recommandation, données probantes de grande qualité).

L'association du sacubitril et du valsartan améliore l'action protectrice du système de peptides natriurétiques tout en supprimant les effets néfastes du système rénine-angiotensine-aldérostérone¹⁹. La recommandation de la SCC se fonde sur des données probantes de haute qualité provenant de l'étude *Prospective Comparison of ARNI With ACEi to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure* (PARADIGM-HF), dans laquelle l'association sacubitril/valsartan a été comparée à l'énalapril²⁰.

Les 8442 participants à l'étude PARADIGM-HF ont été répartis au hasard pour recevoir l'association sacubitril/valsartan (appelée également Entresto^{mc} ou LCZ696) 200 mg deux fois par jour ou l'énalapril 10 mg deux fois par jour après une phase préliminaire à simple insu de 6 à 8 semaines. Les critères

DE LA DIVISION DE CARDIOLOGIE,

HÔPITAL ST. MICHAEL,

UNIVERSITÉ DE TORONTO

Division de cardiologie

Beth L. Abramson, M.D.
Kamran Ahmad, M.D.
Abdul Al-Hesayen, M.D.
Paul Angaran, M.D.
Akshay Bagai, M.D.
Chris Buller, M.D.
Asim Cheema, M.D.
Robert J. Chisholm, M.D.
Chi-Ming Chow, M.D.
Kim Connelly, M.D.
Paul Dorian, M.D.
Jeremy Edwards, M.D.
Neil Fam, M.D.
David H. Fitchett, M.D. (rédacteur-adjoint)
Shaun Goodman, M.D.
Anthony F. Graham, M.D.
John J. Graham, M.D.
Robert J. Howard, M.D.
Victoria Korley, M.D.
Michael Kutryk, M.D.
Anatoly Langer, M.D.
Howard Leong-Poi, M.D. (chef)
Iqwal Mangat, M.D.
Gordon W. Moe, M.D. (rédacteur)
Juan C. Monge, M.D. (rédacteur-adjoint)
Arnold Pinter, M.D.
Andrew Yan, M.D.

Hôpital St. Michael

30 Bond St.,
6-040 Donnelly Wing
Toronto, Ont. M5B 1W8
Télécopieur : (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Terrence Donnelly Heart Centre

UNIVERSITY
OF TORONTO



Tableau 1 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude PARADIGM-HF²⁰

Critères d'inclusion

- Âge ≥ 18 ans
- Symptômes de la classe II-IV de la NYHA
- FE ≤ 40 % (modifiée à ≤ 35 %)
- Taux plasmatique de BNP ≥ 150 pg/mL ou de NT-proBNP ≥ 600 pg/mL
 - Si le patient a été hospitalisé pour une IC au cours des 12 derniers mois : taux de BNP ≥ 100 pg/mL ou taux de NT-proBNP ≥ 400 pg/mL
- Dose stable de β -bloquant ou d'inhibiteur d'IECA ou d'ARA équivalente à au moins 10 mg d'énalapril par jour pendant ≥ 4 semaines avant la sélection

Critères d'exclusion

- Hypotension symptomatique
 - TAS < 100 mm Hg lors de la sélection ou < 95 mm Hg lors de la randomisation
- TFGe < 30 mL/min/1,73 m² lors de la sélection ou lors de la randomisation, ou baisse de > 25 % du TFGe (modifiée à 35%) entre la visite de sélection et la randomisation
- Taux sérique de potassium $> 5,2$ mmol/L lors de la sélection ou $> 5,4$ mmol/L lors de la randomisation
- Antécédents d'angio-œdème ou effets indésirables inacceptables durant le traitement par un IECA ou un ARA

BNP = peptide natriurétique de type B; FE = fraction d'éjection; TFGe = taux de filtration glomérulaire estimé; IC = insuffisance cardiaque; NT-proBNP = pro-BNP N terminal; NYHA = New York Heart Association; TAS = tension artérielle systolique

d'inclusion et d'exclusion de l'étude PARADIGM-HF sont présentés dans le tableau 1. Le critère d'évaluation principal composé comprenait la mort de causes cardiovasculaires (CV) ou l'hospitalisation pour IC. On a mis fin à l'étude après un suivi médian de 27 mois en raison des bénéfices considérables offerts par le sacubitril/valsartan comparativement à l'énalapril. Le critère d'évaluation principal est survenu chez 914 patients (21,8 %) dans le groupe sacubitril/valsartan et chez 1117 patients (26,5 %) dans le groupe énalapril. Le rapport des risques instantanés ou *hazard ratio* (HR) du critère d'évaluation principal dans le groupe sacubitril/valsartan était 0,80 (intervalle de confiance à 95 % 0,73–0,87; $p < 0,001$). Ces patients ont également présenté une diminution de la mortalité toutes causes, de la mortalité de causes CV, de l'hospitalisation pour IC et des symptômes d'IC. Le groupe recevant l'association sacubitril/valsartan comprenait une plus grande proportion de patients hypotendus, mais présentant un risque moins élevé d'insuffisance rénale, d'hyperkaliémie et de toux, que dans le groupe recevant l'énalapril.

Ivabradine

Les lignes directrices de la SCC recommandent également l'ajout de l'ivabradine au traitement conforme aux lignes directrices³.

Nous recommandons d'envisager d'utiliser l'ivabradine chez les patients atteints d'ICFEr, qui demeurent symptomatiques malgré un traite-

Tableau 2: Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude SHIFT^{21,22}

Inclusion

- Âge ≥ 18 ans
- Symptômes de la classe II-IV de la NYHA
- État clinique stable pendant ≥ 4 semaines
- Médicaments pour l'ICC et leur posologie optimisés et inchangés pendant ≥ 4 semaines
- Admission à l'hôpital pour aggravation de l'IC au cours des 12 mois précédents
- Rythme sinusal
- Fréquence cardiaque au repos ≥ 70 batt./min au cours des 2 visites consécutives avant la randomisation
 - Mesurée par ECG à 12 dérivations après au moins un repos de 5 minutes
- FEVG ≤ 35 %
- Admission à l'hôpital pour IC au cours des 12 derniers mois

Critères d'exclusion

- IM récent (< 2 mois) ou revascularisation coronarienne récente ou programmée
- Valvulopathie primaire sévère ou chirurgie programmée pour une valvulopathie
- Accident vasculaire cérébral ou ischémie cérébrale transitoire au cours des 4 semaines précédentes
- Myocardite active
- Cardiopathies congénitales
- Sur une liste pour une transplantation cardiaque
- Traitement de resynchronisation cardiaque initié au cours des 6 derniers mois
- Stimulateur cardiaque (stimulation auriculaire ou ventriculaire, excepté une stimulation biventriculaire) > 40 % du temps, ou seuil de stimulation au niveau auriculaire ou ventriculaire ≥ 60 batt./min
- Fibrillation ou flutter auriculaire permanent
- Maladie du nœud sinusal
- Bloc sino-auriculaire
- Bloc AV de deuxième et troisième intention
- Antécédents d'arythmie ventriculaire symptomatique ou soutenue (≥ 30 secondes) à moins qu'un défibrillateur automatique soit implanté
- Choc du défibrillateur au cours des 6 derniers mois
- Antécédents familiaux ou syndrome du QT long congénital ou traité avec des médicaments pouvant prolonger le QT
- Hypertension sévère ou non contrôlée : TAS > 180 mm Hg ou TAD > 110 mm Hg
- TAS assis < 85 mm Hg ou hypotension symptomatique actuelle
- Insuffisance hépatique modérée ou sévère connue ou insuffisance rénale sévère ou anémie

AV = auriculo-ventriculaire; ICC = insuffisance cardiaque congestive; TAD = tension artérielle diastolique; IM = infarctus du myocarde

ment conforme aux lignes directrices à des doses appropriées, ayant une fréquence cardiaque au repos > 70 batt./min [N.B. la monographie de produit approuvée par Santé Canada spécifie ≥ 77 batt./min.], en rythme sinusal et ayant été hospitalisés pour IC au cours des 12 derniers mois, pour prévenir la mort de causes cardiovasculaires et l'hospitalisation pour IC (forte recommandation, données probantes de qualité modérée).

L'ivabradine est un inhibiteur sélectif du courant dépolarisant I_f du nœud sinusal. Les données probantes de l'étude de qualité modérée selon les lignes directrices de la SCC, proviennent de l'étude SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial) qui évaluait l'utilisation de l'ivabradine 7,5 mg deux fois par jour par rapport à un placebo²¹. Parmi les 6558 participants à l'étude SHIFT, 90 % étaient sous β -bloquant et 56 % recevaient > 50 % des doses cibles. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont indiqués dans le tableau 2²¹⁻²². Le critère d'évaluation principal composé comprenant la mort de causes CV ou l'admission pour IC – a été réduit de 18 % avec l'ivabradine. Cette réduction est principalement due aux admissions à l'hôpital pour aggravation de l'IC (réduction du risque relatif de 26 %). L'ivabradine n'a pas réduit la mortalité toutes causes ou CV et il n'y a eu aucun abandon (21 % vs 19 %) ni de bradycardie dans le groupe recevant l'ivabradine (10 % vs 2 %). Seulement 1 % des patients ont abandonné l'étude en raison de bradycardie. Les symptômes visuels spécifiques à l'ivabradine se sont rarement manifestés (3 % vs 1 % avec le placebo; $p < 0,0001$) et ont entraîné l'abandon de l'étude dans 1 % des cas.

Cas no 1

Une femme âgée de 56 ans suivie à la Clinique d'insuffisance cardiaque pour une ICFer depuis trois ans a appris par les médias sociaux et des recherches en ligne additionnelles que l'association sacubitril/valsartan offrait des bénéfices potentiels et a demandé si elle pouvait passer à ce médicament. La patiente souffrait de cardiomyopathie non ischémique avec une FE ventriculaire gauche (VG) de 36 %. Elle présentait des symptômes de fatigue minime. L'examen physique a révélé une tension artérielle (TA) de 110/90 mm Hg et une fréquence cardiaque (FC) de 55 batt./min. Elle ne présentait aucun signe de congestion. Les valeurs biochimiques incluaient un taux sérique de créatinine de 89 $\mu\text{mol/L}$, un taux sérique de sodium de 145 mmol/L et de potassium de 4,8 $\mu\text{mol/L}$. Ses médicaments comprenaient le ramipril 10 mg par jour et le carvédilol 25 mg deux fois par jour. L'électrocardiogramme était normal avec une FC de 60 batt./min.

On lui a prescrit l'association sacubitril/valsartan qu'elle a prise 36 heures après avoir arrêté le ramipril. La dose de départ était de 48,6/51,4 mg deux fois par jour. Lors d'une visite de suivi deux semaines plus tard, sa TA était de 100/85 mm Hg et sa FC était de 60 batt./min. Sa fonction rénale et son taux sérique de potassium n'avaient pas substantiellement changé. La posologie de l'association sacubitril/valsartan a été ensuite augmentée à la dose complète de 97,2/102,8 mg deux fois par jour. Les résultats cliniques et biochimiques de la patiente demeuraient bons après 1 mois.

Discussion du cas no 1

À l'instar de nombreux cas d'IC, c'est le cas relativement classique d'une patiente ayant un profil pathologique pour lequel il a été démontré dans l'étude PARADIGM-HF que

l'association sacubitril/valsartan était bénéfique. Étant donné que sa FC était inférieure à 70 batt./min, il a été jugé qu'elle n'était pas candidate à un traitement par l'ivabradine.

Cas no 2

Un homme âgé de 85 ans qui avait reçu le diagnostic d'ICFe il y a 5 ans avait consulté à la Clinique d'insuffisance cardiaque pour un suivi planifié. Il avait subi un pontage aorto-coronarien il y a 10 ans et une intervention coronarienne percutanée il y a 2 ans. Le patient présentait des symptômes de la classe II-III de la NYHA. Il avait subi l'implantation d'un défibrillateur cardiaque implantable (DCI) il y a 7 ans à la suite d'une tachycardie ventriculaire symptomatique. Le patient avait présenté un épisode unique de fibrillation auriculaire au cours des deux dernières années. Sa FEVG la plus récente détectée par ventriculographie isotopique (MUGA) était de 35 %. À l'examen physique, sa TA était de 145/89 mm Hg et sa FC était de 73 batt./min. Hormis un léger œdème de la cheville, il ne présentait aucun autre signe de congestion. Le rapport du laboratoire indiquait un taux sérique de créatinine de 128 $\mu\text{mol/L}$, un taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) de 46 mL/min/1,73 m², un taux sérique de sodium de 140 mmol/L, un taux de potassium de 4,8 mmol/L avec un taux de peptide natriurétique de type B et sa partie N-terminale (NT-proBNP) de 2390 pg/mL. L'électrocardiographie démontrait un rythme sinusal avec une FC de 75 batt./min et un bloc de branche gauche avec une durée du QRS de 130 msec. Le patient a également été orienté vers un examen électrophysiologique, afin que l'on détermine la nécessité d'une resynchronisation cardiaque, mais cet examen n'a pas été réalisé du fait de la durée limite du QRS.

Les traitements en cours incluaient le bisoprolol 7,5 mg par jour, l'éplérénone 25 mg par jour, le candésartan 16 mg par jour, le furosémide 40 mg deux fois par jour, la rosuvastatine 5 mg par jour et l'apixaban 5 mg deux fois par jour.

Chez ce patient, l'association sacubitril/valsartan et l'ivabradine semblaient convenir, conformément aux lignes directrices de la SCC. On avait choisi de commencer par l'association sacubitril/valsartan, en partie du fait de la TA relativement élevée du patient. La dose de départ dans ce cas était de 48,6/51,4 mg deux fois par jour, car la dose de candésartan qu'il a arrêté était déjà relativement élevée.

Le patient avait été vu deux semaines après dans le cadre d'un suivi, afin d'évaluer son état clinique et d'envisager d'augmenter la dose de l'association sacubitril/valsartan. Le patient a rapporté une amélioration de ses symptômes et de sa tolérance à l'effort. Il pouvait promener son chien sur une plus longue distance qu'auparavant sans s'arrêter pour reprendre son souffle. Son œdème aux chevilles avait complètement disparu et il avait perdu 1,4 kg. Sa TA avait baissé à 112/78 mm Hg et sa FC avait augmenté à 82 batt./min. Son bilan sanguin montrait un taux sérique de sodium de 132 mmol/L, un taux sérique de potassium de 4,6 mmol/L, un taux de créatinine de 136 $\mu\text{mol/L}$, un TFGe de 40 mL/min/1,73 m² et un taux de NT-proBNP de 1600 pg/mL. Il présentait des étourdissements lorsque de la position assise il se levait, en particulier après avoir pris ses médicaments le matin.

La dose de l'association sacubitril/valsartan avait été augmentée jusqu'à la dose complète de 97,2/102,8 mg deux fois par jour avec des directives spécifiques sur la façon d'éviter une diurèse excessive et les situations entraînant des étourdis-

sements. Étant donné que le patient était euvoémique, la dose de furosémide avait été simultanément réduite de 40 mg deux fois par jour à 40 mg un fois par jour.

Discussion du cas no 2

Le cas ci-dessus illustre un patient typique atteint d'ICFÈr se présentant à une consultation de suivi à la Clinique d'insuffisance cardiaque. Le patient était demeuré symptomatique, bien qu'il ait reçu une trithérapie à des doses maximales tolérées conformément aux lignes directrices. Il présentait une légère dysfonction rénale, mais avait un taux sérique de potassium normal et un TFGe >30 mL/min/1,73 m². Comme nous l'avons mentionné plus haut, le patient était un bon candidat aux deux nouveaux traitements. Cependant, il avait été décidé de faire passer le patient du candésartan à l'association sacubitril/valsartan, en partie en raison de sa TA relativement élevée. Nous avons amorcé le traitement avec la dose intermédiaire de sacubitril/valsartan de 48,6/51,4 mg deux fois par jour. Une période de sevrage de 36 heures n'était pas nécessaire pour passer d'un ARA à l'association sacubitril/valsartan, mais elle était nécessaire pour passer d'un IECA au sacubitril/valsartan. Nous avons informé le patient des effets secondaires potentiels du médicament et de la possibilité d'une diurèse accrue. Nous l'avons également informé de la nécessité de répéter le bilan sanguin dans un délai de 10 à 12 jours, afin de vérifier la fonction rénale et les électrolytes, en raison du risque potentiel d'aggravation de la fonction rénale et d'hyperkaliémie. La dose de furosémide prise par le patient avait été réduite, afin d'éviter une diurèse excessive et nous lui avons conseillé de prendre ses médicaments le matin à 1 heure d'intervalle pour éviter les étourdissements induits par une hypotension symptomatique transitoire possible. De plus, nous avons demandé au patient d'appeler la clinique dans quelques jours, afin d'être informés de son état comme par exemple sa TA et son poids corporel. Nous avons réévalué sa fonction rénale et son taux d'électrolytes après 2 semaines. Son taux sérique de créatinine avait baissé à 115 µmol/L, son TFGe avait augmenté à 48 mL/min/1,73 m² et son taux de potassium était de 4,3 mmol/L. Nous étions donc d'avis que la détérioration initiale de la fonction rénale était probablement due à la diurèse augmentée suite à l'initiation de sacubitril/valsartan à la dernière visite.

Le guide pratique suivant pourrait être utile dans la prise en charge des patients lorsqu'on passe à un ARNI.

- La surveillance de la tolérabilité, des effets indésirables et des paramètres biochimiques avec l'utilisation des ARNI est similaire à celle avec les IECA ou les ARA, comme nous l'avons indiqué ci-dessus
- L'étude PARADIGM-HF a exclu les patients ayant un taux sérique de potassium $> 5,2$ mmol/L, un TFGe < 30 mL/min/1,73 m² et une hypotension symptomatique avec une TA systolique < 100 mm Hg
- Lorsqu'on passe d'un IECA à un ARNI, une période de sevrage d'au moins 36 heures est nécessaire pour réduire le risque d'angio-œdème. Cependant, aucune période de sevrage n'est nécessaire lors du passage d'un ARA à un ARNI

- L'association sacubitril/valsartan est disponible en 3 doses : 24,3/25,7 mg (50 mg), 48,6/51,4 mg (100 mg) et 97,2/102,8 mg (200 mg)
- La posologie initiale et la fréquence de l'ajustement posologique dépendent du traitement préexistant et des comorbidités et doivent être personnalisés. Lorsqu'on choisit une dose ou un calendrier d'augmentation graduelle de la posologie, il faut prendre en compte le degré de probabilité que la dose soit tolérée et finalement, l'ajustement à des doses avec lesquelles une amélioration des composantes importantes de l'IC a été démontrée.

Cas no 3

Une femme âgée de 65 ans avait été suivie à la Clinique d'insuffisance cardiaque pour une cardiomyopathie ischémique. Elle avait présenté un infarctus du myocarde (IM) il y a dix ans, qui avait été traité par une intervention coronarienne percutanée. Peu de temps après l'événement, elle avait développé une fibrillation ventriculaire et avait reçu un défibrillateur implantable à titre de prévention secondaire. Elle avait également des antécédents de maladie respiratoire obstructive chronique et de diabète sucré de type 2 associé à une néphropathie diabétique et à une légère insuffisance rénale. Elle présentait des symptômes de la classe II de la NYHA. Sa FEVG était de 34 % à l'échocardiographie. Elle avait un taux sérique de créatine de 183 µmol/L, un TFGe de 35 mL/min/1,73 m², un taux sérique de sodium de 132 mmol/L, un taux de potassium de 4,9 mmol/L et un taux de NT-proBNP de 7800 pg/mL.

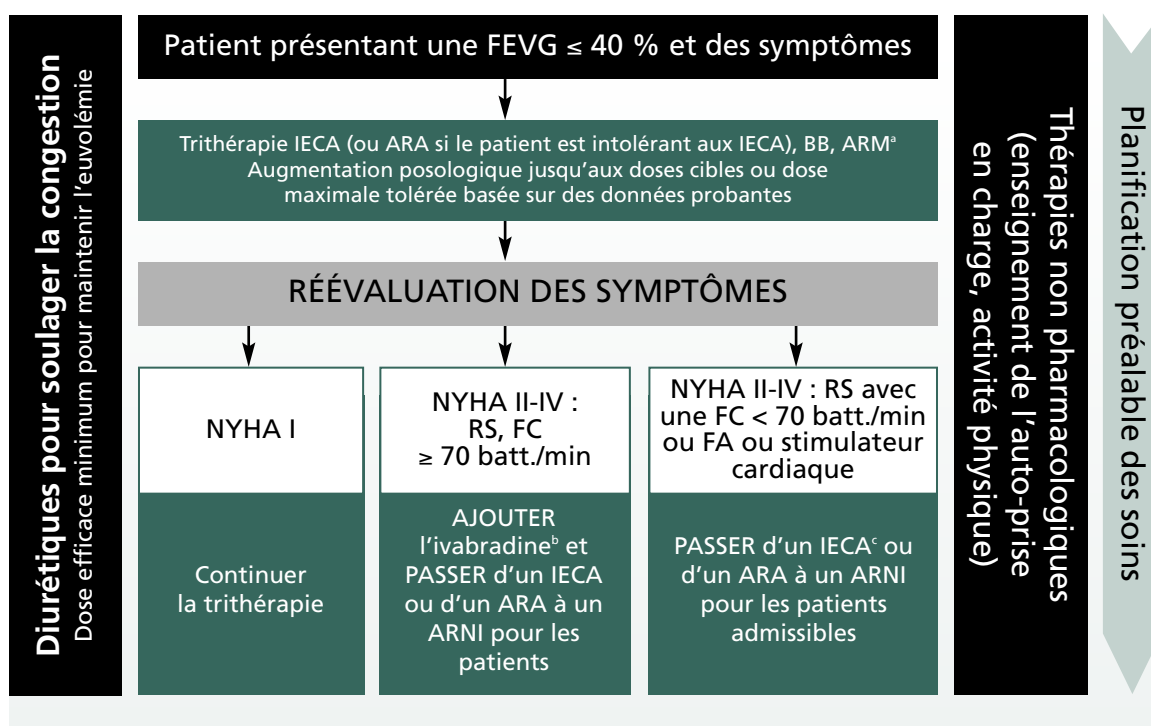
Les médicaments que prenait la patiente étaient le ramipril 5 mg par jour, le furosémide 80 mg par jour, le bisoprolol 10 mg par jour, la metformine 1000 mg deux fois par jour. Elle était intolérante aux ARM en raison d'une hyperkaliémie. À l'examen physique, la patiente ne semblait pas présenter une congestion. Sa TA était de 94/60 mm Hg et sa FC était de 69 batt./min. L'auscultation thoracique révélait des bruits bronchovésiculaires diminués dans l'ensemble. Cependant, elle ne présentait pas de crépitements pulmonaires ni de ronchi. Les bruits cardiaques étaient normaux. L'électrocardiogramme montrait un rythme sinusal normal avec une FC de 77 batt./min et des antécédents d'IM antérieur. Le moniteur Holter révélait une stimulation cardiaque pendant 10 % de la période de monitoring. La FC moyenne était de 73 batt./min. La patiente était candidate au traitement par l'ivabradine, qui était amorcée à la dose de 5 mg deux fois par jour.

Durant l'examen de suivi 2 semaines plus tard, la TA de la patiente était de 95/50 mm Hg et la FC avait baissé à 61 batt./min. La dose d'ivabradine a été maintenue à 5 mg deux fois par jour et la patiente est demeurée stable par la suite.

Discussion du cas no 3

Le cas ci-dessus illustre une patiente ayant des antécédents d'ICFÈr, dont la prise en charge est optimisée par un traitement conforme aux lignes directrices à une dose maximale tolérée. Elle avait développé une hyperkaliémie alors qu'elle prenait un ARM. Elle était une candi-

Figure 1 : Algorithme pour la prise en charge des patients atteints d'IC et de FE réduite²



^a Les patients peuvent ne pas avoir besoin d'une trithérapie avec un ARM avant l'initiation d'un ARNI ou de l'ivabradine.

^b L'indication de l'ivabradine approuvée par Santé Canada est une fréquence cardiaque au repos ≥ 77 batt./min.

^c Les patients admissibles incluent ceux ayant une TAS > 95 mm Hg et un TFGe > 30 mL/kg/1,73 m².

Reproduit avec la permission de Ezekowitz J, et coll. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017;33(11):1342-1433. Copyright © 2017, Société canadienne de cardiologie.

date potentielle aux nouvelles thérapies incluant l'ivabradine et le sacubitril/valsartan. Sa TA était relativement faible, mais sa FC demeurait supérieure à 70 batt./min. En raison de sa TA limite et de sa dysfonction rénale, le traitement par un ARNI était moins adapté chez cette patiente. L'ivabradine n'avait pas d'effet sur la TA ou la fonction rénale. La patiente recevait une dose maximale de bisoprolol et il avait donc été décidé d'amorcer l'ivabradine 5 mg deux fois par jour. Elle était retournée à la clinique 2 semaines plus tard, ses symptômes initiaux n'ayant pas changé. Sa FC avait baissé à 56 batt./min et sa TA était de 98/53 mm Hg. Un nouveau bilan sanguin montrait un taux de créatinine de 174 µmol/L, un TFGe de 37 mL/min/1,73 m², un taux sérique de sodium de 137 mmol/L, un taux de potassium de 4,5 mmol/L, avec un taux de NT-proBNP de 7300 pg/mL. Par conséquent, il avait été décidé de faire passer la patiente du ramipril à une faible dose de sacubitril/valsartan, soit 24,3/25,7 mg deux fois par jour. On lui avait conseillé d'arrêter le ramipril 36 heures avant d'amorcer le sacubitril/valsartan. Sa faible FC ne permettait pas que l'on continue d'ajuster à la hausse la dose d'ivabradine, comme cela était nécessaire. En revanche, l'amélioration de la TA avec une TA systolique >95 mm Hg, une fonction rénale stable et un taux sérique de potassium normal permettait d'amorcer le traitement d'association sacubitril/valsartan.

Conclusion

Les nouvelles thérapies, incluant les ARNI et l'ivabradine, devraient être envisagées chez les patients appropriés atteints d'ICFEr L'étude PARADIGM-HF souligne l'importance de passer précocement à un ARNI en raison des bénéfices ayant été obtenus rapidement en termes de mortalité et de morbidité dans le groupe ayant reçu un ARNI après la randomisation²⁰. Il faudrait envisager de personnaliser le plan de traitement en fonction de l'état clinique du patient, des signes vitaux et de la stabilité de la fonction rénale. Dans le premier cas, nous avons pu faire passer le patient à la dose optimale de sacubitril/valsartan en utilisant une stratégie d'augmentation posologique progressive prudente et une étroite surveillance de la fonction rénale et des symptômes. À la Clinique d'insuffisance cardiaque de l'hôpital St. Michael, nous avons établi une clinique facilitant le passage des patients appropriés à l'association à base d'ARNI, en assurant une surveillance étroite des symptômes, des signes vitaux et de la fonction rénale et en organisant de fréquentes visites de suivi toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à ce que la dose cible soit atteinte et que l'on soit parvenu à optimiser le traitement. Dans le second cas, nous n'avons pas fait passer la patiente d'un IECA à l'association sacubitril/valsartan en raison de sa basse TA et du risque potentiel d'hyperkaliémie dans le

contexte d'une insuffisance rénale. En revanche, nous avons décidé d'amorcer un traitement par l'ivabradine chez cette patiente, étant donné que sa FC est demeurée >70 batt./min, malgré la dose optimale du β -bloquant. Dans ce cas, la basse TA et l'insuffisance rénale n'ont pas influé de façon significative sur la décision d'amorcer l'ivabradine. L'algorithme thérapeutique de la SCC pour la prise en charge des patients atteints d'ICF est indiqué à la figure 1².

Le D^r Moe est professeur et directeur du programme sur l'insuffisance cardiaque et du Biomarker Laboratory, Cardiologie, Hôpital St Michael et scientifique associé au Li Ka Shing Knowledge Institute, Toronto, Ontario. M. Sharar est infirmier praticien à plein temps—Adulte, Heart Failure Clinic, Hôpital St Michael, Toronto, Ontario.

Références :

1. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1750-1757.
2. Senni M, Parrella P, De Maria R, et coll. Predicting heart failure outcome from cardiac and comorbid conditions: the 3C-HF score. *Int J Cardiol*. 2013;163(2):206-211.
3. Temizer O, Açar B, Yayla Ç, et coll. The association between CHA2DS2-VASc Score and mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Acta Cardiol Sin*. 2017;33(4):429-435.
4. Ezekowitz J, O'Meara E, McDonald M, et coll. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2017;33(11):1342-1433.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et coll. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e161.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et coll; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC), Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200.
7. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et coll; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1893-1906.
8. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667-1675.
9. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et coll; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772-776.
10. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et coll. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(10):669-677.
11. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-1435.

12. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et coll; Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1995;333(25):1670-1676.
13. Shibata MC, Flather MD, Wang D. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(3):351-357.
14. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9266):1385-1390.
15. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-2007.
16. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
17. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et coll. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651-1658.
18. Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2009;30(4):469-477.
19. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et coll; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21.
20. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et coll. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-717.
21. Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today*. 2012;9:e131-e139.
22. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et coll; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
23. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et coll. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-885.
24. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *Eur J Heart Fail*. 2010;12(1):75-81.

L'Hôpital St Michael a reçu des subventions de recherche de Novartis et Servier. Le D^r Moe est membre du Conseil consultatif au sein de Novartis et Servier. M Sharar a déclaré qu'il n'a aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le D^r George Honos, Montréal.

Cette publication indépendante est rendue possible grâce au soutien éducatif de
Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.

© 2018 Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. TM *Cardiologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Cardiologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.