

Insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée

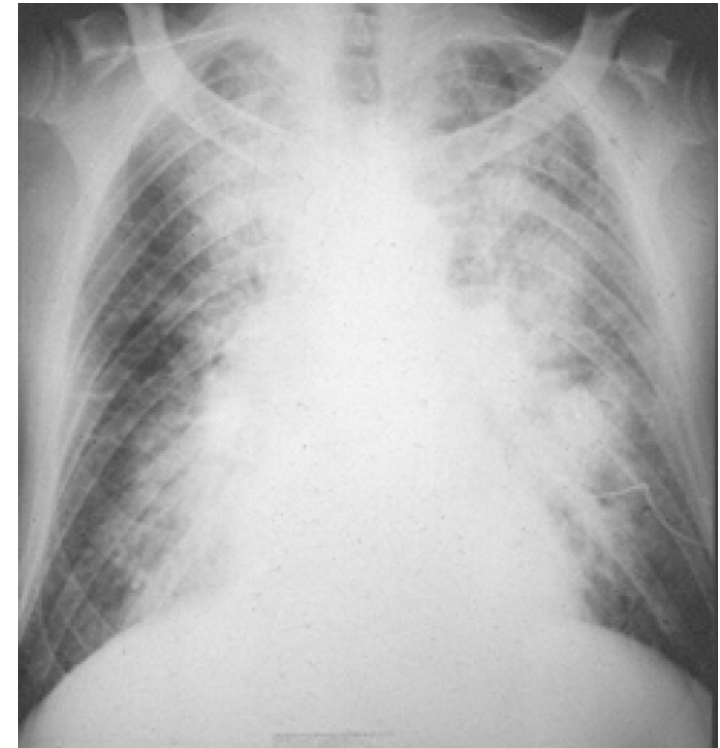
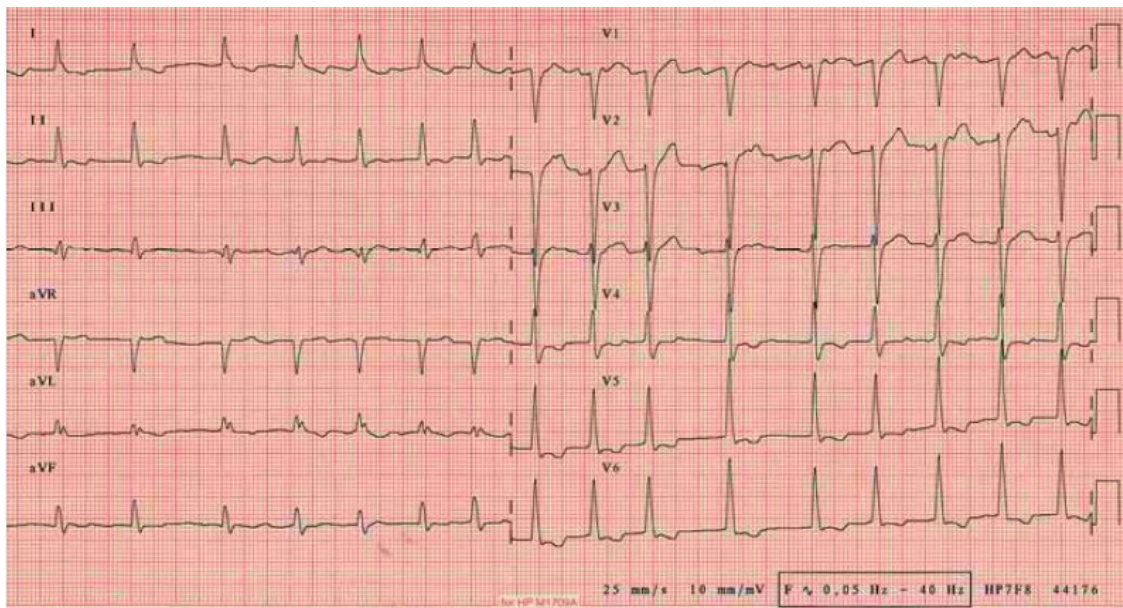
Réelle entité spécifique?

Cas clinique

Madame S... âgée de 81 ans, suivie de longue date pour une hypertension artérielle jusqu' à présent bien équilibrée par 1 cp par jour d' amlodipine à 10 mg, est admise aux urgences à 3h du matin car elle présente depuis deux heures un essoufflement qu' elle juge intense. La patiente est angoissée, polypnéique, ne supportant pas le décubitus, discrètement cyanosée et couverte de sueurs.

L' examen retrouve :

- au niveau cardiaque, une tachy-arythmie aux environs de 130/mn,
- au niveau pulmonaire, des crépitations bilatérales des deux champs,
- la jugulaire est turgescente et il existe une hépatomégalie à 3 doigts sensible, sans œdème des membres inférieurs,
- la tension artérielle est à 21/10 aux deux bras.
- le reste de l' examen clinique demeure normal.

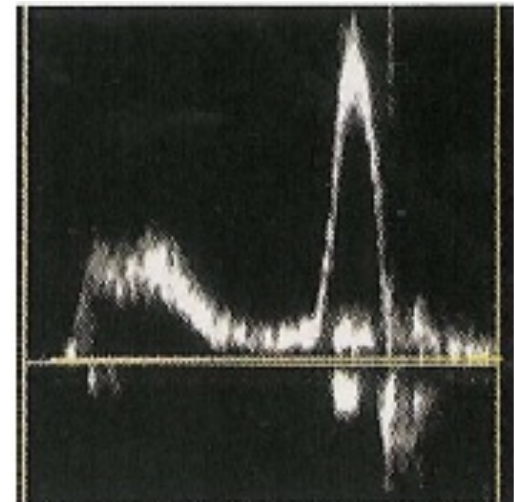
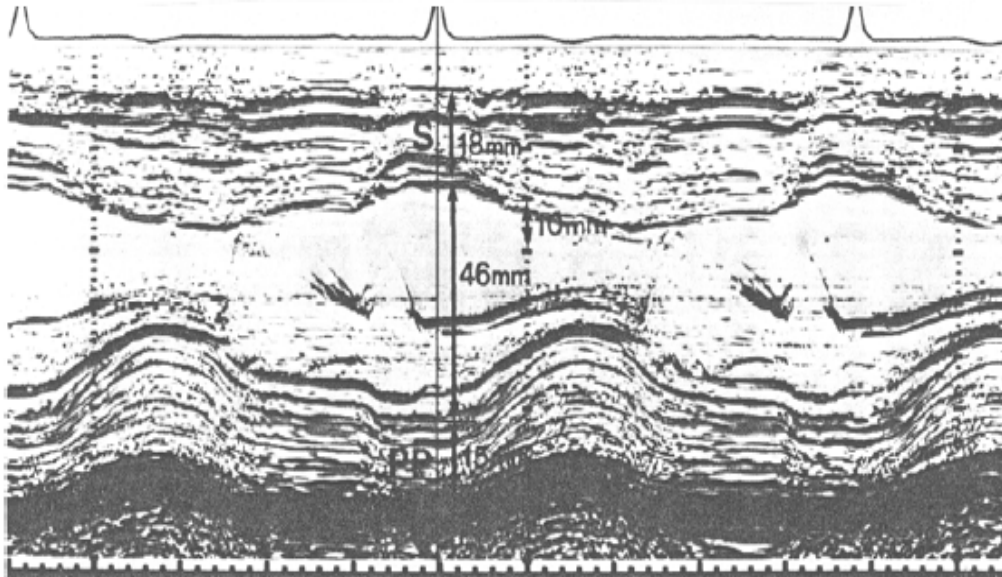
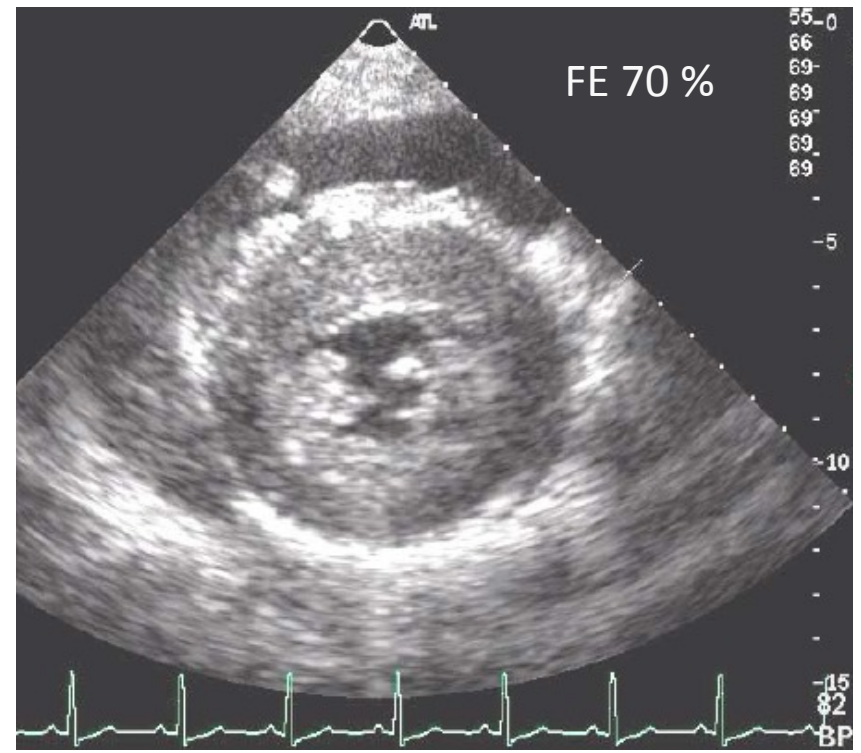
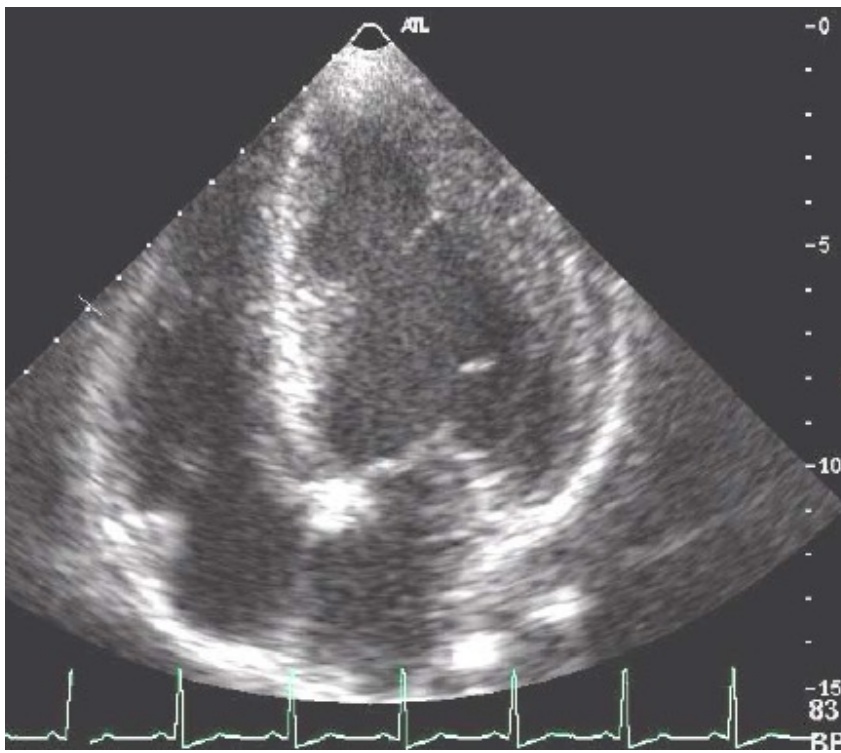


Le diagnostic est œdème aigu du poumon sur poussée hypertensive à l'occasion d'un passage en fibrillation atriale.

Le traitement comporte :

- Oxygénothérapie : 6 à 8 litres puis Ventilation assistée Non Invasive (VNI)
- Dinitrate disodorbine : bolus de 3 mg IVD à répéter toutes les 5 min si nécessaire ou perfusion à la seringue électrique en débutant à 1 ou 2 mg/heure
- Furosémide 40 mg
- Nicardipine IV : bolus de 1.5 à 10 mg en 5 à 10 mn puis perfusion de 5 à 10 mg/heure
et/ou urapidil : EUPRESSYL : bolus de 25 mg puis perfusion de 10 à 30 mg/h
- Héparinothérapie
- Amiodarone car FA récente (prélèvement pour TSH) ?

La patiente qui s'est améliorée en quelques heures, avec disparition progressive de la dyspnée, normalisation des chiffres tensionnels à 14/6 et retour en rythme sinusal, est transférée dans le Service de Cardiologie où une échocardiographie est réalisée à distance de l'épisode aigu



Le diagnostic retenu est ICFEP sur cardiopathie hypertensive

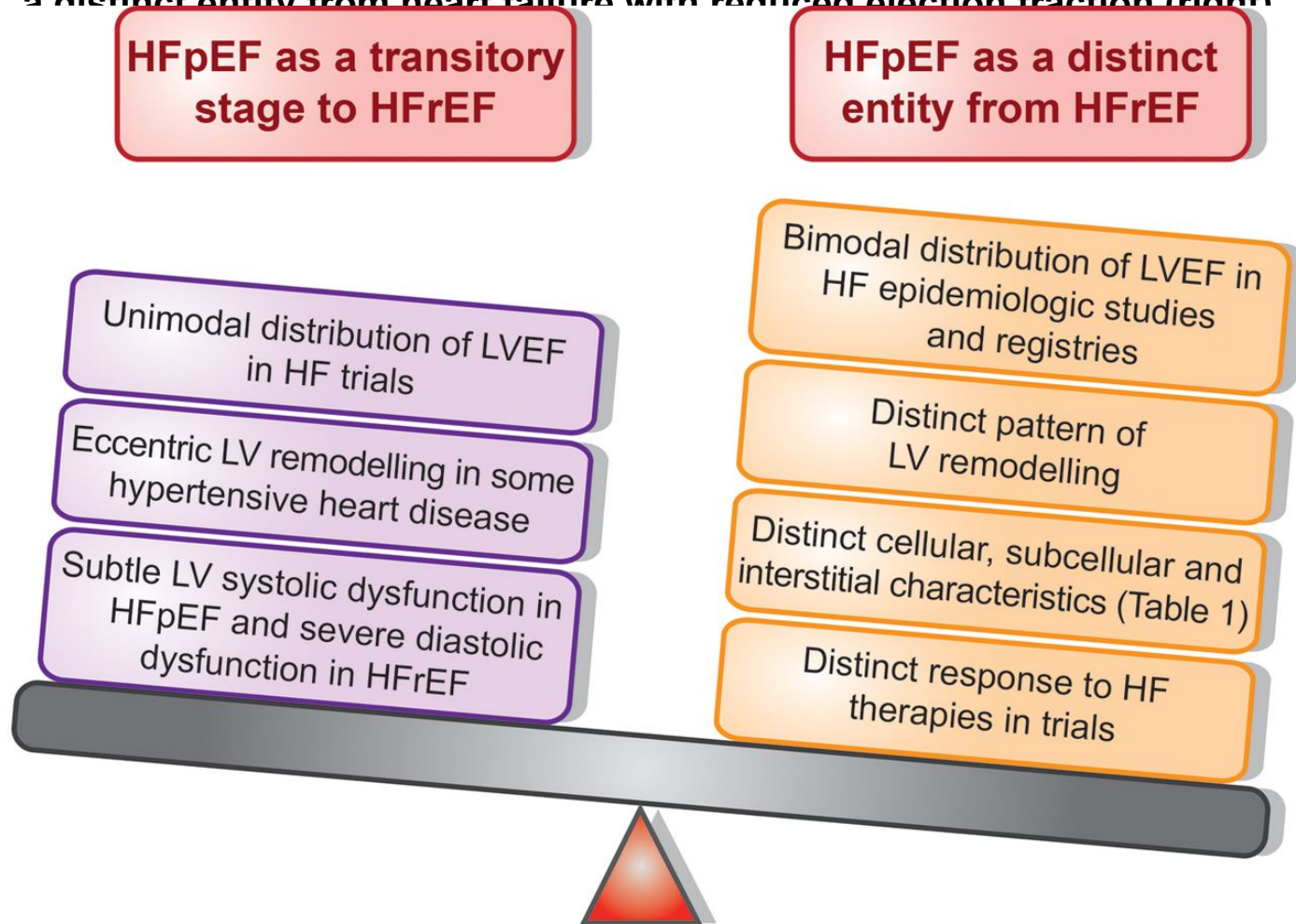
Est-ce que l'ICFEP existe?

- Les recommandations ESC la reconnaissent comme un syndrome important:
 - ICFEP représente environ la moitié de IC
 - Les changements hémodynamiques de l'IC sont présents dans l'ICFEP:
 - élévation des pressions de remplissage du VG
 - Vasorelaxation anormale dans la circulation systémique et pulmonaire
 - Activation neuro-hormonale caractéristique de l'IC présent dans l'ICFEP (SRAA, système sympathique)

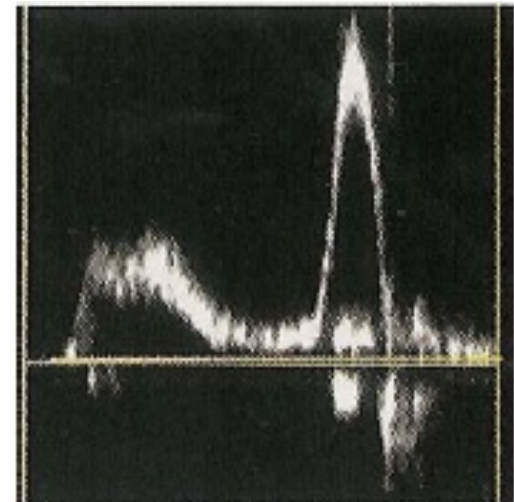
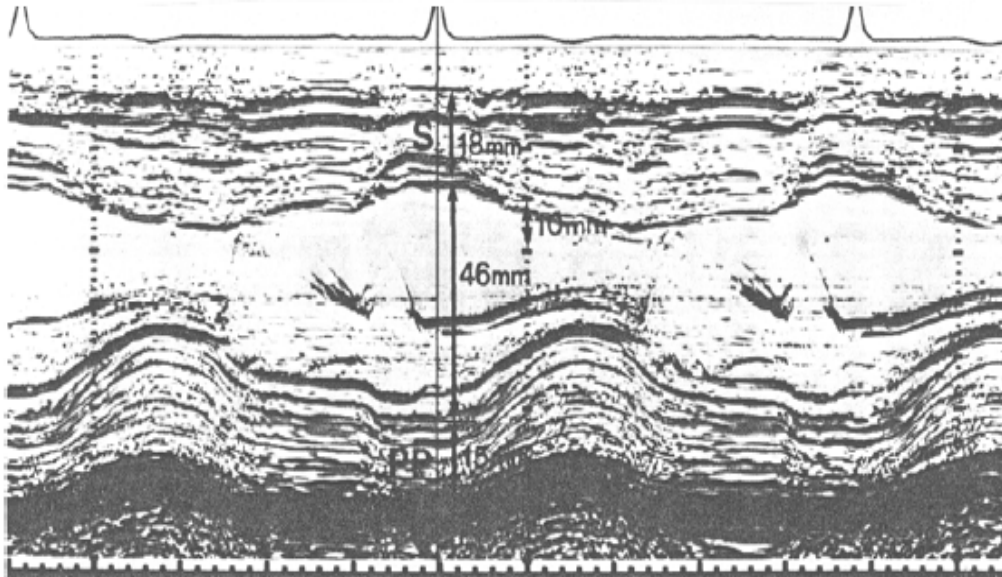
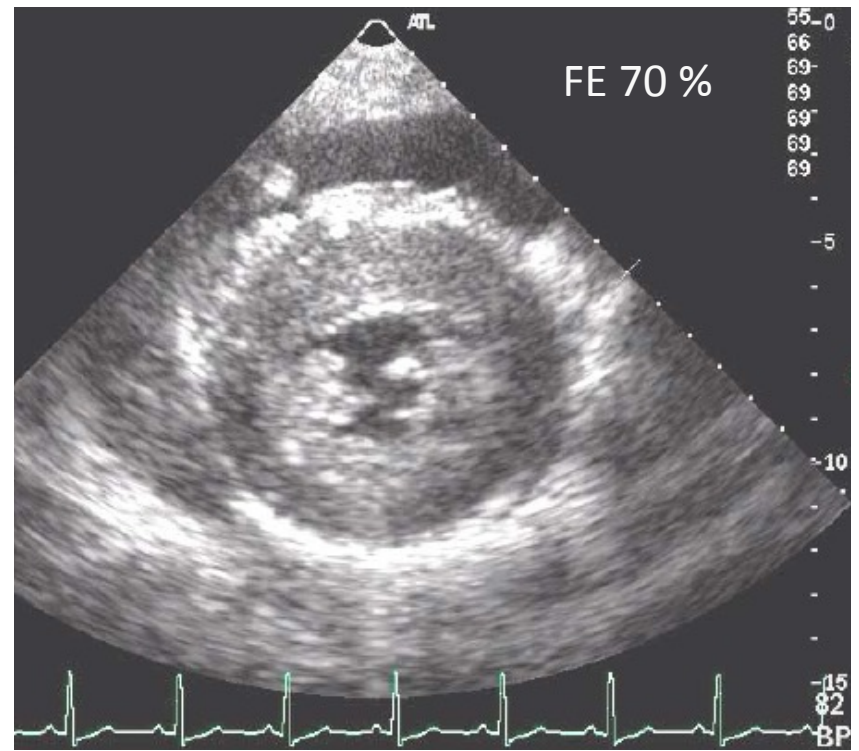
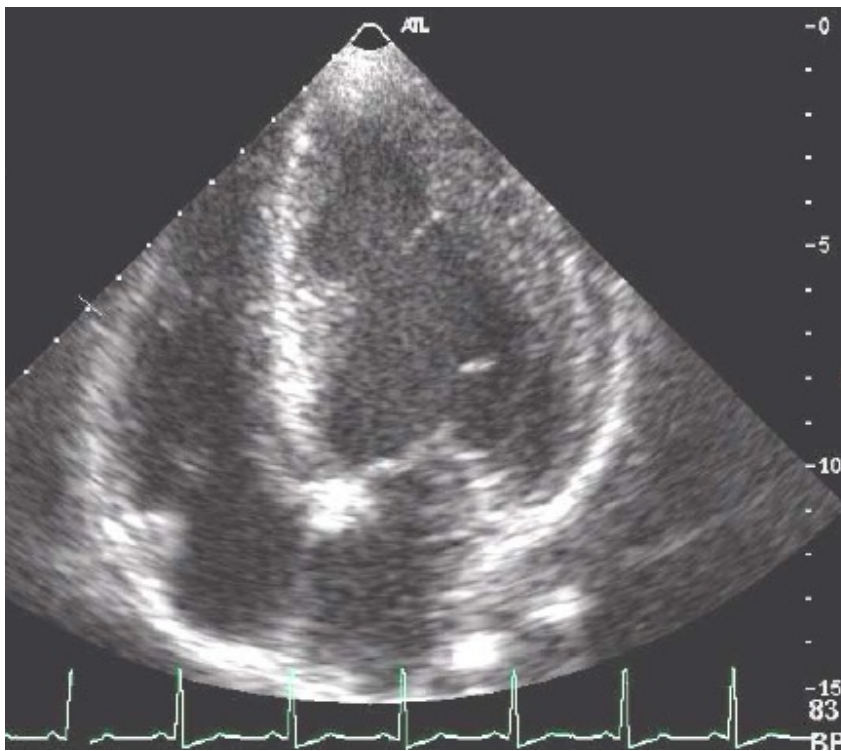
Etape transitoire dans l'évolution de l'IC ou phénotype distinct ?

- Dilemme non résolu
- Même processus pathologique
 - Atteinte partielle de la fonction systolique dans l'ICFEP et atteinte diastolique dans les ICFEA
 - Evolution vers un remodelage du VG avec atteinte progressive de la fonction systolique dans l'HTA
 - Distribution uni modal de la FEVG dans les études
- Pathologie distincte
 - Distribution bimodal dans les registres
 - 2 remodelages différents: HVG excentrique pour l'ICFEA et HVG concentrique pour l'ICFEP
 - Atteintes cellulaires différentes
 - Evolution vers l'IVG systolique rare dans l'HTA
 - Réponse différente aux traitements

Arguments for heart failure with preserved ejection fraction as a transitory stage to heart failure with reduced ejection fraction (left) vs. heart failure with preserved ejection fraction as a distinct entity from heart failure with reduced ejection fraction (right)

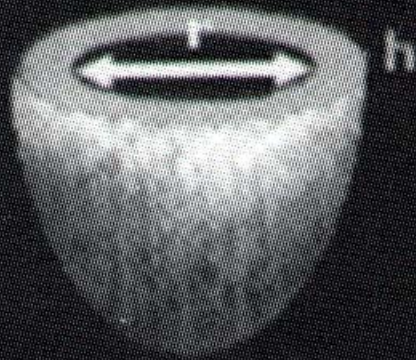


Komajda M , and Lam C S Eur Heart J 2014;35:1022-1032

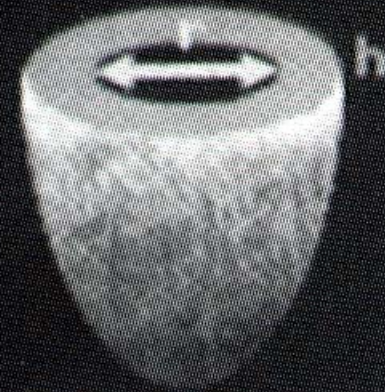


Le diagnostic retenu est ICPEP sur cardiopathie hypertensive

La MVG est normale (MVG/SC ou MVG/T^{2.7})



(SIV+PP)/DVG < 0,45
VG normal



(SIV+PP)/DVG ≥ 0,45
Remodelage concentrique

Il existe une HVG



(SIV+PP)/DVG < 0,45
Hypertrophie excentrique

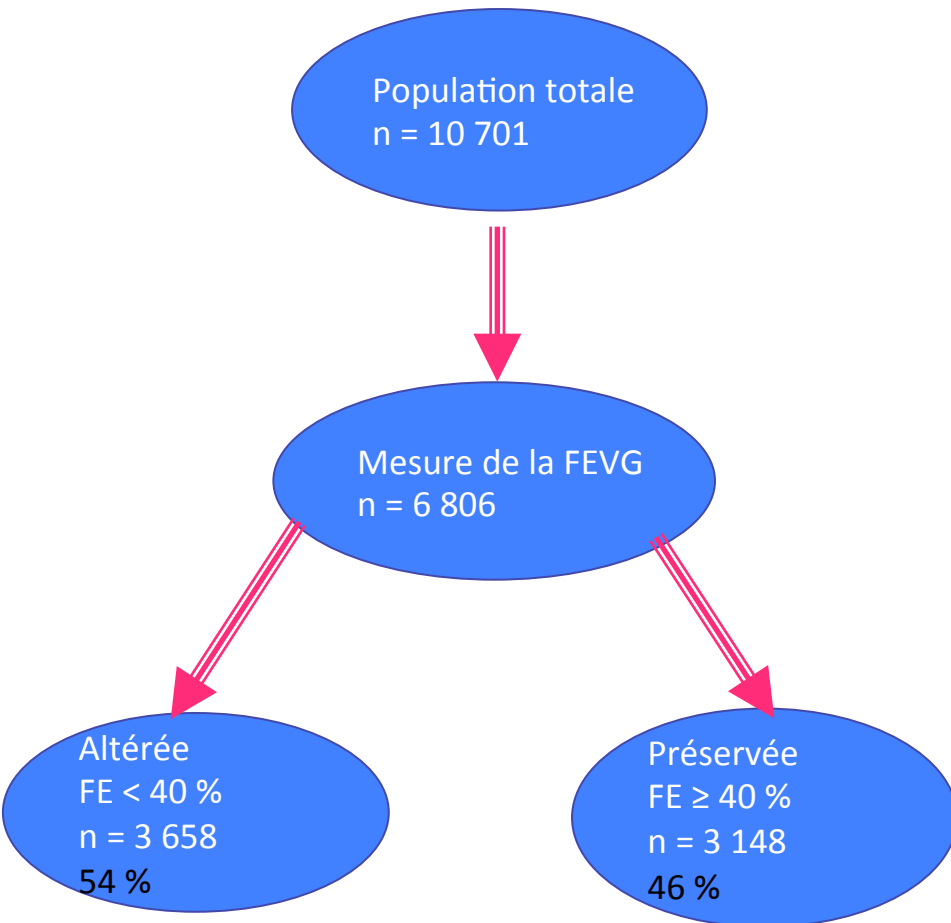


(SIV+PP)/DVG ≥ 0,45
Hypertrophie concentrique

Comment faire le diagnostic de
l'ICFEP?

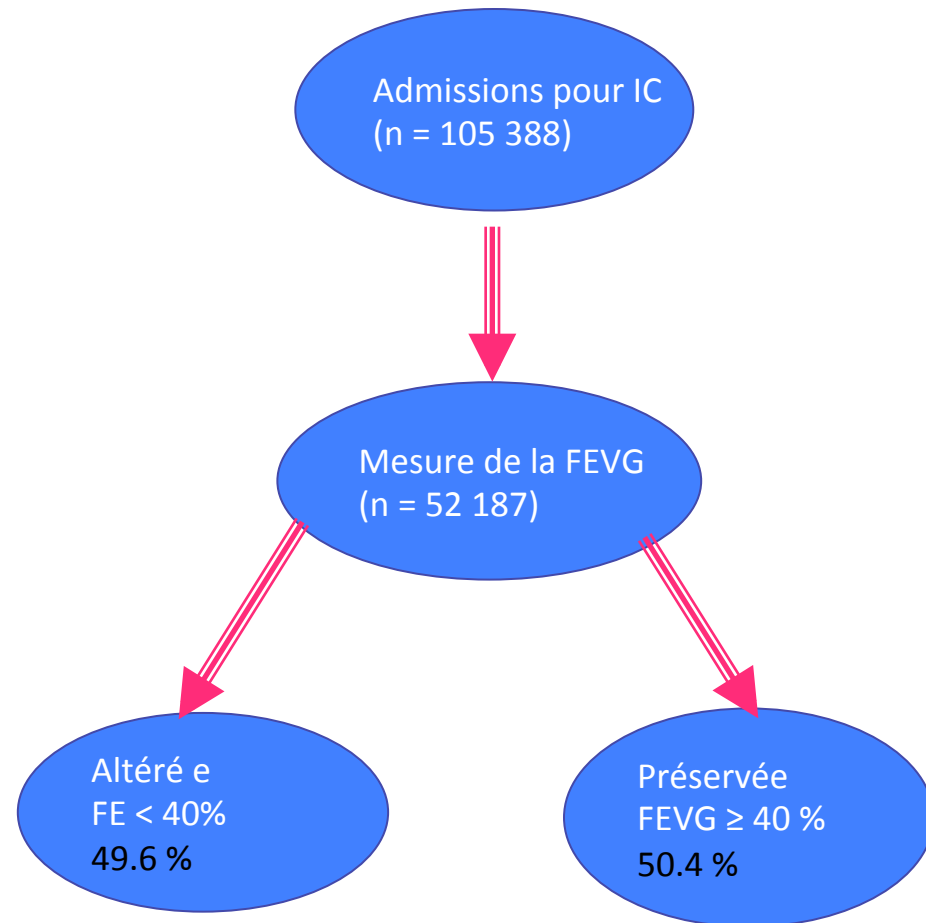
Prévalence de l'ICFEP

EuroHeart Failure Survey



ADHERE

Acute Decompensated Heart Failure National Registry



Diagnostic de l'insuffisance cardiaque diastolique

Recommandations ESC 2012

Le diagnostic d'insuffisance cardiaque à **fraction d'éjection préservée** nécessite 4 conditions :

- 1) Des symptômes typiques d'insuffisance cardiaque
- 2) Des signes cliniques caractéristiques d'insuffisance cardiaque
- 3) Une fraction d'éjection $\geq 50\%$ et un ventricule gauche non dilaté (VG < 97 mL/m²)
- 4) **L'existence d'une hypertrophie ventriculaire gauche et/ou d'une dilatation de l'oreillette gauche (> 34 mL/m²) et/ou la présence de signes échocardiographiques de dysfonction diastolique (onde e' < 9 cm/s et/ou E/e' > 15)**

Echocardiographie doppler

Fraction d'éjection

FEVG < 50% => Insuffisance Cardiaque Systolique

FEVG \geq 50 % => Insuffisance Cardiaque à Fraction d'Ejection Préservée

Masse ventriculaire gauche et taille de l'oreillette gauche

- ❑ Une HVG échographique ou un remodelage concentrique du ventricule gauche sont associés à une altération de la fonction diastolique
- ❑ Une dilatation de l'oreillette gauche (> 34 mL/m²) en l'absence de fibrillation atriale et d'anomalie de la valve mitrale suggère l'existence d'une altération de la fonction de remplissage VG

Scheme for diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction.

(1) Symptoms & Signs Of Heart Failure

- Typical symptoms: breathlessness, orthopnoea, paroxysmal nocturnal dyspnoea, exercise intolerance, fatigue, swelling
- Typical signs: raised jugular venous pressure, hepatojugular reflux, third heart sound, oedema, pulmonary crepitations

(2) Preserved LV Ejection Fraction

- Currently taken as LV ejection fraction $\geq 50\%$
- Without LV dilatation

(3) LV Diastolic Dysfunction

- Structural: LV hypertrophy, left atrial dilatation
- Doppler: raised E/e' ratio, abnormal mitral inflow, prolonged pulmonary venous A reversal duration
- Biomarkers: raised NT-proBNP, BNP
- Rhythm: atrial fibrillation
- Invasive hemodynamics: increased LV end-diastolic pressure, prolonged tau, increased LV stiffness

Komajda M , and Lam C S Eur Heart J 2014;35:1022-1032

Présence de pathologies à l'origine d'une dysfonction diastolique VG

- ❑ HTA, diabète, obésité, vieillissement, syndrome d'apnée du sommeil, sont susceptibles d'altérer la fonction diastolique du ventricule gauche.
- ❑ A moindre fréquence par rapport à l'ICS : la maladie coronarienne.
- ❑ Une sténose des artères rénales peut donner lieu à des oedèmes aigus du poumon flash dans un contexte d'HTA.

L' algorithme diagnostique

Pour une définition pragmatique de l' IC-FEP

IC soupçonnée d' après les symptômes et/ou signes cliniques ± réponse au traitement diurétique

Evaluer la présence d' une cardiopathie par ECG, radiographie et BNP

Si ECG et BNP normaux en phase congestive : IC-FEP improbable

FEVG \geq 50 %

Si FEVG < 50 % :
Présence d' une dysfonction systolique

Exclure les autres causes de dyspnée:
- Pathologies pulmonaires
- Valvulopathies gauches
- Cardiopathies congénitales
- Péricardite constrictive

Si présence :
Diagnostic d' IC-FEP impossible

ICFEP possible

Présence de facteurs étiologiques :
- Hypertension artérielle
- Diabète
- Obésité
- Syndrome d' apnée du sommeil

Exclure des co-morbidités :
- Hyperthyroïdie
- Insuffisance rénale sévère
- Maladies hépatiques (cirrhose)
- Autres surcharges hydriques primitives

Echocardiographie
- Masse VG augmentée
- Dilatation de l' oreillette gauche (> 34 mL/m²)
- Présence d' une dysfonction diastolique

Exclure les ICA sans modifications structurales ou hémodynamiques:
- Poussée d' HTA sans cardiopathie hypertensive
- FA sur cœur sain

IC diastolique

Caractéristiques patients atteints d'ICFEP

EuroHeart Failure Survey

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

ADHERE

	IC-FSP	ICS	p
Age (ans)	74	70	< 0.0001
Femmes (%)	62	40	< 0.0001
Hypertension (%)	77	69	< 0.0001
C.Ischémique (%)	50	59	< 0.0001
Admission en cardiologie (%)	30	35	< 0.0001

Comment meurent les ICFEP?

Comment meurent les ICFEP

- 10 à 30 % par an
- Sur 5 ans plus élevé que les sujets témoins(43%vs 72%)
- Plus élevée dans les études épidémiologiques que dans les essais cliniques
- Méta analyse:121 décès pour 1000 patients /an
- Majorité par mort CV (51-60% dans les études épidemio et 70% dans les essais)
- **Surtout mort subite ou par Ica**
- Par rapport à ICFEa: mort subite et décès par IC sont moins élevés et **les décès non CV plus élevés**

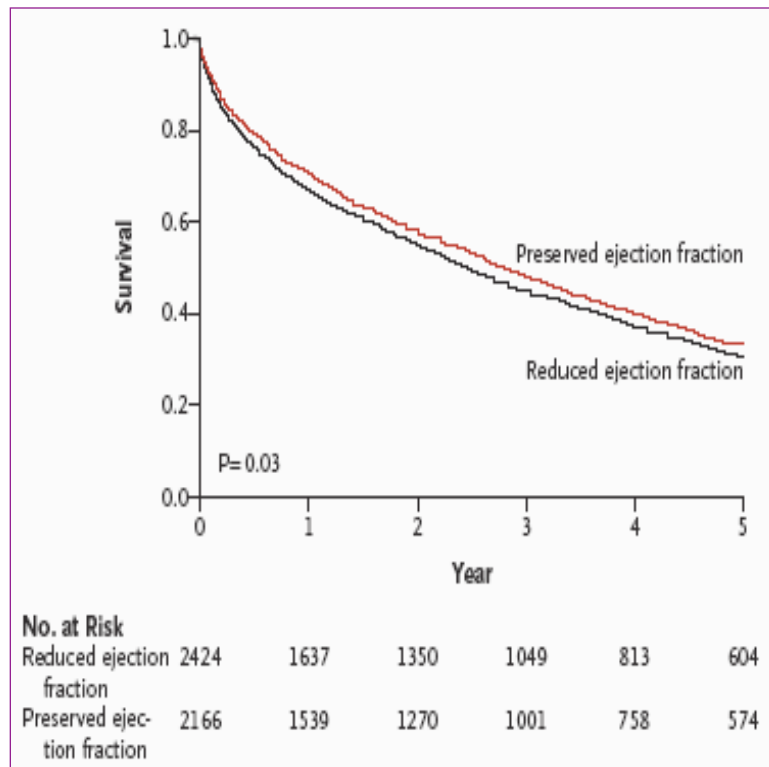
Pronostic de l'ICFEP

Mortalité de l'ICFEP vs ICS

Mayo Clinic

6076 patients → 4596 avec FE renseignée

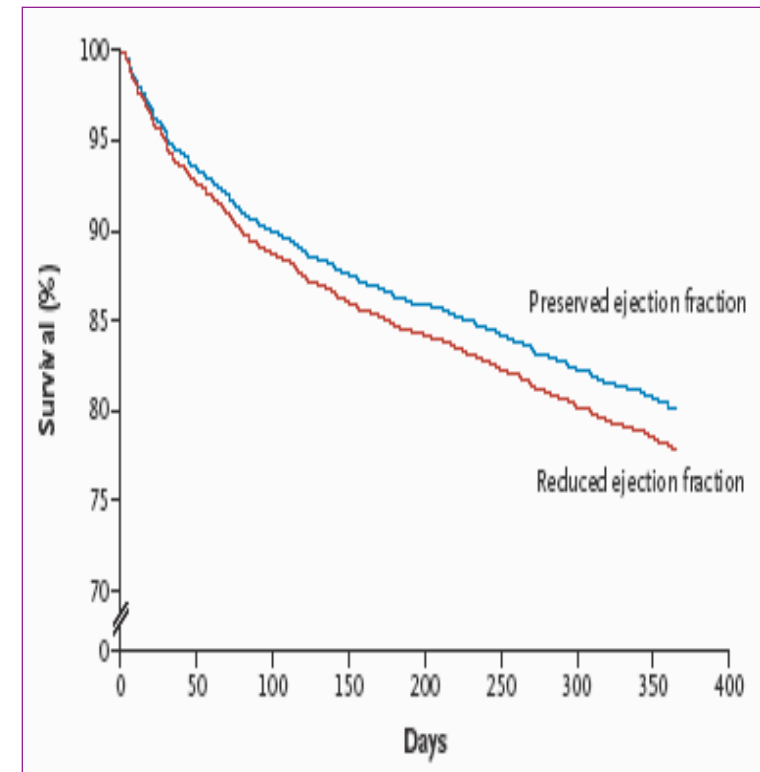
FEVG < 50% N=2429 FEVG ≥ 50% N=2167



Province de l'Ontario-Canada

9945 patients → 2802 avec FE renseignée

880 EF > 50%; 1570 < 40%; 352 entre 40 et 50%



Trends in prevalence and outcome of HF with preserved EF

N Engl J Med 2006; 355: 251-259

Outcome of HF with preserved EF in a population-based study

N Engl J Med 2006; 355: 260-269

Pronostic de l'ICFEP

ARISTOTLE: Heart failure hospitalization[‡]



	No LVSD/no HF (N=8728)	HF-PEF (N=3207)	LVSD (N=2736)		P value	
	Rate*	Rate*	HR [†]	Rate*		
SSE	1.37	1.52	1.11 (0.87,1.42)	1.39	1.01 (0.77,1.33)	0.705
SSE or death	3.46	5.32	1.54 (1.34,1.77)	8.06	2.33 (2.05,2.65)	<0.0001
SSE, MI or death	3.85	5.63	1.46 (1.28,1.67)	8.70	2.26 (2.00,2.56)	<0.0001
HF hospitalization	1.12	3.24	2.77 (2.26,3.40)	5.99	5.07 (4.21,6.11)	<0.0001

*per 100 patient years †compared with no LVSD/no HF group ‡investigator reported

McMurray, J.J.V, et al.. *EJH* (2012) 33 (Abstract Supplement), 519 and ESC 2012 oral presentation available at <http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevtid=54&fp=3156>

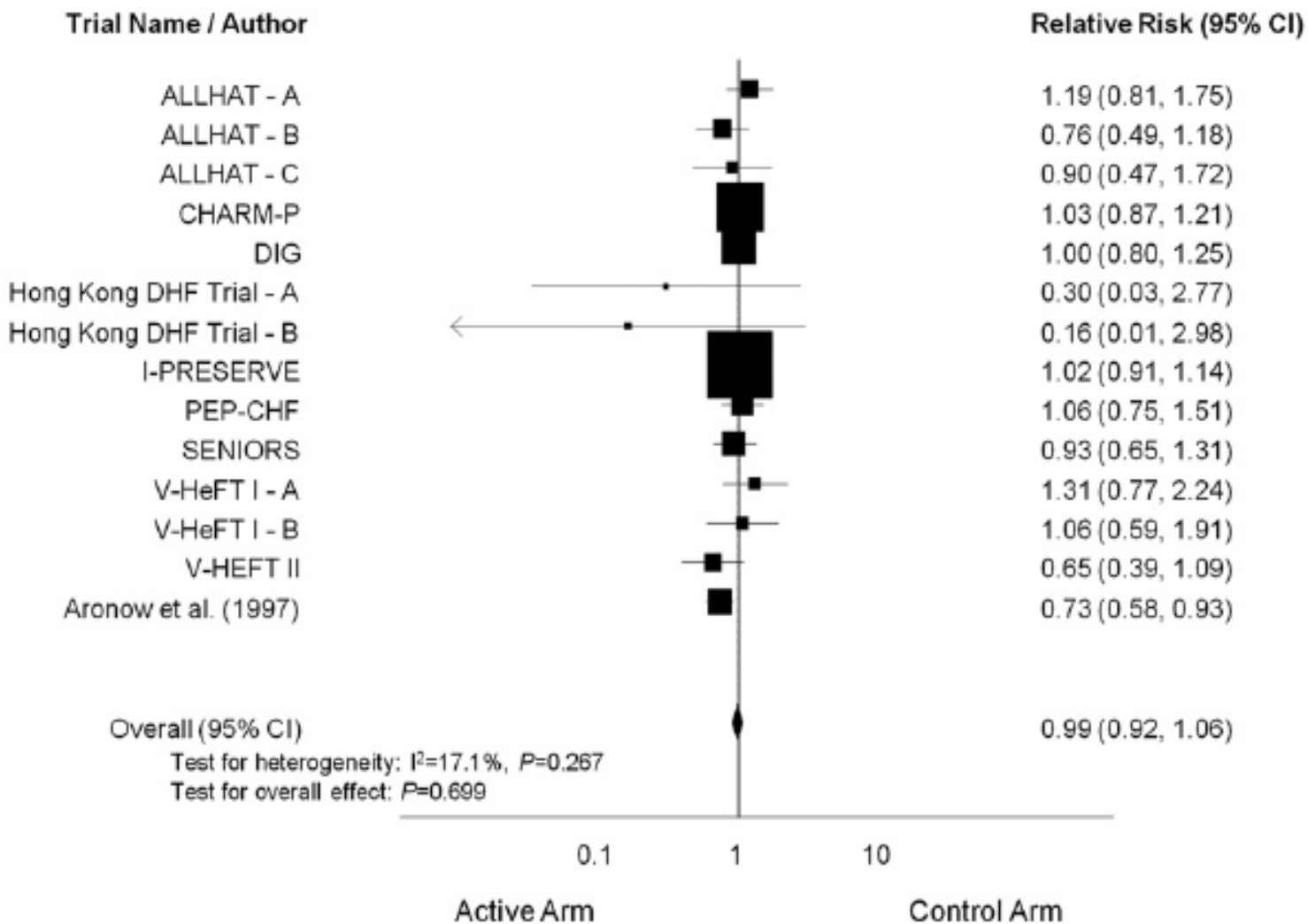
Mortalité

- Différences :
 - Mortalité plus faible dans les études cliniques que dans les registres
 - Cut off différent de la FE
 - Nombres de coronariens inclus
 - Co morbidités: mortalité par co morbidité importantes
 - Mauvais résultats des TRT

Comment sont traités les ICFEP

Traitement de l'ICFEP : effets sur la mortalité

Méta-analyse de 14 études



Essais dans l'ICFEP

<p>PEP-CHF 1 000 patients Suivi 18 mois</p>	<p>Perindopril vs Placebo</p>	<p>Age > 70 ans FE > 40 % et hospitalisation dans les 3 derniers mois pour l'IC Critères cliniques d'IC (3/9 proposés) Critères échographiques (2/4 proposés)</p>	<p>Mortalité ou hospitalisation pour IC</p>	<p>NS</p>
<p>CHARM - PRESERVED 3 023 patients Suivi 37 mois</p>	<p>Candesartan vs Placebo</p>	<p>FE > 40 % Hospitalisation pour cause cardiologique Non traités par IEC</p>	<p>Mortalité CV ou hospitalisation pour IC</p>	<p>NS</p>
<p>I - PRESERVE 4 100 patients Suivi de 2 à 4 ans</p>	<p>Irbesartan vs Placebo</p>	<p>Age ≥ 60 ans Symptômes cliniques d'IC FEVG ≥ 45 %</p>	<p>Mortalité ou hospitalisation pour pathologie cardiaque</p>	<p>NS</p>
<p>TOPCAT 4 500 patients Suivi 48 mois</p>	<p>Spirolactone vs Placebo</p>	<p>IC - FEP FEVG ≥ 45 %</p>	<p>Mortalité ou hospitalisation pour IC</p>	<p>NS sept 2014</p>
<p>SENIORS 2 135 patients</p>	<p>Nevibolol vs Placebo</p>	<p>Sous-groupe FE > 35 % Anomalie cardiaque Age > 70 ans Hospitalisation pour IC dans les 12 derniers mois</p>	<p>Mortalité ou hospitalisation CV</p>	<p>+ Sous-groupe FEVG > 35%</p>

8. Pharmacological treatment of heart failure with 'preserved' ejection fraction (diastolic heart failure)

No treatment has yet been shown, convincingly, to reduce morbidity and mortality in patients with HF-PEF. Diuretics are used to control sodium and water retention and relieve breathlessness and oedema as in HF-REF. Adequate treatment of hypertension and myocardial ischaemia is also considered to be important, as is control of the ventricular rate in patients with AF (see Section 11). Two very small studies (<30 patients each) have shown that the heart rate-limiting calcium-channel blocker (CCB) verapamil may improve exercise capacity and symptoms in these patients.^{137,138} Rate-limiting CCBs may also be useful for ventricular rate control in patients with AF and in the treatment of hypertension and myocardial ischaemia (which is not the case in patients with HF-REF where their negative inotropic action can be dangerous). Beta-blockers may also be used to control the ventricular rate in patients with HF-PEF and AF.

The key mortality–morbidity trials to date are:

- The 3023-patient Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM)-Preserved trial, which showed no reduction in the primary composite endpoint (cardiovascular death or HF hospitalization).¹³⁹
- The 850-patient Perindopril for Elderly People with Chronic Heart failure trial (PEP-CHF), which showed no reduction in the primary composite endpoint of death or HF hospitalization.¹⁴⁰
- The 4128 patient Irbesartan in heart failure with preserved systolic function trial (I-Preserve) which showed no reduction in the primary composite outcome of death or cardiovascular hospitalization (specifically, HF, myocardial infarction, unstable angina, arrhythmia, or stroke).¹⁴¹

Traitement de l' ICFEP : recos AHA/ACC 2009

Restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation might be useful to improve symptoms.	IIb	C
The use of beta-adrenergic blocking agents, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, or calcium antagonists in patients with controlled hypertension might be effective to minimize symptoms of heart failure.	IIb	C
The use of digitalis to minimize symptoms of heart failure might be considered.	IIb	C

Enseignement de TOPCAT (spironolactone)

- Pitts et coll N Engl j med avril 2014
- SHAH et col Circ heart fail sept 2014
 - ICFEP à haut risque:
 - HVG HR 1,52;95%IC,1,16-2,00)
 - PTDVG élevées
 - HTAP (HR:1,23 pour 0,5 m/s d'augmentation (95%IC 1,02-1,49)
 - Plus d'hospitalisation, plus de décès (indépendant des facteurs de risque cliniques et labo)

Nouvelles perspectives

- Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5
 - Relax trial: 216 Pts âgés ICFEP à 24 mois pas d' effet sur clinique, VO^2 , echo
- Inhibiteur de la neprilysine (NEP) +ARA2
 - LCZ 696 résultats positif dans l' ICFEA (étude paradigm)
 - Étude en cours avec PARAGON HF
- Ivabradine: EDIFY study:
 - 400 ICFEP sur paramètres echo , test de marche et BNP sur 8 mois
- Test d' exercices: entraînement
 - EX-DHF-pilot study: 64 PTS ICFEP:après 3 mois:
 - augmentation du pic VO^2 ,QOL,remodelage OG,rapport E/E'

Quelques jours plus tard, la patiente regagne son domicile, son examen clinique est maintenant normal, ses derniers paramètres biologiques sont les suivants :

- créatininémie : 105 $\mu\text{mol/l}$ soit une clairance de 71 ml/mn
- natrémie : 138 mmol/l
- kaliémie : 4.1 mmol/l

Son traitement d'entretien comprend

- un bloqueur du SRAA : IEC ou ARA2
- un diurétique proximal : hydrochlorothiazide 25 mg ou furosémide 40 mg
- la poursuite d'un inhibiteur calcique de type amlodipine
- la prévention de la récurrence de la fibrillation atriale par amiodarone
- la mise sous AVK avec un INR cible entre 2 et 3 ou NOACs

Les mesures hygiéno-diététiques comprennent

- un régime contrôlé en sel mais non au dessous de 6 g car il s'agit d'un sujet âgé
- une éducation thérapeutique
- le maintien d'une activité physique d'endurance (marche)

Suivi : clinique au moins mensuel par son MG, **biologique** avec un BES et une créatininémie une semaine après la sortie puis à un mois, **spécialisé** avec RV dans 2 mois chez son cardiologue.

En cas d'aggravation de la fonction rénale sous bloqueurs du SRAA, une sténose des artères rénales devra être recherchée.

Conclusions

- L'ICFEP est une pathologie fréquente, dont la prévalence augmente, touchant environ la moitié des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë
- Véritable pathologie
- L'HTA est l'étiologie prédominante de l'ICFEP alors que la maladie coronarienne est moins fréquente que dans l'ICS
- Les poussées hypertensives et la fibrillation atriale sont les principaux facteurs déclenchants
- Le diagnostic d'IC diastolique doit être rigoureux
- La morbi-mortalité est importante et le pronostic de l'ICFEP ne s'est pas amélioré au cours des années contrairement à celui de l'ICS
- Ils meurent de mort subite ou ICa
- Le traitement est essentiellement étiologique mais des espoirs d'un traitement « spécifique » existent