

SPEED DATA 11/3/14 ACCA Nice

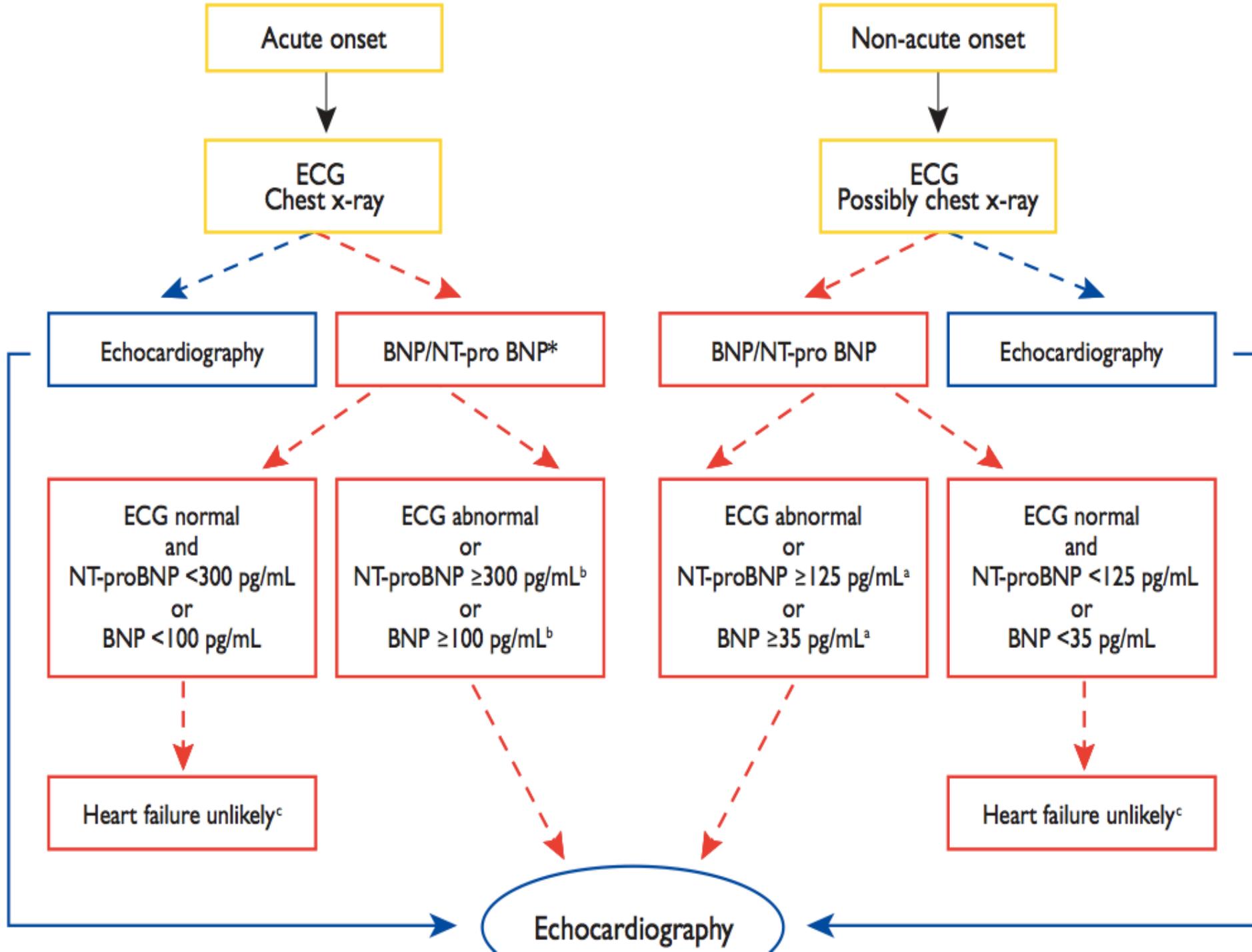
## Insuffisance cardiaque

- Nouveaux marqueurs
- Quelle stratégie thérapeutique médicale , nouvelles drogues ?
- Et ACFA : quels intérêts pour les NACO ?



→ mid-regional atrial (or A-type) natriuretic peptide (MR-proANP),

- ⊙ Troubles du rythme atrial ou ventriculaire
- ⊙ **Embolie pulmonaire**
- ⊙ **BPCO sévère avec pressions droites élevées**
- ⊙ Insuffisance rénale
- ⊙ **Syndrome infectieux**
- ⊙ Autres : >75 years , pathologies rénales



# FAUT il doser BNP

- → à l'entrée à l'Hôpital
  - → à la sortie

## ◎ AHF Study :

- IC stables
- ICA hospitalisés
- Pas d'IC

NTproBNP d'autant plus élevé en aigu

Mais diminue pour se normaliser → meilleur pronostic

Troponine, PIIINP, MMP-2, TIMP-1, TNF, HOMA

→ Autres organes que le cœur atteints

- NTproBNP < 1500
- > 30 % de réduction durant l'hospitalisation
- meilleur pronostic à 6 mois
- < 30 % revoir le patient 7 jours après l'hospitalisation
- Traitement guidé par les bio marqueurs : diminution de la mortalité

## ◎ STOP HF :

- IC haut risque sur 4,3 +/- 1,3 ans
- Stratégie guidée par les mesures du BNP diminue significativement la dilatation ventriculaire gauche, l'incidence de nouvelles poussées d'IC et la survenue d'évts CV majeurs
- → seule clinique : Il faut faire attention à l'évaluation clinique parfois subjective
- → il faudra augmenter les traitements qui améliorent la mortalité et prendre du temps

Nouveaux marqueurs, nouvelles drogues.

## ⊙ **Autres marqueurs :**

- Troponine élevée dans l'ICC (augmentation des décès et des ré hospitalisations)
- Galectine-3 (activation de la fibrose myocardique)
  - Galectine et NTproBNP bas : pronos favorable
  - Un des deux augmentés : intermédiaire
  - Les deux élevés : mauvais pronostic

## ◎ Autres marqueurs :

- Méta analyse Great : Récepteur SST2 (somatostatin receptor subtype 2) a pour ligand une interleukine IL-33
  - Propriétés anti hypertrophique, antifibrotique, et anti apoptotique en particulier au niveau des cardiomyocytes
  - Reclassification en fonction des résultats troponine et NTprobnP

## □ BNP

- IA pour diagnostic et pronostic dans l'IC
- Variation des taux

## □ TROPONINE Hs

sST2

# Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies

**Stuart J. Pocock<sup>1\*</sup>, Cono A. Ariti<sup>1</sup>, John J.V. McMurray<sup>2</sup>, Aldo Maggioni<sup>3</sup>, Lars Køber<sup>4</sup>,  
Iain B. Squire<sup>5</sup>, Karl Swedberg<sup>6</sup>, Joanna Dobson<sup>1</sup>, Katrina K. Poppe<sup>7</sup>,  
Gillian A. Whalley<sup>7</sup>, and Rob N. Doughty<sup>7</sup>, on behalf of the Meta-Analysis Global Group  
in Chronic Heart Failure (MAGGIC)**

<sup>1</sup>Department of Medical Statistics, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel Street, London WC1E 7HT, UK; <sup>2</sup>Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK; <sup>3</sup>ANMCO Research Centre, Florence, Italy; <sup>4</sup>Rigshospitalet—Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; <sup>5</sup>Department of Cardiovascular Sciences, The University of Leicester, Leicester, UK; <sup>6</sup>Sahlgrenska University, Hospital/Östra, Göteborg, Sweden; and <sup>7</sup>Department of Medicine, University of Auckland, Auckland, New Zealand

*Received 22 May 2012; revised 3 August 2012; accepted 13 September 2012*

# MAGGIC score

[www.heartfailurerisk.org](http://www.heartfailurerisk.org)

○ Age	68
○ Genre	H
○ Diabète	N
○ BPCO	O
○ IC diagnosis last 18 month	O
○ Tabac	O
○ NYHA	II
○ BB	O
○ IEC/ARA II	O
○ BMI	28
○ TA	120
○ Créat	240
○ FE	35%

- ⦿
- ⦿ **Risque de décès 1an : 12.2%**
- ⦿ **3 ans : 29.2%**

# MAGGIC score

[www.heartfailurerisk.org](http://www.heartfailurerisk.org)

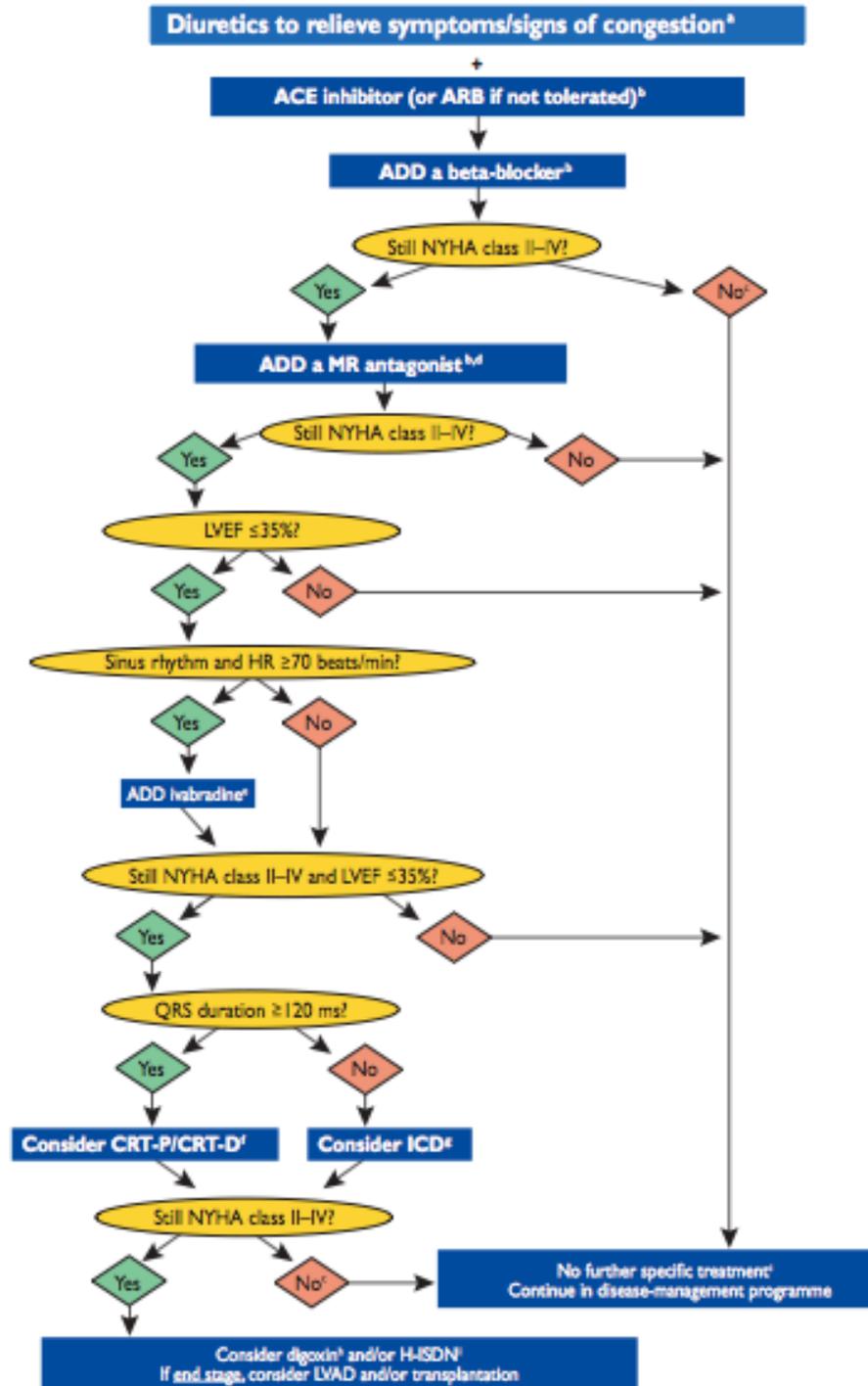
○ Age	75
○ Genre	F
○ Diabète	O
○ BPCO	N
○ IC diagnosis last 18 month	O
○ Tabac	O
○ NYHA	II
○ BB	O
○ IEC/ARA II	O
○ BMI	31
○ TA	145
○ Créat	150
○ FE	35%

- ⦿ **Risque décès 1 an :12.2%**
- ⦿ **3 ans : 29.2%**

Thiazidiques

EPO ??

Serelaxine



ultrafiltration

## Traitement de l'insuffisance cardiaque

- ⊙ Diurétique de l'anse
- ⊙ Thiazidique
- ⊙ Anémie
- ⊙ intra veineux : Dopamine faible doses IV, Néséritide , Serlaxine
- ⊙ Insuffisance cardiaque FE préservée ?
- ⊙ Sortie : initiation tôt (OPTIMIZE HF et IMPACT HT carvédilol)
- ⊙ DIGoxine : Réduction le risque de ré hospitalisations mais pas la mortalité totale

# RELAX AHF

## ◎ effets favorables à court et long terme de la sérélaixine dans l'IC aigue décompensée

- ◎ Ouverte
- ◎ IH légère modérée ou sévère
- ◎ Perfusion 24h 30 microg/kg/j
- ◎ → aucune incidence de l'IH sur le profil pharmacocinétique et la sécurité du médicament

## ◎ Sérélaixine : hormone pd la grossesse

- aug le DC de 20%,
- la compliance artérielle de 30%,
- la cléarance de la créat de 40%-65%
- DFG 50-85%
- → diminue les RAS de 30% → propriétés anti ischémiques, anti-inflammatoires et antifibrotiques

# RELAXAHF

- Phase III
- Double aveugle, randomisé contre placebo
- ICA avec furo IV, PAS > 125, clairance créat 30-75 ml/min/1,73m<sup>2</sup>
- Perf 48h
- **Résultat : amélioration de la dyspnée échelle visuelle, moins grand nombre de DC toutes causes 6 mois**
- Bio marqueurs : trop T ultra, rénale (créat , cystatine C), hépatique (tansa), et ceux reflétant l'aggravation de l'IC associés à la mortalité à 180 J

# ANEMIE

Sa correction , apport de Fer :  
Amélioration de la capacité fonctionnelle  
Réduction de l'hospitalisation si IC + anémie  
Mais études de grandes tailles nécessaires

EPO

# Cause de l'anémie dans l'IC

- ⊙ Déficience ou résistance à l'érythropoïétine
- ⊙ Insuffisance rénale
- ⊙ Inflammation
- ⊙ Bloqueurs du système rénine angiotensine

## RED-HF

- Darbepoetine alpha vs Placebo
  - 2278 pts IC systolique, anémie légère à moyenne (HB entre 9 et 12 g/dl)
  - Randomisation , placebo vs 2 inj par semaines sc D. Hb cible 13 puis une inj mensuelle (sans dépasser 14,5)
  - DC toute cause ou hospi pour aggravation de l'IC
- 28 mois aucune différence entre les deux groupes

# SPIRONOLACTONE

ICFVGP

IEC : périndopril

ARA 2 : candesartan, Irbesartan

Bbloquant : nébivolol

## TOP-CAT

- Spirinolactone (15mg – 45 mg) vs Placébo dans l'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée FE > 45 %
- Critère sur 3,4 ans incidence de survenue d'un des évts : mortalité CV, AR récupéré, Hospi pour IC (18% vs 20,4%) p = 0,138

## TOP-CAT

- ⦿ Pas de modification du critère primaire
- ⦿ Baisse des hospitalisations répétées
- ⦿ Surveillance de la créatininémie et K<sup>+</sup>

→ raison de croire au BNP

D'autant que BPCO et affections CV : stress oxydatif, inflammation, dysfonction endothéliale

# STIMULATION CARDIAQUE

BAV complet

DYSFONCTION VG < 50 %

## BLOCK-HF

### Stimulation cardiaque droite ou Bi ventriculaire

- 918 pts ( 691 randomisés) indication d'un PM pour BAV III avec IC NYHA I-III et FE < 50% (def si nécessaire)
- Délai jusqu'à la survenue d'un décès toute cause, CS urgente pour ICA avec trt IV ou augm de plus de 15% du VTDVG

## BLOCK-HF

- ◎ **Resynchronisation** > stimulation VD
- ◎ Complications dues à l'électrode VG chez 6,4% des patients



# European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

**Hein Heidbuchel<sup>1\*</sup>, Peter Verhamme<sup>1</sup>, Marco Alings<sup>2</sup>, Matthias Antz<sup>3</sup>,  
Werner Hacke<sup>4</sup>, Jonas Oldgren<sup>5</sup>, Peter Sinnaeve<sup>1</sup>, A. John Camm<sup>6</sup>,  
and Paulus Kirchhof<sup>7,8</sup>**

**Table 5** Effect on NOAC plasma levels ('area under the curve, AUC') from drug–drug interactions and clinical factors, and recommendations towards NOAC dosing

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban <sup>a</sup>	Rivaroxaban
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18% <sup>29</sup>	No data yet	No effect <sup>30</sup>	No effect <sup>27,31</sup>
Digoxin	P-gp competition	No effect <sup>32</sup>	No data yet	No effect <sup>30</sup>	No effect <sup>27,33</sup>
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12–180% <sup>24</sup> (reduce dose and take simultaneously)	No data yet	+53% (SR) <sup>30</sup> (reduce dose by 50%) <sup>a</sup>	Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect <sup>24</sup>	+40% <sup>SmPC</sup>	No data yet	Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Quinidine	P-gp competition	+50%	No data yet	+80% <sup>30</sup> (reduce dose by 50%) <sup>b</sup>	+50%
Amiodarone	P-gp competition	+12–60% <sup>24</sup>	No data yet	No effect <sup>30</sup>	Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Dronedarone	P-gp and CYP3A4 inhibitor	+70–100% (US: 2 × 75 mg)	No data yet	+85% (reduce dose by 50%) <sup>a</sup>	No data yet
Ketoconazole; itraconazole; voriconazole; posaconazole	P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140–150% (US: 2 × 75 mg)	+100% <sup>SmPC</sup>	No data yet	Up to +160% <sup>27</sup>
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered) <sup>27</sup>
Cyclosporin; tacrolimus	P-gp competition	No data yet	No data yet	No data yet	+50%
Clarithromycin; erythromycin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15–20%	No data yet	No data yet	+30–54% <sup>26,27</sup>
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase <sup>SmPC</sup>	No data yet	Up to +153% <sup>27</sup>
Rifampicin; St John's wort; carbamazepine; phenytoin;	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inhibition	–66% <sup>34</sup>	–54% <sup>SmPC</sup>	–35%	Up to –50%

CHADS2vasc2

# NACO et Insuffisance cardiaque

## Caractéristiques des études

	Rely	Rocket AF	Aristotle	Engage AF
N	18113	14264	18201	21105
Age	72	73	70	72
ATCD AVC%	20	55	19	28
HTA%	79	91	87	94
IC%	32	62	36	57
Diabète	23	39	25	36
CHADS2	2,1	3,5	2,1	2,8

→ NACO – FA – I-cardiaque

- ⊙ Insuffisance cardiaque : 1,9 milliards d'euros en 2011
- ⊙ Age moyen de la première hospitalisation en 2011 : 78 ans
- ⊙ Arythmie est associée dans 15% des cas ( HTA, cardiop ischémique et diabète : comorbidités)
- ⊙ NACO ou AVK (une fois l'indication posée)

→ NACO – FA – I-cardiaque

- ⊙ Âge : parfois modifier les doses dabigatran 110 x 2 - Apixaban 3 autres facteurs - Xarelto 15mg – Endoxaban
- ⊙ Insuffisance rénale / diurétique
- ⊙ Interaction éventuelle verapamil cordarone quinidine Inhibiteurs puissant de la glycoprotéine P
- ⊙ Sous étude Aristotle

→ NACO – FA – I-cardiaque

## → Sous étude Aristotle :

- ⊙ Efficacité et sureté de l'apixaban pour la FA en IC ou FE Altérée ou les deux
  - Intéressant :
    - Confirme plus d'ICFEP chez la femme et l'HTA
    - Plus d'ICFEA si ATCD d'IDM
    - Pas de différence pour le diabète

➔ NACO – FA – I-cardiaque

- ⦿ Plus d'événements chez les patients avec dysfonction VG ou ICFEP par rapport aux autres indemnes ( pire si FE altérée )
- ⦿ Apixaban - moins d'accidents hémorragiques et moins de décès donc meilleur devenir par rapport aux patients sous warfarine

## ⊙ AVC ou ES

- **tous** : Non inf :dabi faible dose, Riva, endoxaban
- Sup : dabi forte dose, apixaban

## ⊙ Risque hémorragique intracérébral :

- Plus faible avec les Naco

## ⊙ Hémorragies fatales :

- Moins fréquentes sauf avec le dabi forte dose

## ⊙ Hémorragie majeure

- Pour tous sauf dabi forte dose et rivaroxaban

## ⊙ Mortalité toute cause :

- Significatif pour Apixaban, endoxaban faible dose
- Limite dabi forte dose et endo forte dose

- → coronarien : dabigatran à éviter



## CARMAT

- ⦿ Insuffisance cardiaque terminale et contre indication à la transplantation