



PEC de l'IC chez un diabétique



CENTRE
HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE
BORDEAUX

François Picard – UTIC
CHU Bordeaux

ACBA, 19 juin 2021



www.giccardio.fr

Conflits d'intérêts

- Interventions rémunérées :
 - Novartis, Servier, Abbott, Vifor Pharma, We Health
 - GSK, Janssen
 - **Novo Nordisk, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim**
- Boards et collaborations scientifiques
 - Novartis, GSK, Vifor Pharma, Actelion
 - Interaction Healthcare
 - Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca

Rappel : définition de l'IC ?

À l'inverse d'autres maladies chroniques, l'IC n'est pas définie par une valeur seuil (DFG, HbA1C ou GAJ, VEMS/CVF...)

Incapacité du cœur à assurer un débit systémique apte à satisfaire les besoins métaboliques de l'organisme, **dans des conditions de précharge normale**

Table 3.1 Definition of heart failure with preserved (HFpEF), mid-range (HFmrEF) and reduced ejection fraction (HFrEF)

Type of HF		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF <40%	LVEF 40–49%	LVEF ≥50%
	3	–	I. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; II. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).	I. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; II. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

BNP = B-type natriuretic peptide; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LAE = left atrial enlargement; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide.

^aSigns may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in patients treated with diuretics.

^bBNP>35 pg/ml and/or NT-proBNP>125 pg/mL

Syndrome clinique très hétérogène regroupant des (très) entités différentes en termes de phénotype de patients ou de prise en charge. **IC ≠ maladie « unique »**

PEC de l'IC chez diabétique

- Ce que l'on connaît déjà :
 - Diabète et IC : « les liaisons dangereuses »
 - Effet des TTT de l'IC chez sujet diabétique
 - Effet des TTT du diabète et de son équilibre sur l'IC
- Ce qui a changé :
 - Place iSGLT2 dans ICFER stable
 - Place iSGLT2 dans IC décompensée
 - Quadrithérapie avec ou sans diabète
- Ce qui va peut-être changer prochainement :
 - Place iSGLT2 dans ICFEP ?

PEC de l'IC chez diabétique

- Ce que l'on connaît déjà :
 - Diabète et IC : « les liaisons dangereuses »
 - Effet des TTT de l'IC chez sujet diabétique
 - Effet des TTT du diabète et de son équilibre sur l'IC
- Ce qui a changé :
 - Place iSGLT2 dans ICFER stable
 - Place iSGLT2 dans IC décompensée
 - Quadrithérapie avec ou sans diabète
- Ce qui va peut-être changer prochainement :
 - Place iSGLT2 dans ICFEP ?

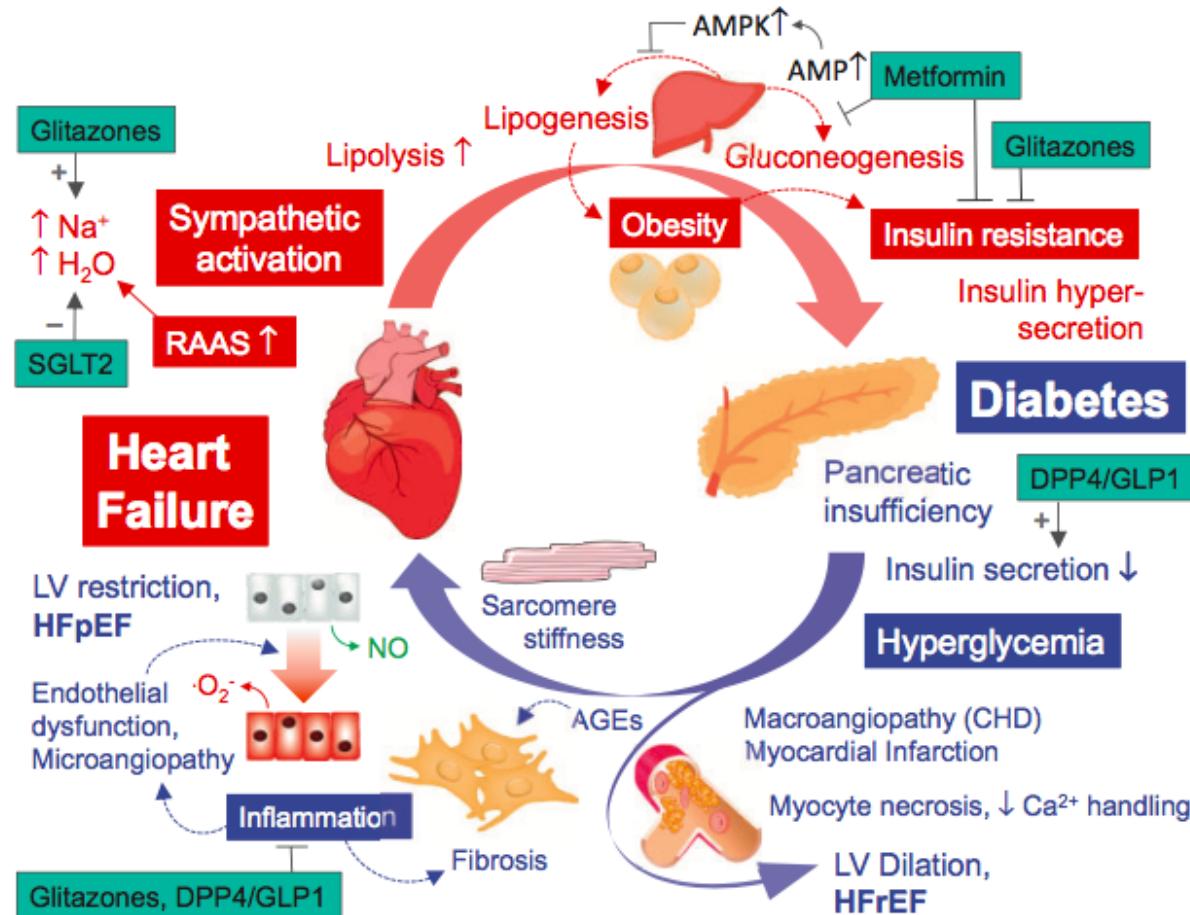
Liaisons dangereuses DT2 et IC

- Incidence et prévalence IC chez DT2 :
 - **IC = complication CV la + fréquente du DT2** (> IDM, AVC...), indépendamment de HTA et coronaropathie : **Risque IC $\approx x 3$ ($x 2$ chez ♂ et $x 5$ chez ♀)**
 - Incidence 30.9 vs 12.4/1000pts/an non DT2; prévalence 11,8% vs 4,5% non DT2
 - Risque de développer IC favorisé par âge avancé, ancienneté diabète, utilisation insuline, présence coronaropathie et insuffisance rénale
- Incidence et prévalence DT2 chez pts IC :
 - **↗ risque apparition DT2 dans IC / sujets non IC** (13.6% vs 9.2%)
 - Risque apparition diabète $\approx 8\%$ à 3 ans (CHARM)
 - Diminution incidence si ttt par IEC dans SOLVD (6% vs 22%)
 - Incidence \nearrow fct^o sévérité IC et IMC, surtout liée à insulinorésistance
 - Kaiser Permanente Study : Chq $\nearrow 1\%$ HbA1C associée à $\nearrow 8\%$ risque IC

Seferovic P. Eur J Heart Fail. 2018 Mar 8.
Shah A. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:105–113.

Wang Y. Diabetes Res Clin Pract 2015;108: 55–66.
Vijayakumar S. Circ. 2018;137:1060–1073.
Iribarren C. Circ. 2001;103:2668-2673.

Liens étroits entre IC et diabète (DT2)

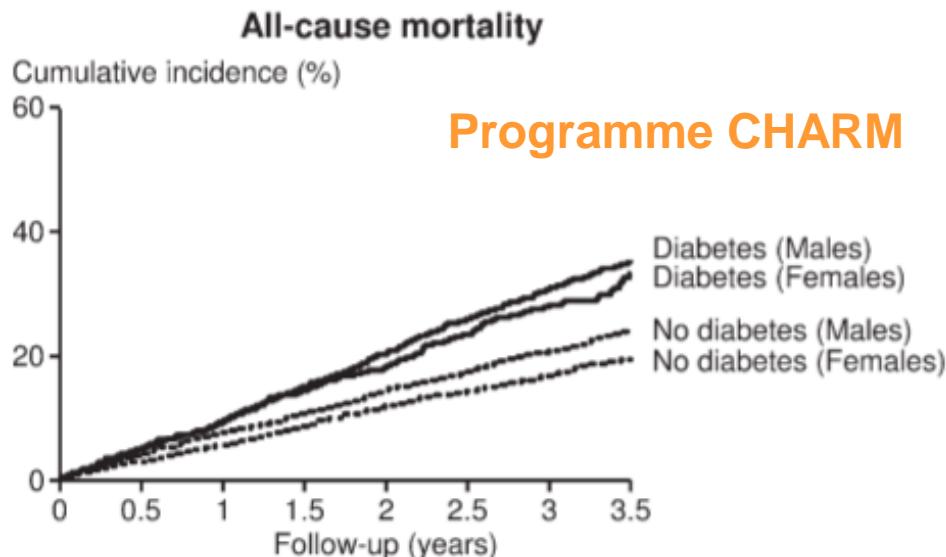


+ FDR communs entre 2 maladies

Maack C. Eur Heart J.2018;39:4243–4254.

DT2 augmente mortalité dans l'IC

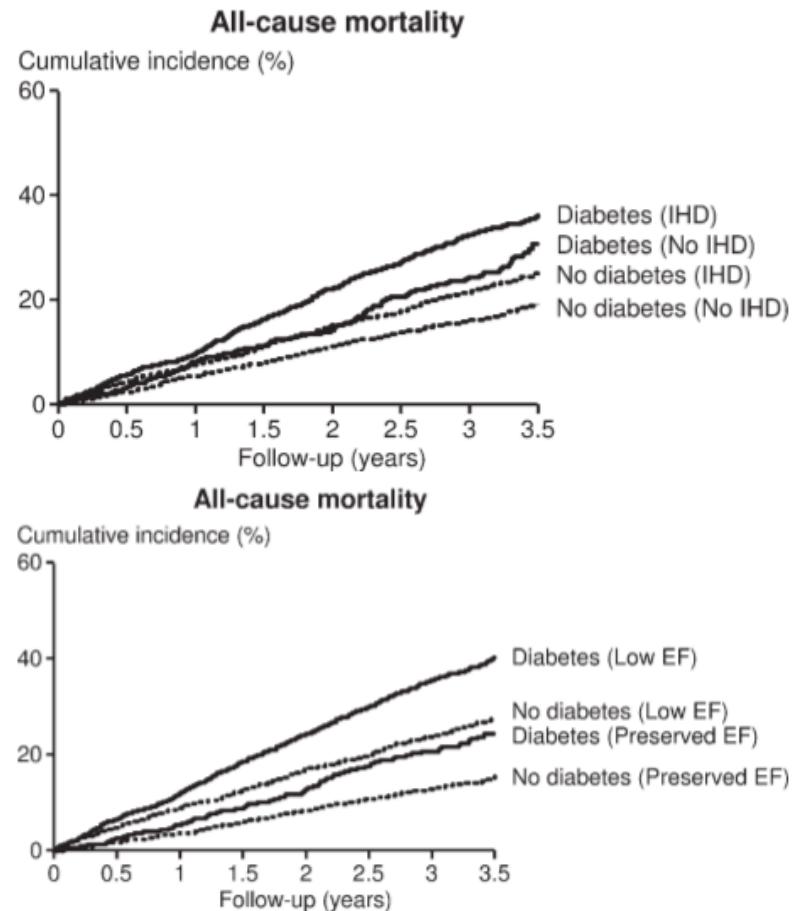
7599 pts IC avec 28% DT2 dans HFrEF et 28% DT2 dans HFmrEF et HFpEF



Risque DC x 2 si DIR et x 1,5 si non IR
Risque HFH x 2 si DT2

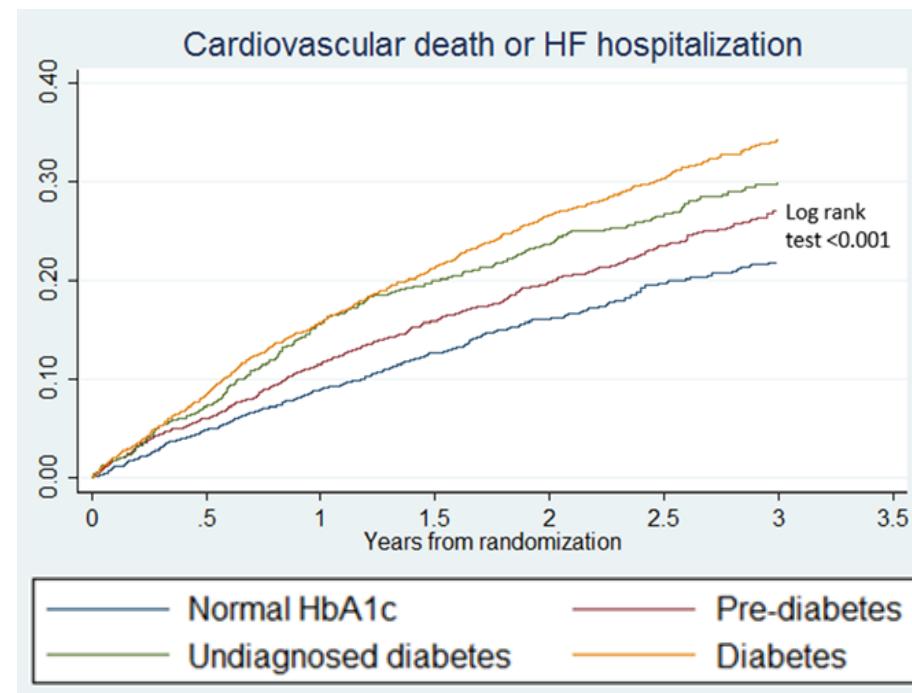
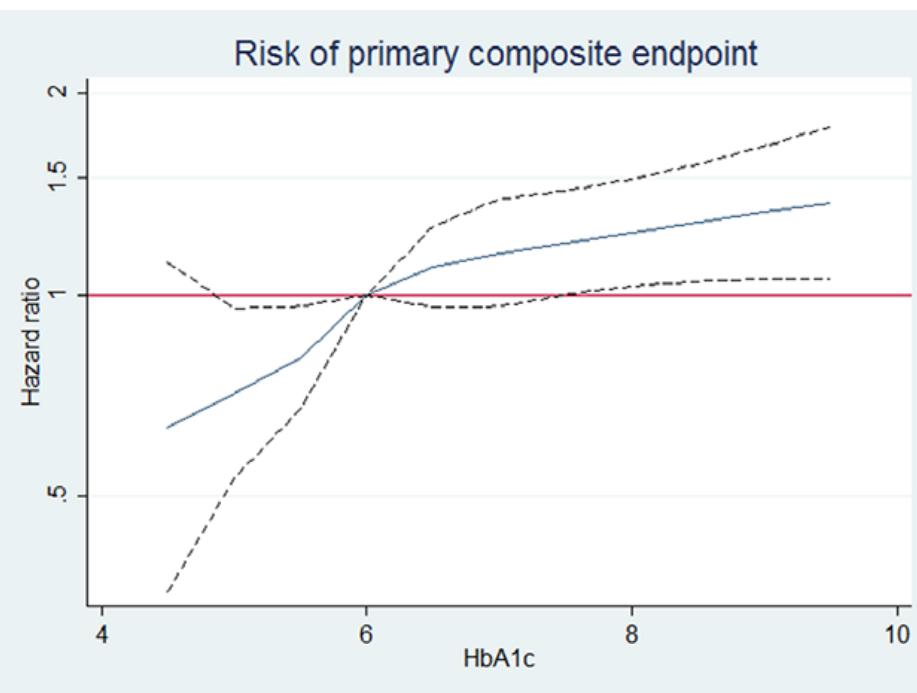
La présence d'un diabète est un facteur indépendant de morbi-mortalité dans l'IC, et ce quelle que soit la FEVG, le type de cardiopathie ou le sexe

MacDonald MR. Eur Heart J. 2008;29(11):1377-85.



Sur-risque même en pré-DT2

8399 pts analysés : diabète connu (35%), absence diabète (26%), pré-diabète (26%), diabète méconnu (13%)
Absence DT : HbA1C < 6%, préDT2 6-6,4%, DT2 confirmé HbA1C $\geq 6,5\%$



IC augmente mortalité dans DT2

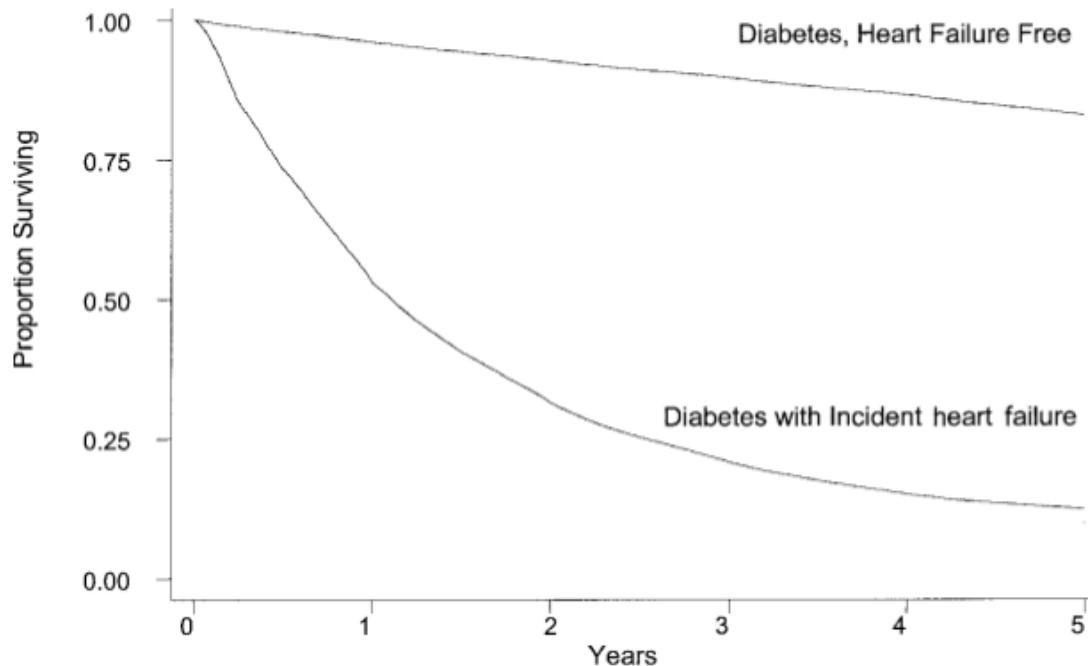
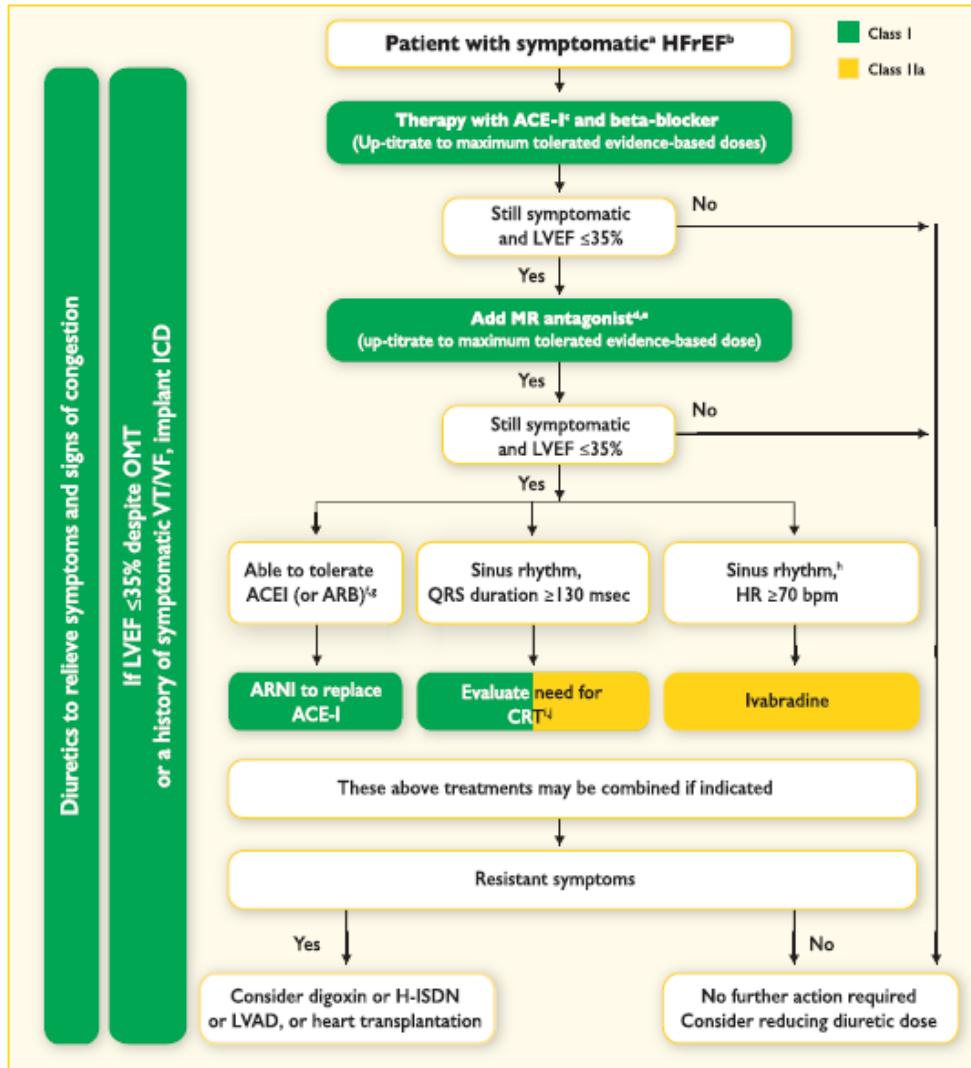


Figure 1—Five-year Kaplan-Meier survival estimates for 115,803 adults age ≥ 65 years in fee-for-service Medicare with diabetes by incident heart failure status.

Bertoni A. Diabetes Care 27:699–703, 2004.

Dans étude DIABHYCAR, association IC et DT2 x12 le risque de DC annuel (36 vs. 3%).

TTT de l'ICFER (ESC 2016)



- Certaines molécules doivent être préférées en cas de diabète (et obésité)
 - Nebivolol
 - Eplerenone
- Certains TTT ont un effet propre d'amélioration de l'HbA1C
 - Sacubitril/Valsartan

Efficacité similaire des TTT de l'IC en cas de DT2

Dans grands essais de l'IC, toutes classes TTT et devices ont la même efficacité que les sujets soient diabétiques ou non

Table 4. Effect of ACE Inhibitors on Mortality From Heart Failure in Diabetic and Nondiabetic Patients

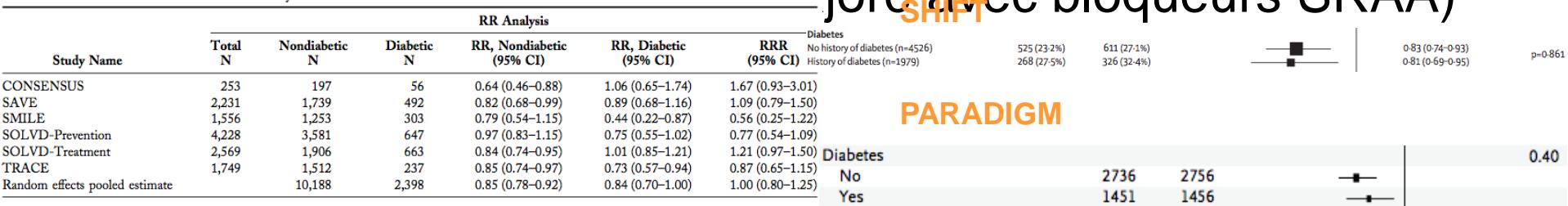
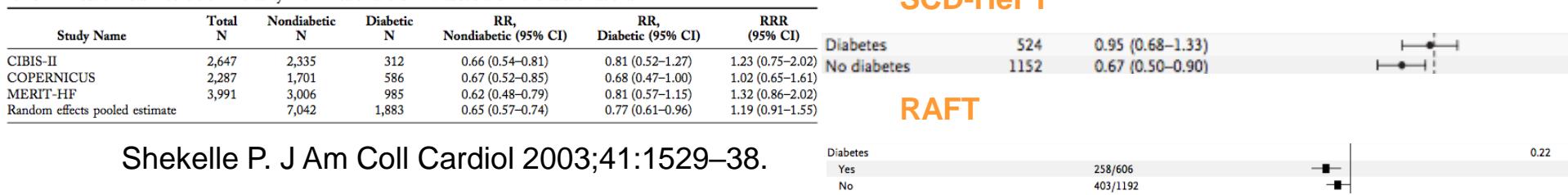


Table 7. Effect of Beta-Blockers on Mortality From Heart Failure in Diabetic and Nondiabetic Patients



Shekelle P. J Am Coll Cardiol 2003;41:1529-38.

EMPHASIS



TTT de l'ICFEP

Recommendations for treatment of patients with heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with mid-range ejection fraction

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
it is recommended to screen patients with HFpEF or HFmrEF for both cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities, which, if present, should be treated provided safe and effective interventions exist to improve symptoms, well-being and/or prognosis.	I	C	
Diuretics are recommended in congested patients with HFpEF or HFmrEF in order to alleviate symptoms and signs.	I	B	178, 179

HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction.

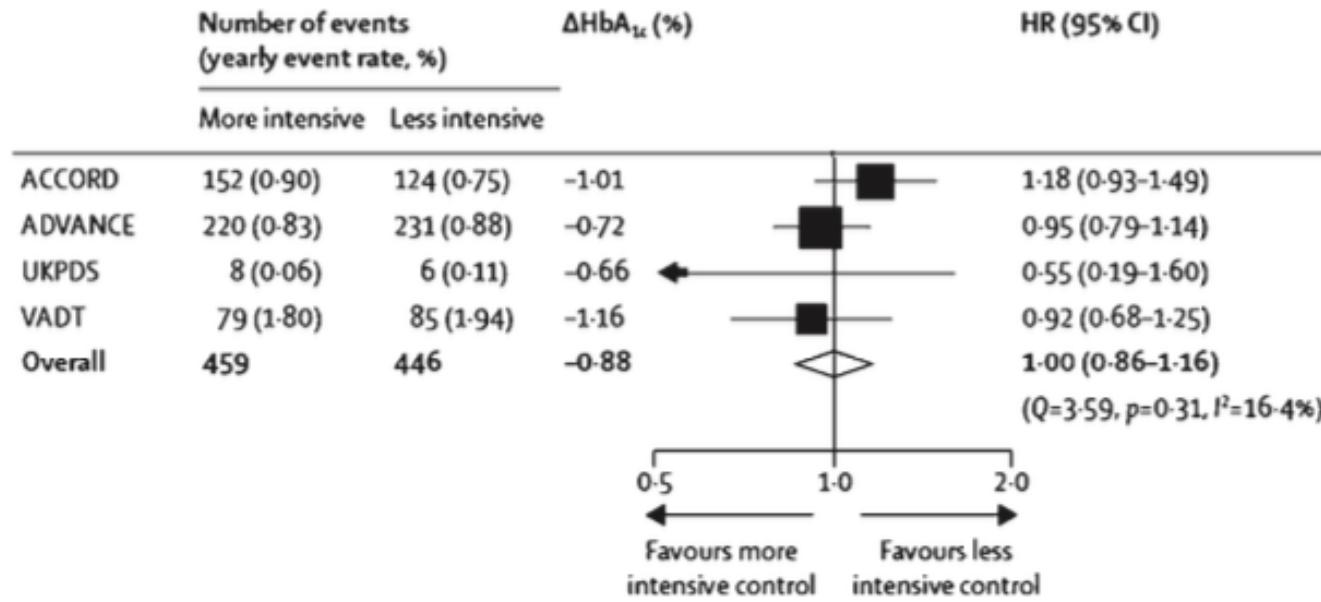
^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

- Bénéfice incertain car morbi-mortalité n'est pas toujours CV
- Population (très) hétérogène et facteurs confondants (TTR)
- Pas de TTT réellement recommandé
- Mais difficulté de réalisation des études (TOPCAT, EDIFY)
- Importance du TTT des comorbidités
- Signal faible d'efficacité
Spironolactone dans TOPCAT et Sacubitril/Valsartan dans PARAGON

impact réduit du contrôle glycémique sur évolution de l'IC



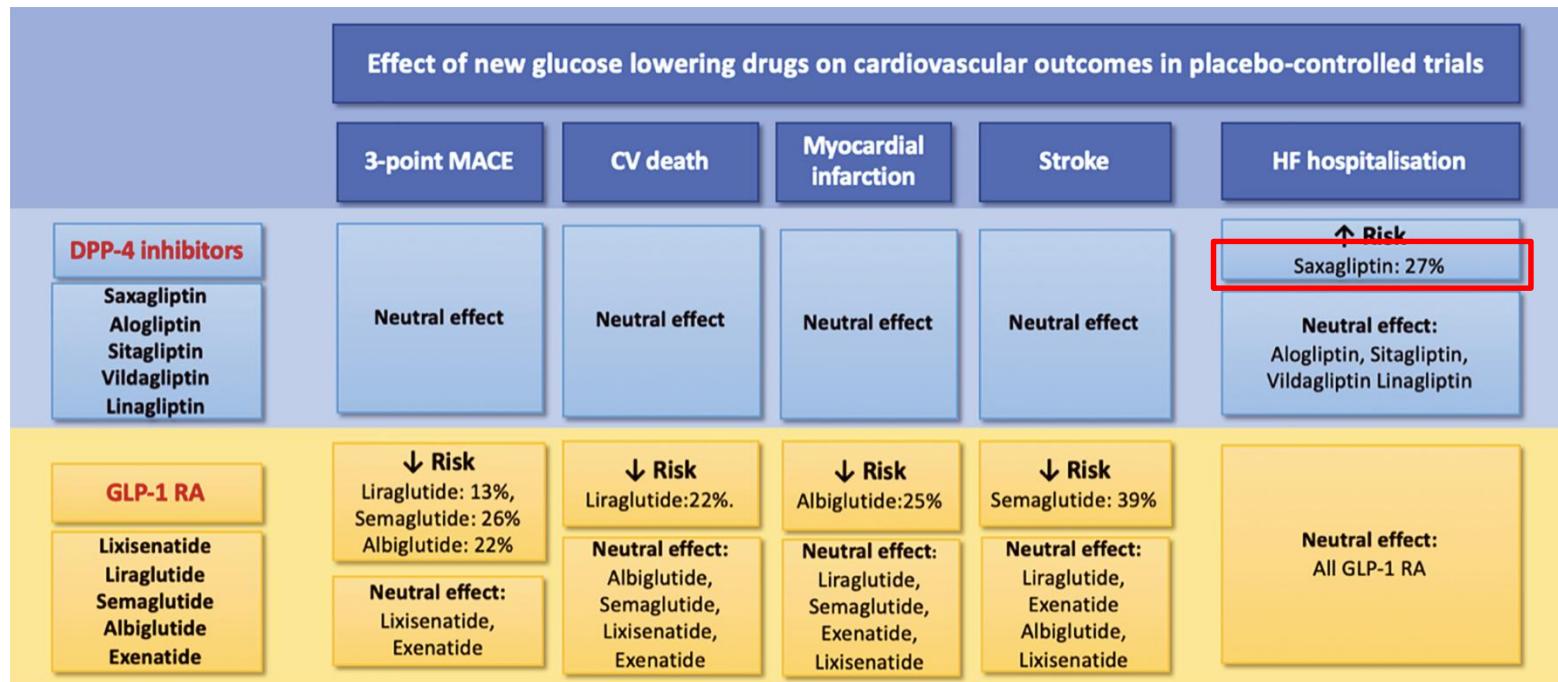
Pas de bénéfice d'un contrôle glycémique strict vs std sur HFH et DC.

Glycémie = marqueur mais pas FDR d'IC

Fitchett D. Eur J Heart Fail.2017;19:43-53

TTT du diabète chez sujet IC

ESC 2016 et 2019 : Metformine non CI en cas d'IC (sauf DFG < 30mL/min) et doit être considérée comme TTT de 1^{ère} intention



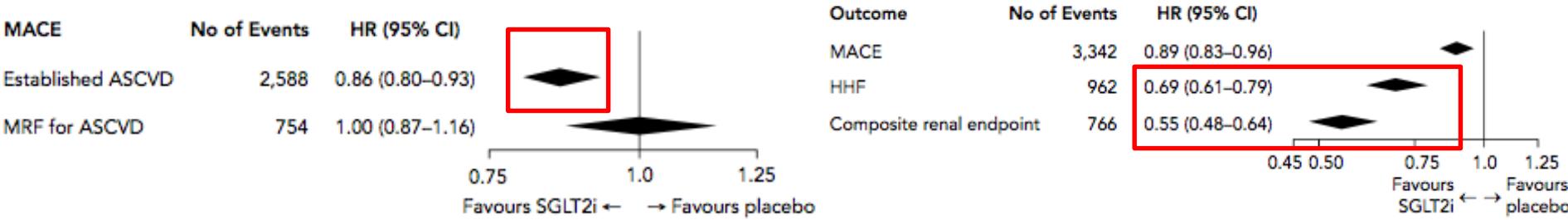
aGLP1 : majoration de FC en moyenne de 3 à 9 bpm
Légers signaux défavorables dans LIVE et FIGHT sur Liraglutide

PEC de l'IC chez diabétique

- Ce que l'on connaît déjà :
 - Diabète et IC : « les liaisons dangereuses »
 - Effet des TTT de l'IC chez sujet diabétique
 - Effet des TTT du diabète et de son équilibre sur l'IC
- Ce qui a changé :
 - Place iSGLT2 dans ICFER stable
 - Place iSGLT2 dans IC décompensée
 - Quadrithérapie avec ou sans diabète
- Ce qui va peut-être changer prochainement :
 - Place iSGLT2 dans ICFEP ?

Effet bénéfique des iSGLT2 chez DT2

Étude	Nb pts	Caractéristiques	ATCD IC	Durée suivi	Hospit. IC (HR , 95% CI)	Composite rénal (HR , 95% CI)
EMPAREG-OUTCOMES	7020	MCV établie	10,2%	3,1 ans	0,65 (0,50-0,85)	0,54 (0,40-0,75)
CANVAS	10142	MCV établie 66%, FDR CV 34%	14,4%	3,2 ans	0,67 (0,52-0,87)	0,53 (0,33-0,84)
DECLARE TIMI-58	17160	MCV établie 41%, FDR CV 59%	10,0%	4,2 ans	0,73 (0,61-0,88)	0,53 (0,43-0,66)



Zelniker T. Card Fail Rev 2019;5(1):27–30.

Zinman B. N Engl J Med 2015;373:2117-28.

Neal B. N Engl J Med 2017;377:644-57.

Wiviott S. N Engl J Med. 2019;380(4):347-357.

Effet sur IC indépendant de l'amélioration glycémique

B Heart failure hospitalization

All events

All patients 126/4687 (2.7) 95/2333 (4.1) 0.65 (0.50, 0.85)

HbA1c at baseline

<7% 10/297 (3.4) 7/127 (5.5) 0.56 (0.21, 1.48)

7% to <8% 56/2042 (2.7) 43/1029 (4.2) 0.66 (0.44, 0.98)

8% to <9% 30/1534 (2.0) 27/795 (3.4) 0.56 (0.34, 0.95)

≥9% 29/812 (3.6) 18/382 (4.7) 0.76 (0.42, 1.37)

All patients, adjusted for time-dependent HbA1c control (HbA1c <7.5%) 125/4685 (2.7) 95/2333 (4.1) 0.64 (0.49, 0.83)

Events after week 12

All patients 121/4656 (2.6) 85/2303 (3.7) 0.70 (0.53, 0.93)

Change from baseline in HbA1c at week 12

Reduction of ≥0.5% 53/2336 (2.3) 18/497 (3.6) 0.62 (0.36, 1.06)

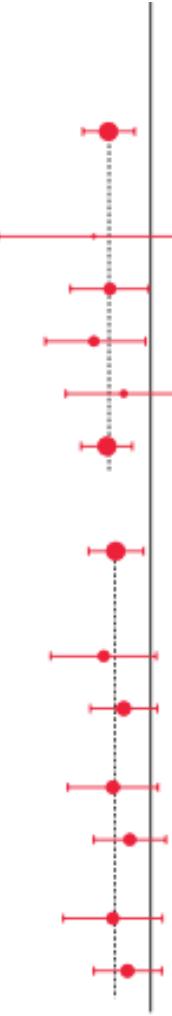
Reduction of <0.5% or increase 67/2318 (2.9) 67/1806 (3.7) 0.76 (0.54, 1.07)

Reduction of ≥0.3% 67/3020 (2.2) 26/784 (3.3) 0.68 (0.43, 1.08)

Reduction of <0.3% or increase 53/1634 (3.2) 59/1519 (3.9) 0.81 (0.56, 1.17)

Reduction ≥median (0.4%) 58/2658 (2.2) 20/619 (3.2) 0.68 (0.41, 1.13)

Reduction <median (0.4%) 62/1996 (3.1) 65/1684 (3.9) 0.79 (0.56, 1.12)



p=0.888

-

p=0.538

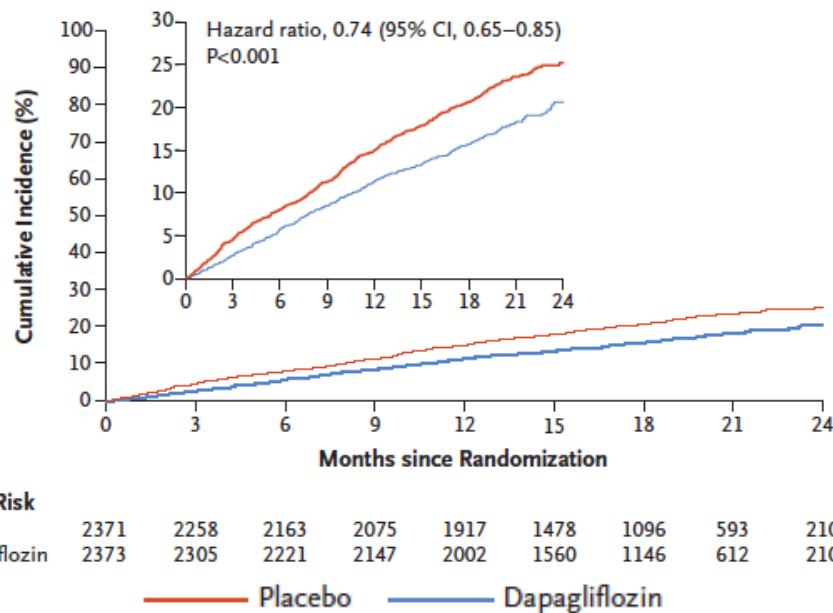
p=0.576

p=0.632

Intérêt des iSGLT2 dans ICFER stable

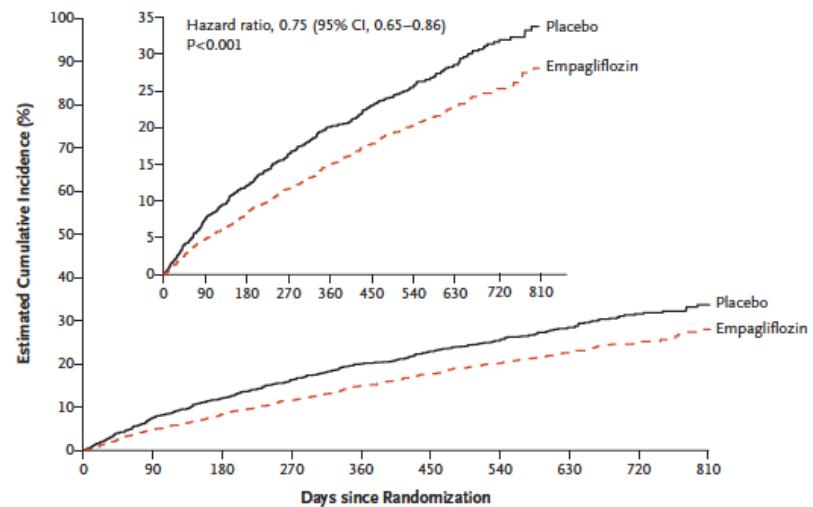
4744 pts ICFER (42% diabète) randomisés
Dapagliflozine 10mg vs placebo

A Primary Outcome



3730 pts ICFER (50% diabète)
randomisés Empagliflozine 10mg vs
placebo

A Primary Outcome



DAPA-HF

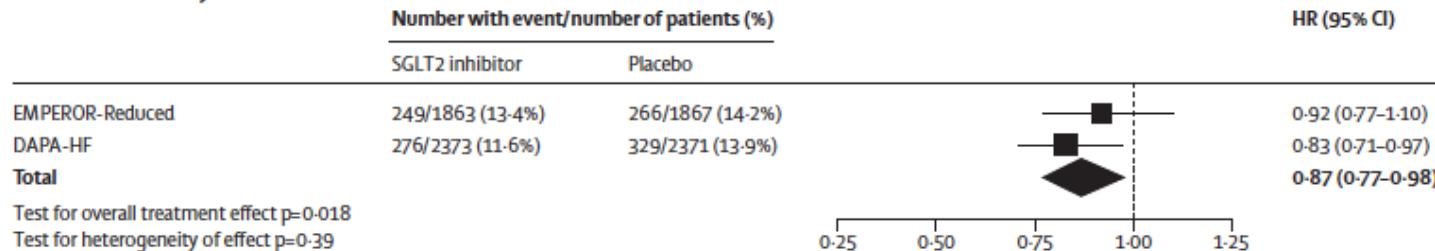
McMurray J. N Engl J Med.2019;381(21):1995-2008.

EMPEROR-Reduced

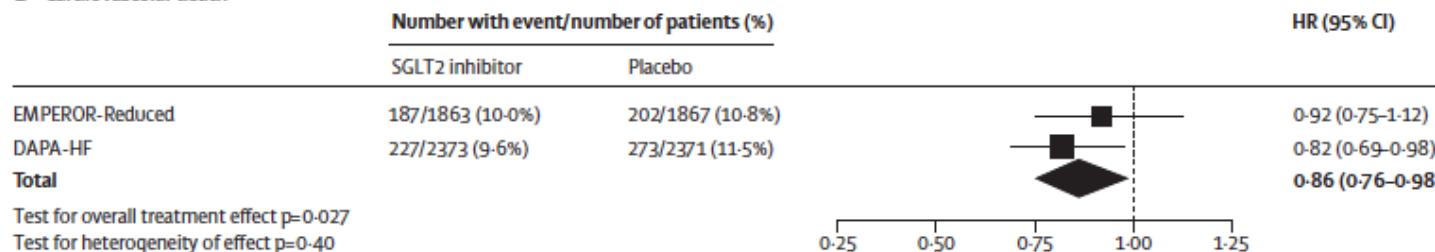
Packer M. N Engl J Med.2020;383(15):1413-1424.

Intérêt des iSGLT2 dans ICFER stable

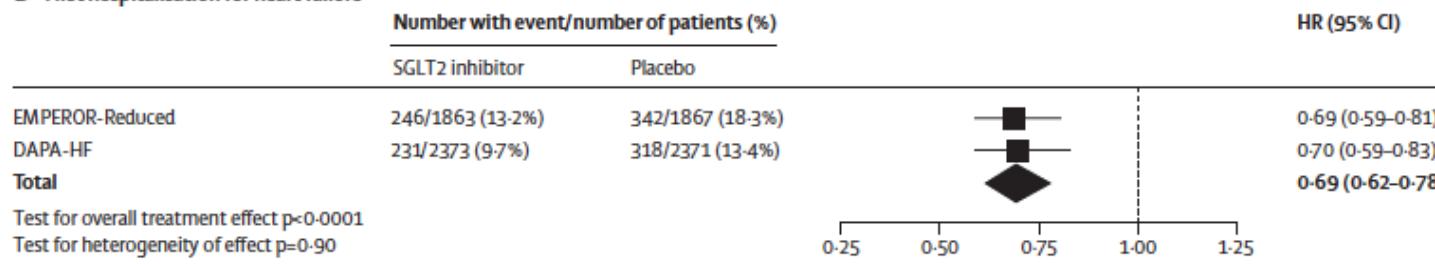
A All-cause mortality



B Cardiovascular death

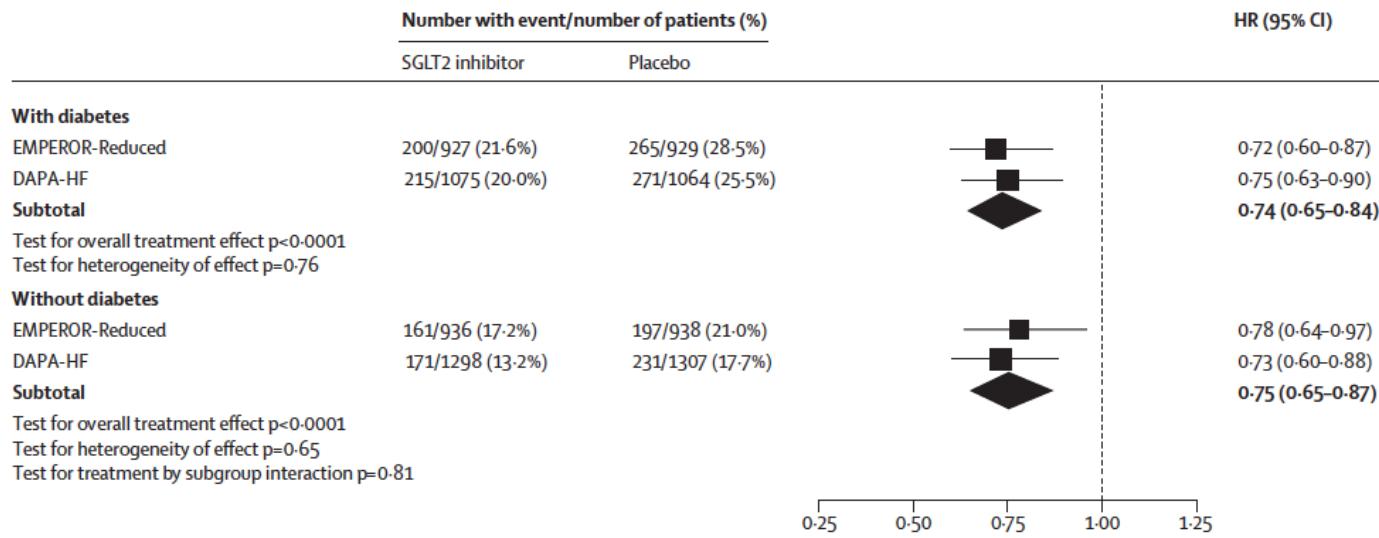


D First hospitalisation for heart failure

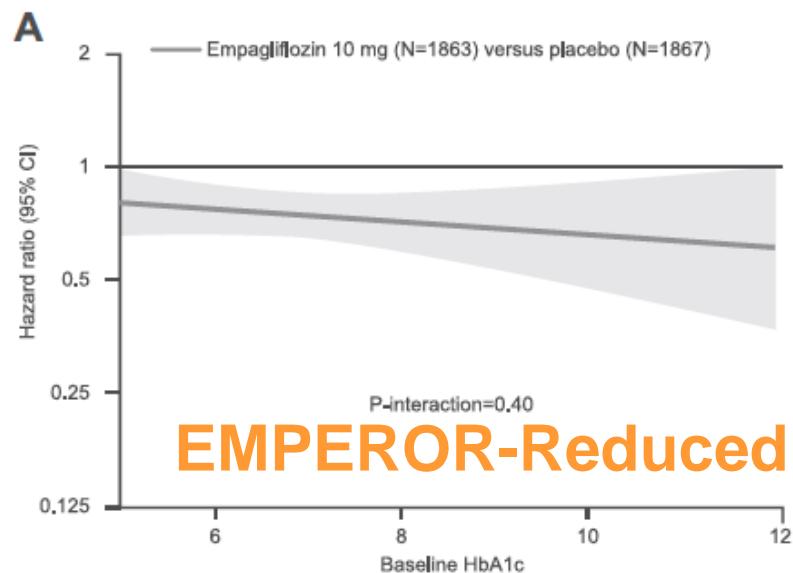
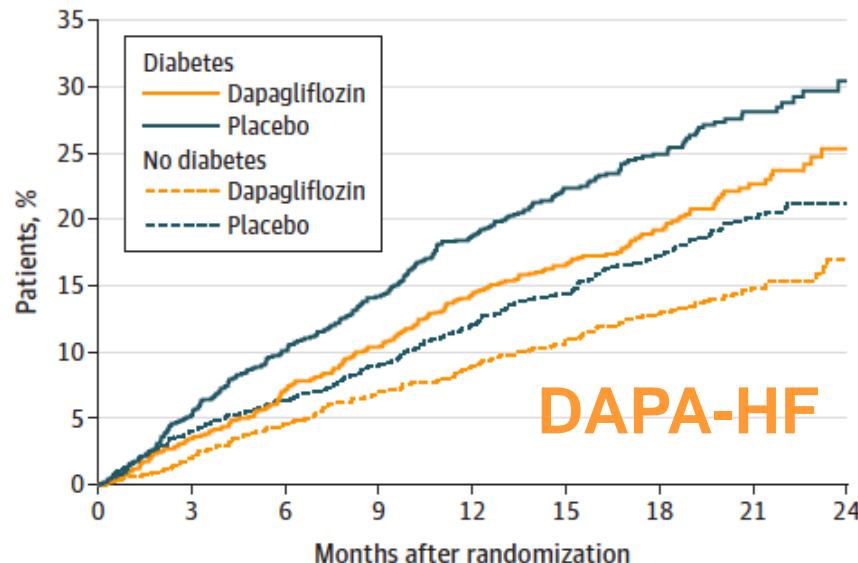


Bénéfice indépendant du diabète

A Diabetes status

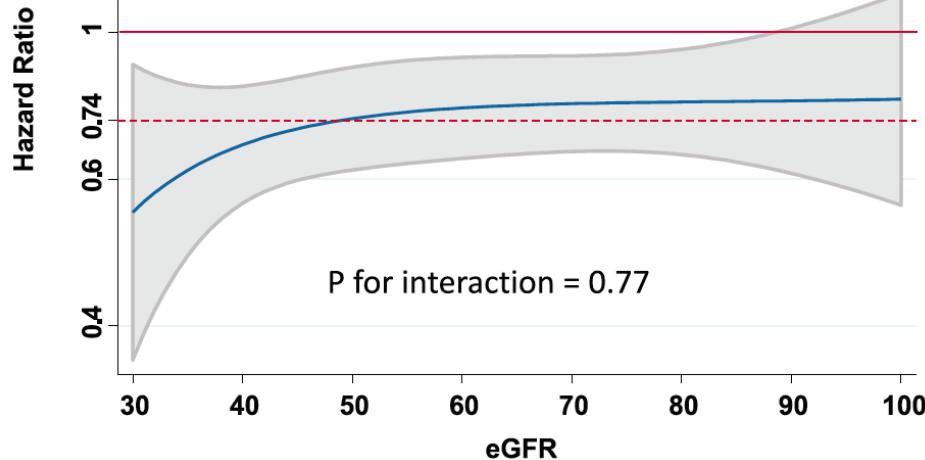
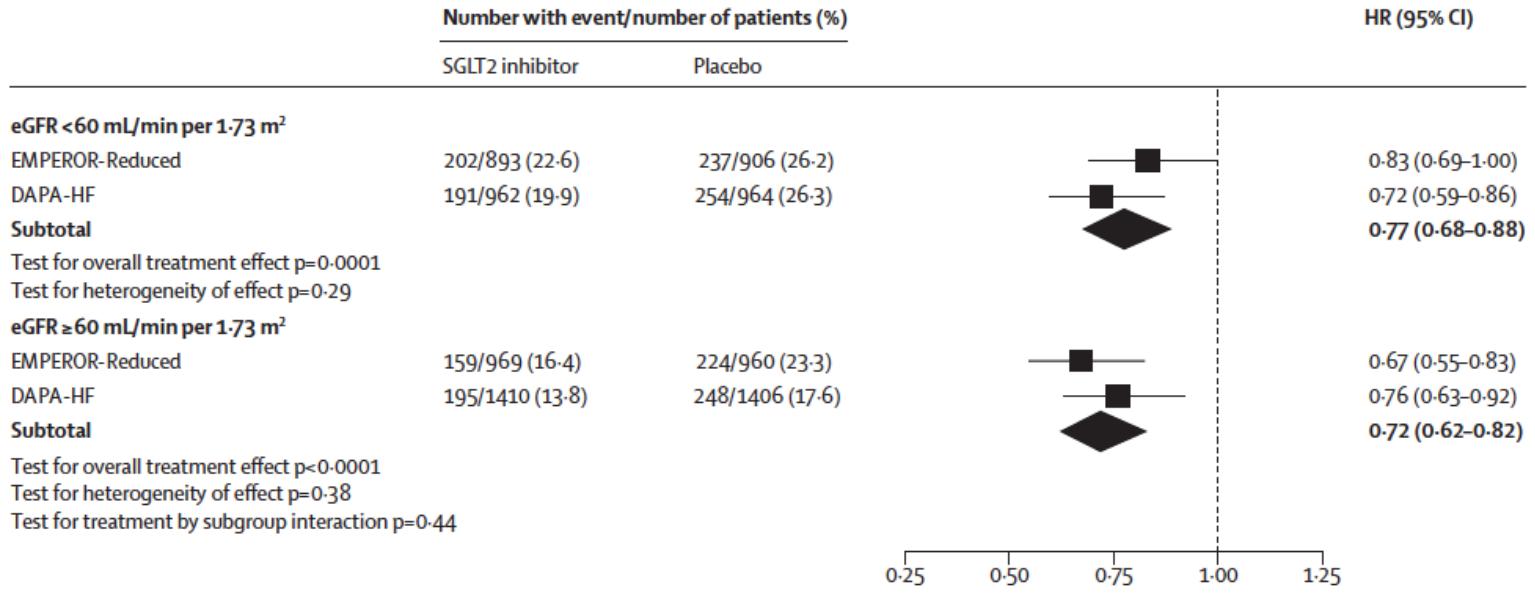


A Composite of cardiovascular death or worsening heart failure



Effet sur IC indépendant du DFG

G eGFR

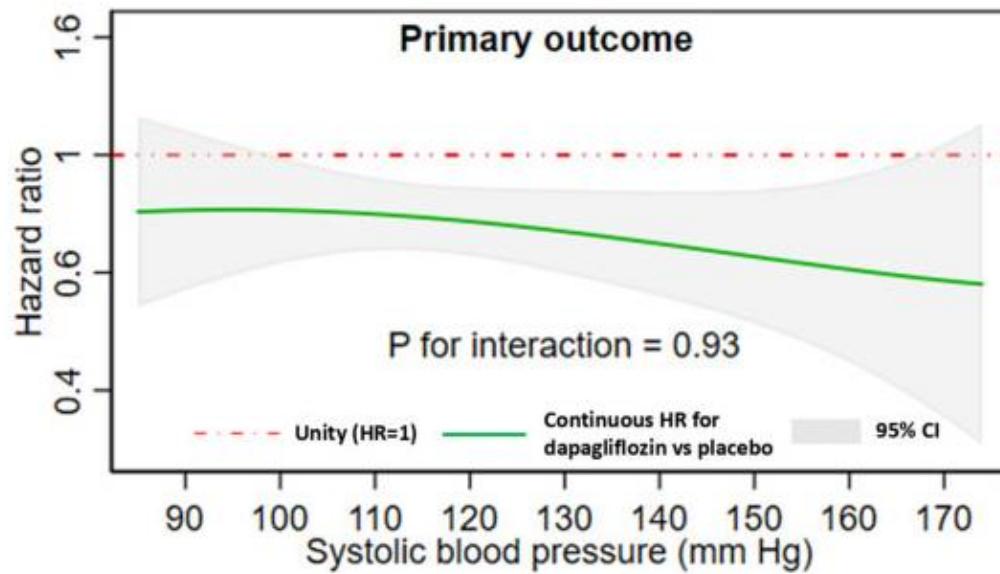
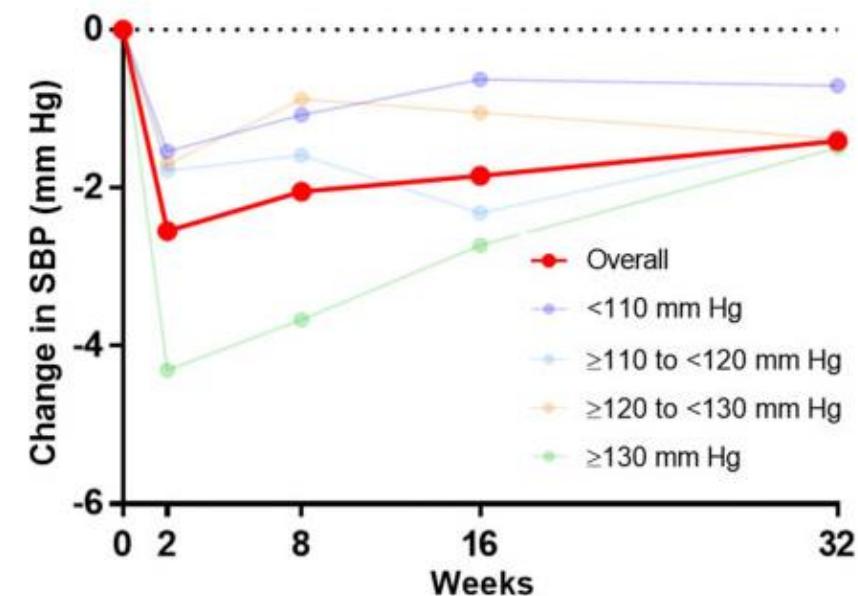


Zannad F. Lancet. 2020;396(10254):819-829.

Bénéfice sur le critère primaire quel que soit le DFG initial

Jhund P. Circulation. 2021;143:298–309.

Effet sur TAS et bénéfice selon TAS



Faible baisse tensionnelle qui dépend de TAS initiale
Bénéfice quelle que soit la TAS initiale

DAPA-HF

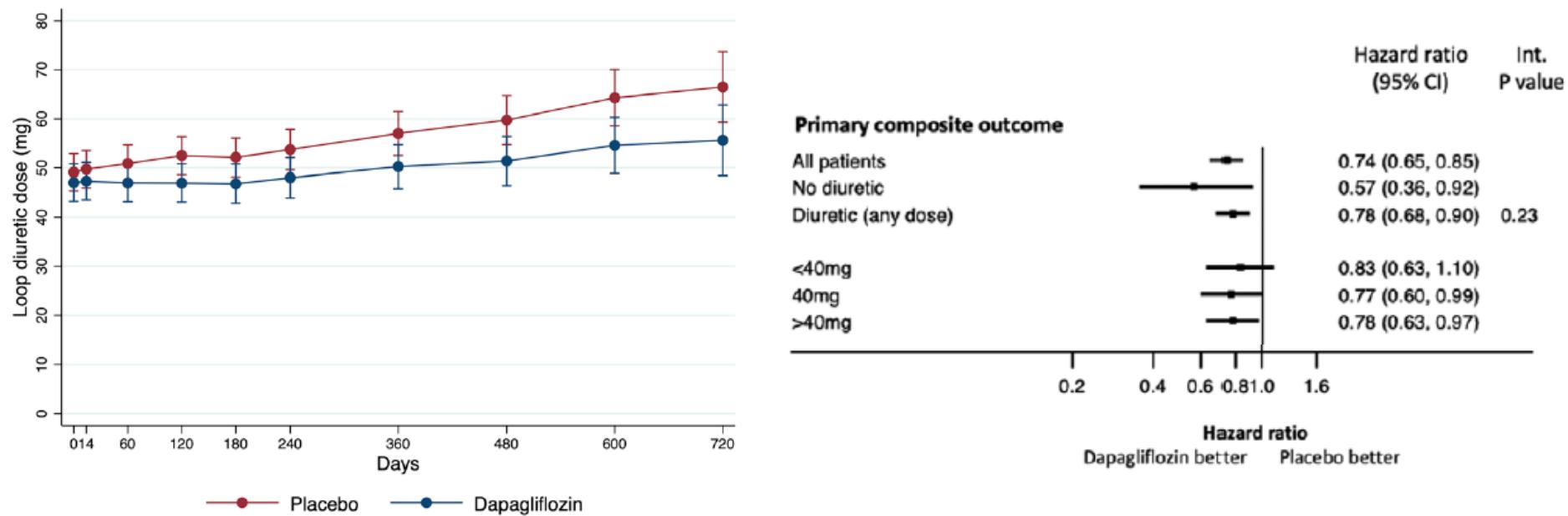
Serenelli M. Eur Heart J. 2020;41:3402-3418.

Très bonne tolérance dans ICFER

	EMPEROR-Reduced		DAPA-HF	
	Empagliflozin (n=1863)	Placebo (n=1867)	Dapagliflozin (n=2373)	Placebo (n=2371)
Serious adverse events	772 (41.4%)	896 (48.1%)	846 (35.7%)	951 (40.2%)
Any renal adverse event	175 (9.4%)	192 (10.3%)	141 (6.0%)	158 (6.7%)
Volume depletion	197 (10.6%)	184 (9.9%)	170 (7.2%)	153 (6.5%)
Ketoacidosis	0	0	3 (0.1%)	0
Severe hypoglycaemic events	6 (0.3%)	7 (0.4%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)
Bone fractures	45 (2.4%)	42 (2.3%)	48 (2.0%)	47 (2.0%)
Lower limb amputation	13 (0.7%)	10 (0.5%)	13 (0.5%)	12 (0.5%)
Fournier's Gangrene	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

Effet synergique et influence de dose de diurétique ?

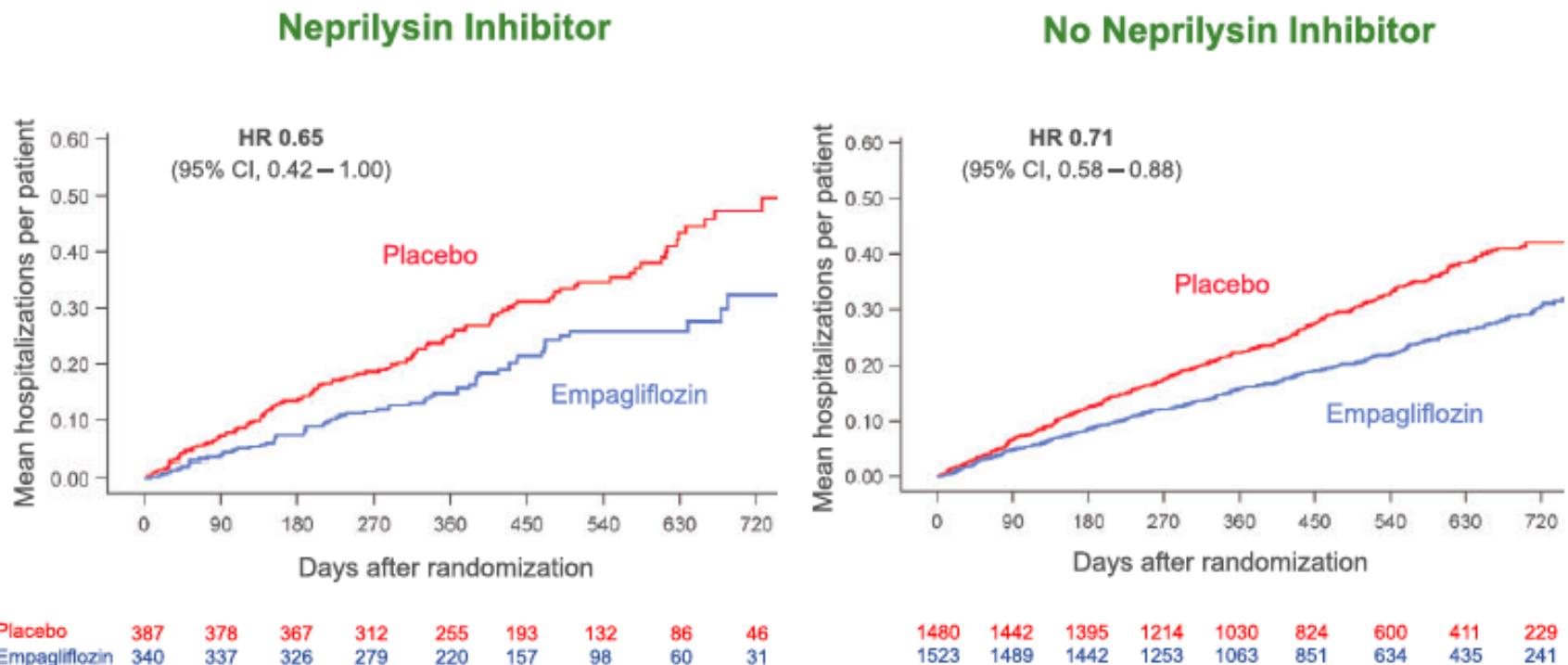
Sur 4616 pts analysables : 16% sans diurétique, 28% dose < 40mg/j, 30% dose 40mg/j et 26% dose > 40mg/j



Dose diurétique n'influence pas efficacité du TTT et dose diurétique varie peu durant étude, sans différence entre les 2 groupes \neq effet synergique

DAPA-HF

Efficacité synergique avec ARNi

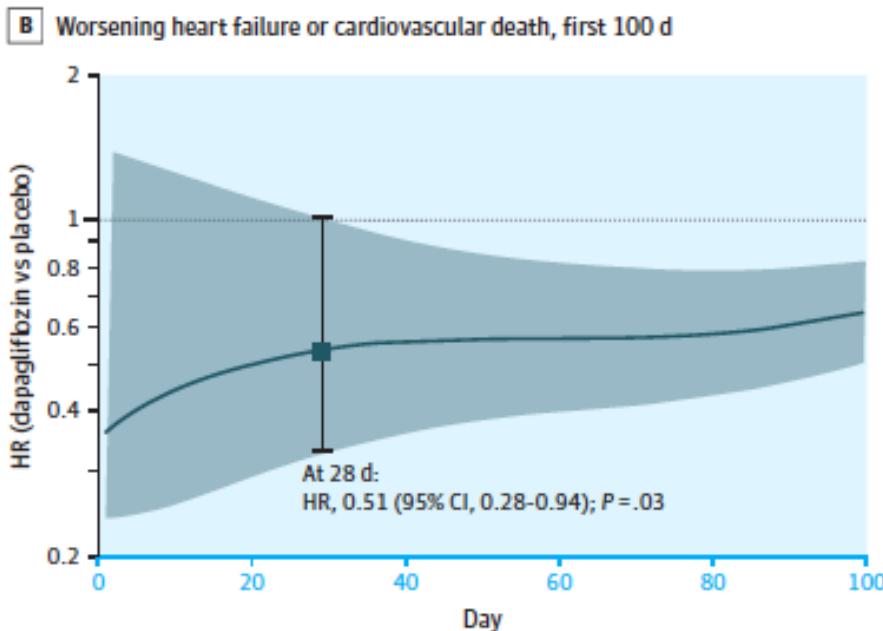


EMPEROR-Reduced

Packer M. Eur Heart J. 2021;42(6):671-680.

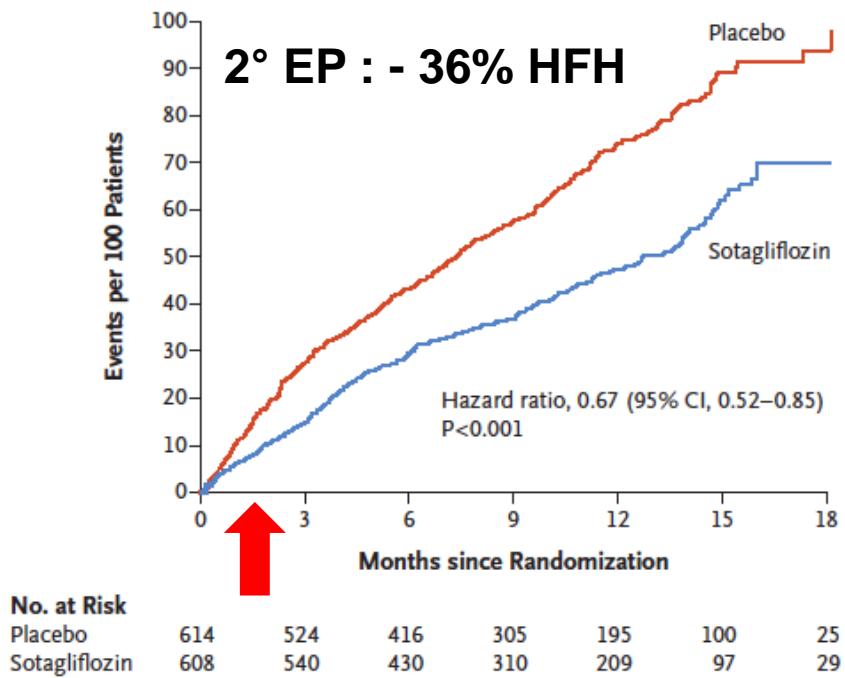
Précocité de l'efficacité sur phase vulnérable, avec/sans DT2

1222 pts **DT2** hospitalisés pour IC; DFG 50
CJP : DC CV et HFH



DAPA-HF

Berg D. JAMA cardiol.2021;6(5):499-507.



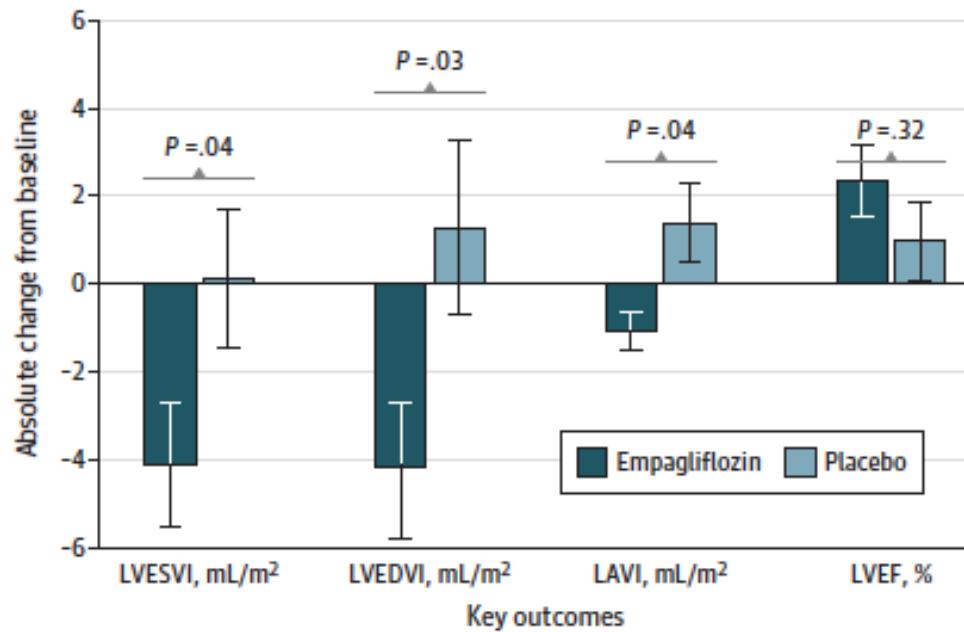
SOLOIST WHF

Bhatt D. N Engl J Med. 2021;384(2):117-128.

Remodelage inverse

190 pts ICFER Empa 10 vs placebo. Analyse remodelage inverse à W12
78% NYHA 2, 13% diabétiques, NT-proBNP 593 pg/mL

Figure. Changes From Baseline to 12 Weeks in Primary Efficacy Measures



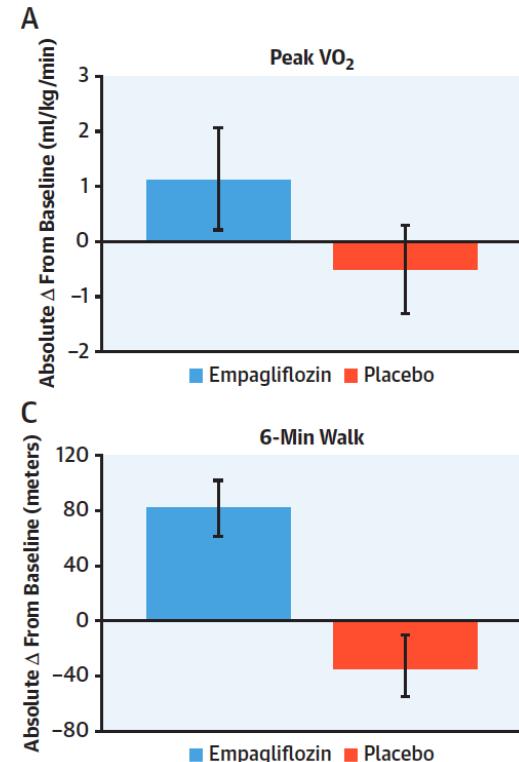
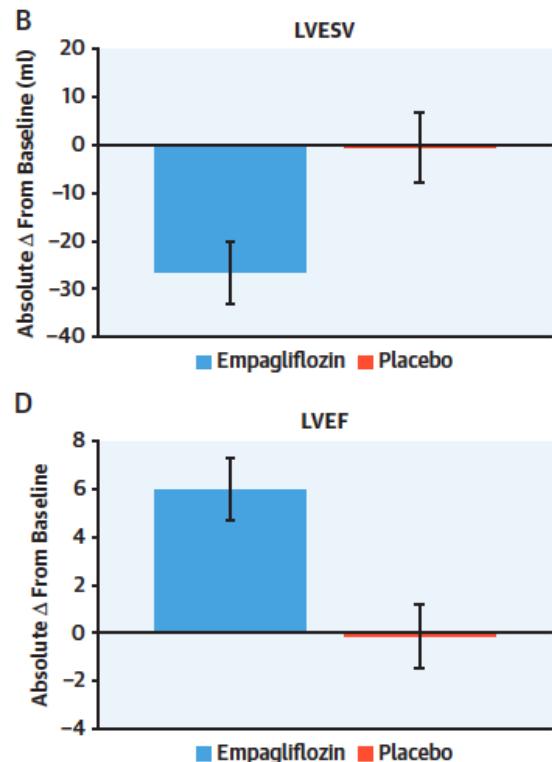
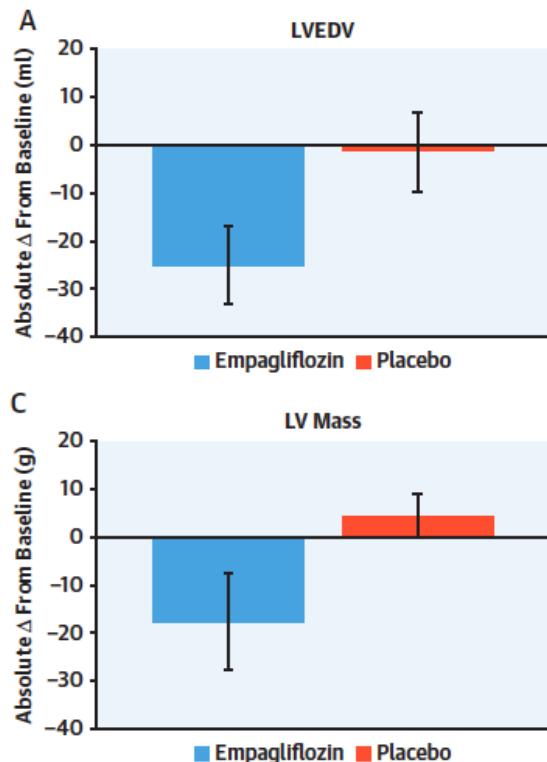
Amélioration précoce mais modeste des volumes VG et OG mais pas de FEVG

Efficacité également chez non DT2

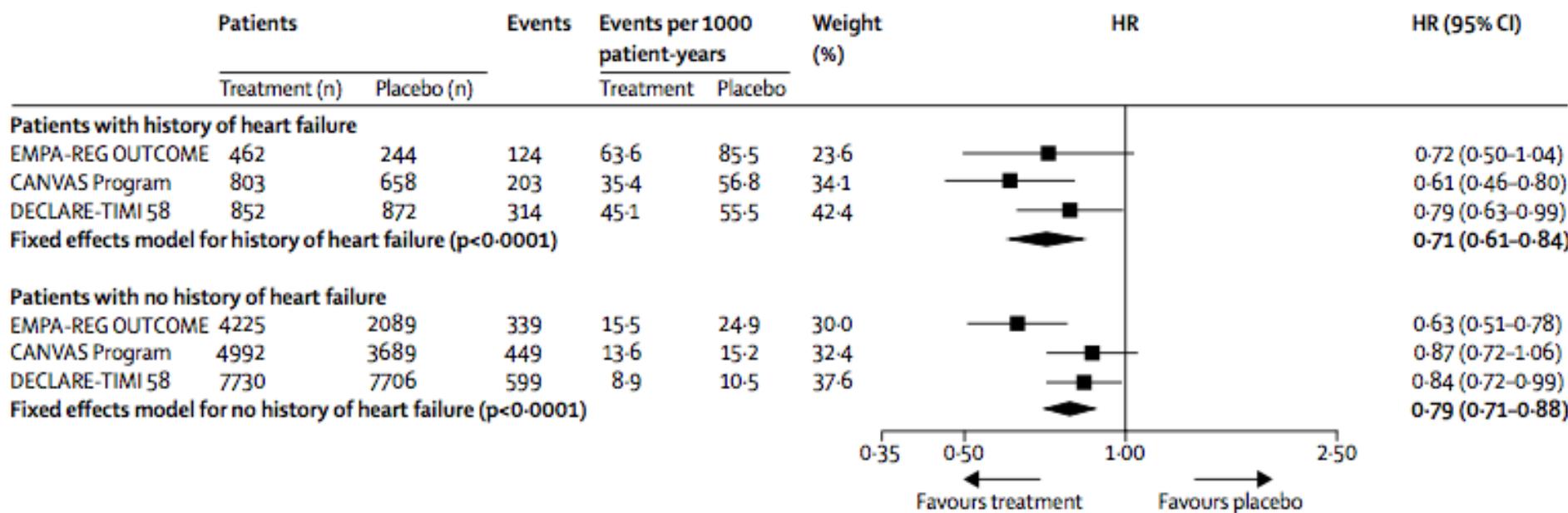
84 pts ICFER **non** diabétiques (HbA1C 5,8%) randomisés Empa 10 vs placebo.

Analyse remodelage inverse en IRM à M6

Peu diurétiques (55%), dose non modifiée, 43% pts ARNi (chgt dose non précisée)



Bénéfice qu'il y ait ou non ATCD d'IC

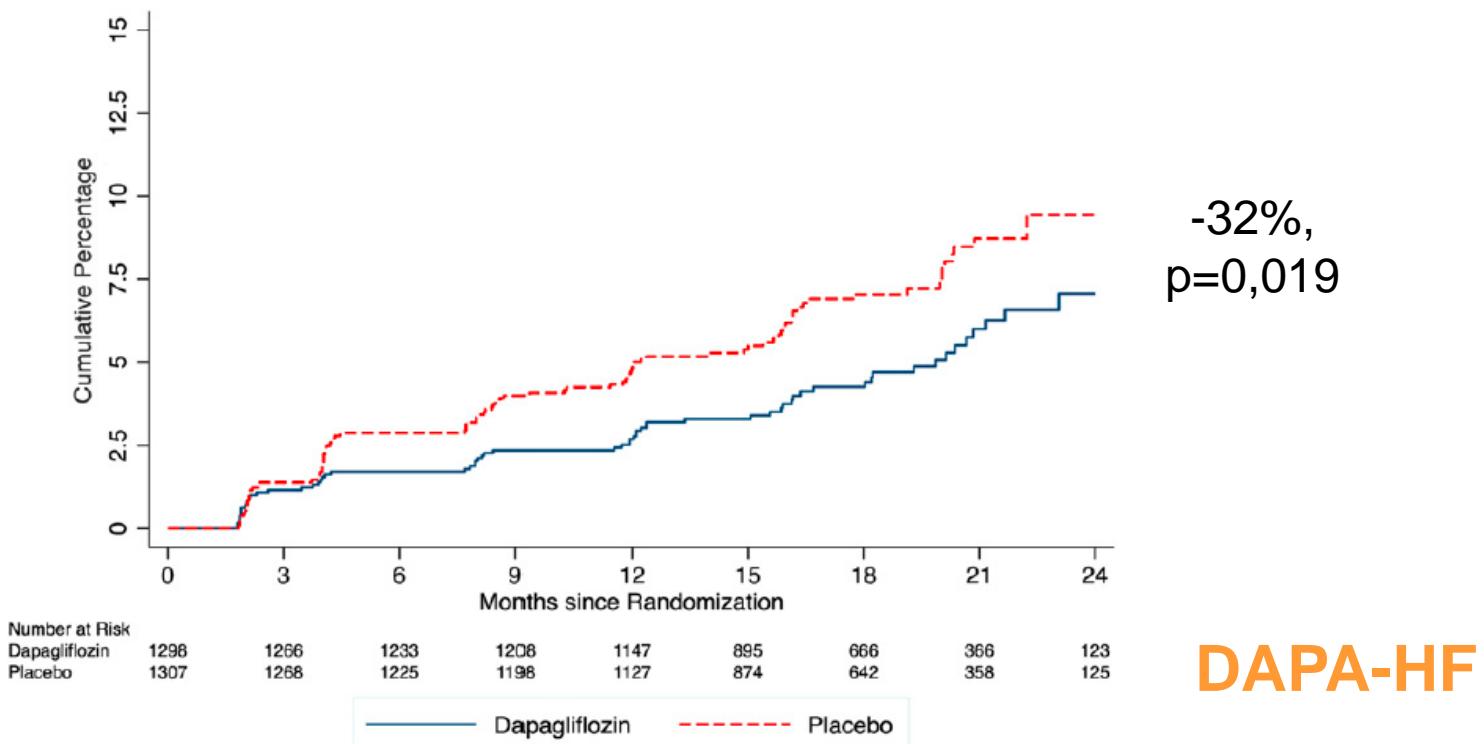


Bénéfice sur IC observé
quel que soit l'ATCD d'IC

= TTT curatif et
préventif de IC

Réduction risque apparition DT2

Analyse des 2605 pts ICFER non diabétiques avec HbA1C < 6,5% à inclusion
Parmi ceux-ci 67% pré-diabète et 33% normoglycémiques

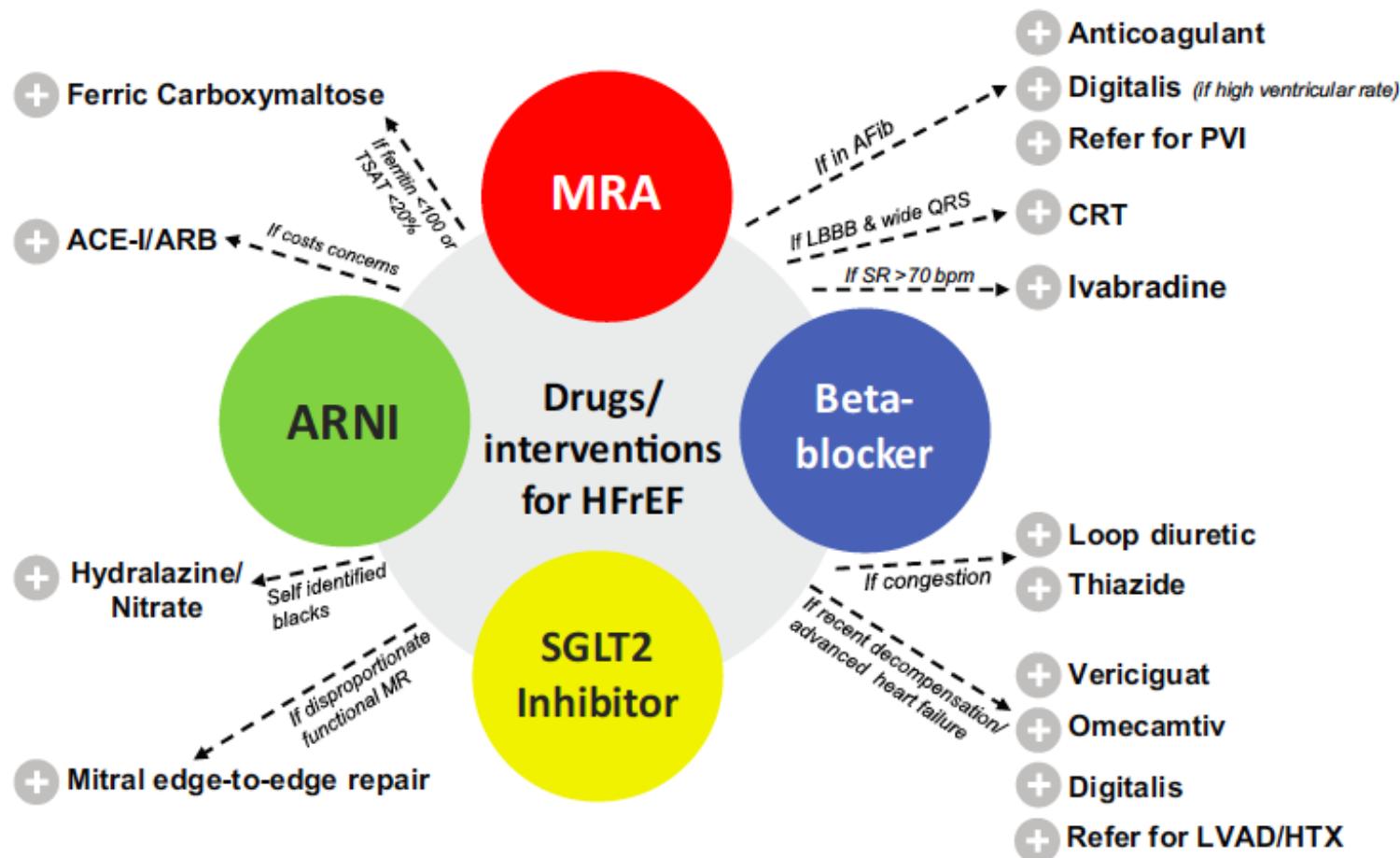


iSGLT2 réduit risque apparition DT2 et IC
et réduit mortalité

Inzucchi S. Diabetes Care 2021;44:586–594

iSGLT2 : place dans l'arsenal TTT ?

Heart failure drug treatment: the fantastic four

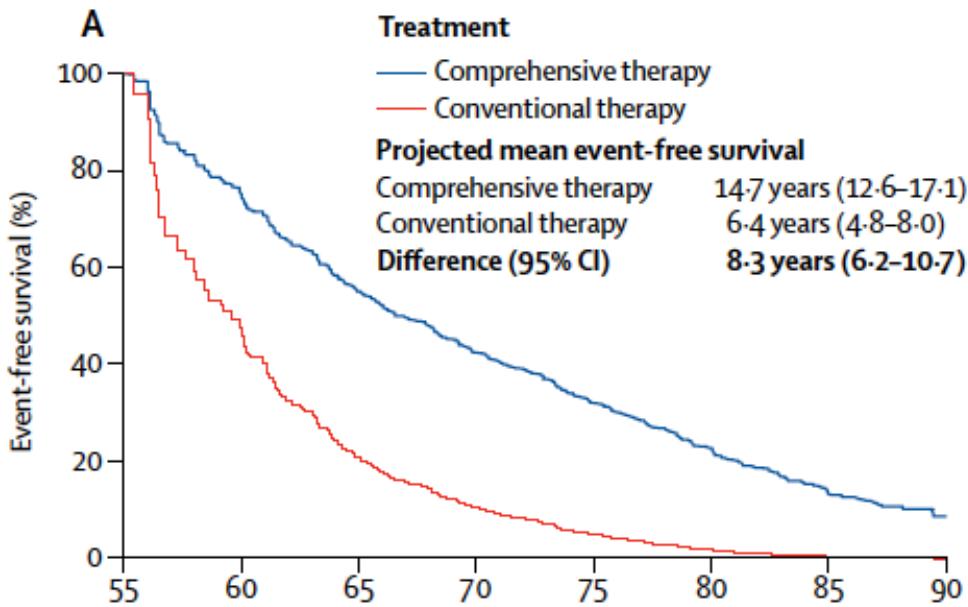


L'introduction doit être précoce dans la PEC de l'IC

Bauersachs J. Eur Heart J. 2021.

Révolution pronostique grâce à la quadrithérapie moderne

Données poolées EMPHASIS-HF, PARADIGM-HF et DAPA-HF comparées
groupe contrôle de EMPHASIS



- Supériorité quadrithérapie BB+ARM+ARNi+iSGLT2 par rapport à IEC+BB
- Réduction de mortalité CV de 50% et HFH de 68%

À 55 ans = gain de 6,3 ans de survie et de
8,3 ans sans DC ou HFH

À 80 ans = gain de 1,4 ans de survie

Vaduganathan M. Lancet 2020;396:121-28.

PEC de l'IC chez diabétique

- Ce que l'on connaît déjà :
 - Diabète et IC : « les liaisons dangereuses »
 - Effet des TTT de l'IC chez sujet diabétique
 - Effet des TTT du diabète et de son équilibre sur l'IC
- Ce qui a changé :
 - Place iSGLT2 dans ICFER stable
 - Place iSGLT2 dans IC décompensée
 - Quadrithérapie avec ou sans diabète
- Ce qui va peut-être changer prochainement :
 - Place iSGLT2 dans ICFEP ?

Intérêt gliflozines dans ICFEP ?

- Plusieurs études spécifiques en attente (2^e semestre 2021) :
 - DELIVER
 - EMPEROR PRESERVED
- Analyse poolée de SOLOIST et de SCORED (Bhatt D. ACC 2021) :
 - Efficacité similaire qqst FE < 40%, 40-50% ou > 50%
 - Efficacité similaire qu'il y ait ou non ATCD IC



21% pts DT2 inclus FE > 50%

SOLOIST-WHF

Conclusion

- Diabète
 - Comorbidité fréquente dans IC (30% ICC - 40% ICA)
 - Comorbidité grave dans IC (risque DC x 1.5 à 2)
- Lien physiopathologique entre DT2 et IC, l'un et l'autre se favorisant
- Efficacité similaire TTT IC (mais \nearrow risque hyperK⁺)
 - Certaines molécules sont à privilégier (Nebivolol, Eplerenone)
- PEC diabète :
 - Metformine recommandée en 1^{ère} intention (selon DFG).
 - Intérêt majeur I-SGLT2 : efficacité similaire qu'il y ait ou non DT2
 - CI Saxagliptine dans IC
 - Effet a priori neutre des aGLP1 sur IC (prévention possible ICFEP ?)
- PEC IC :
 - iSGLT2 fortement recommandés dans ICFER et peut-être dans ICFEP ?