



*Les nouvelles recommandations ESC 2021
pour l'insuffisance cardiaque chronique*

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée



Jean-Noël Trochu
Unité insuffisance cardiaque et cardiomyopathies
l'institut du thorax
Nantes, France

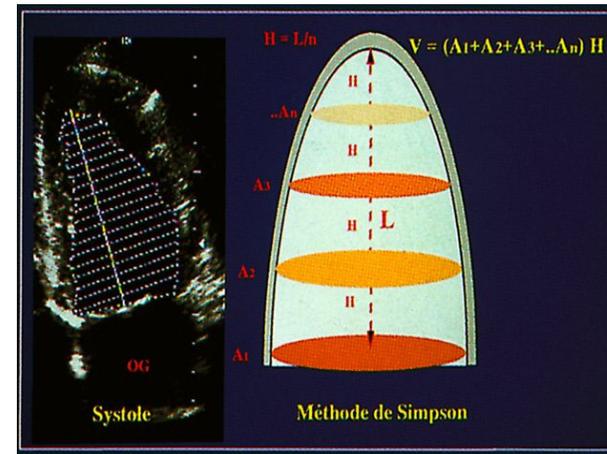
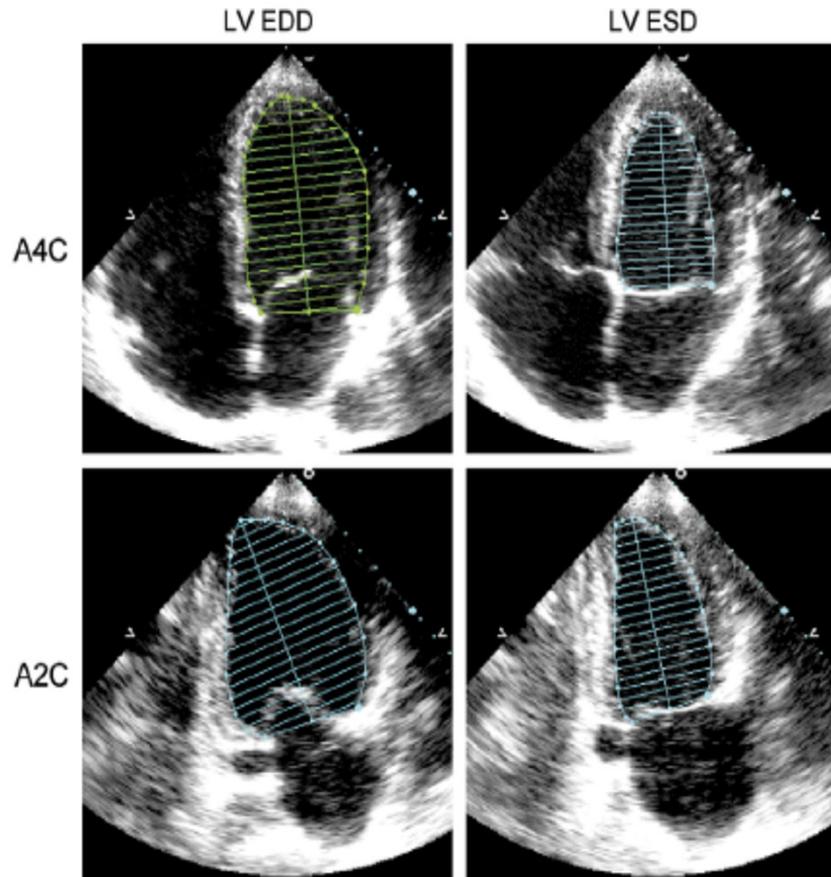
Plan

- FEVG et définitions ESC 2021
- Physiopathologie pour comprendre la stratégie thérapeutique
- Conclusion

2 présentations IC

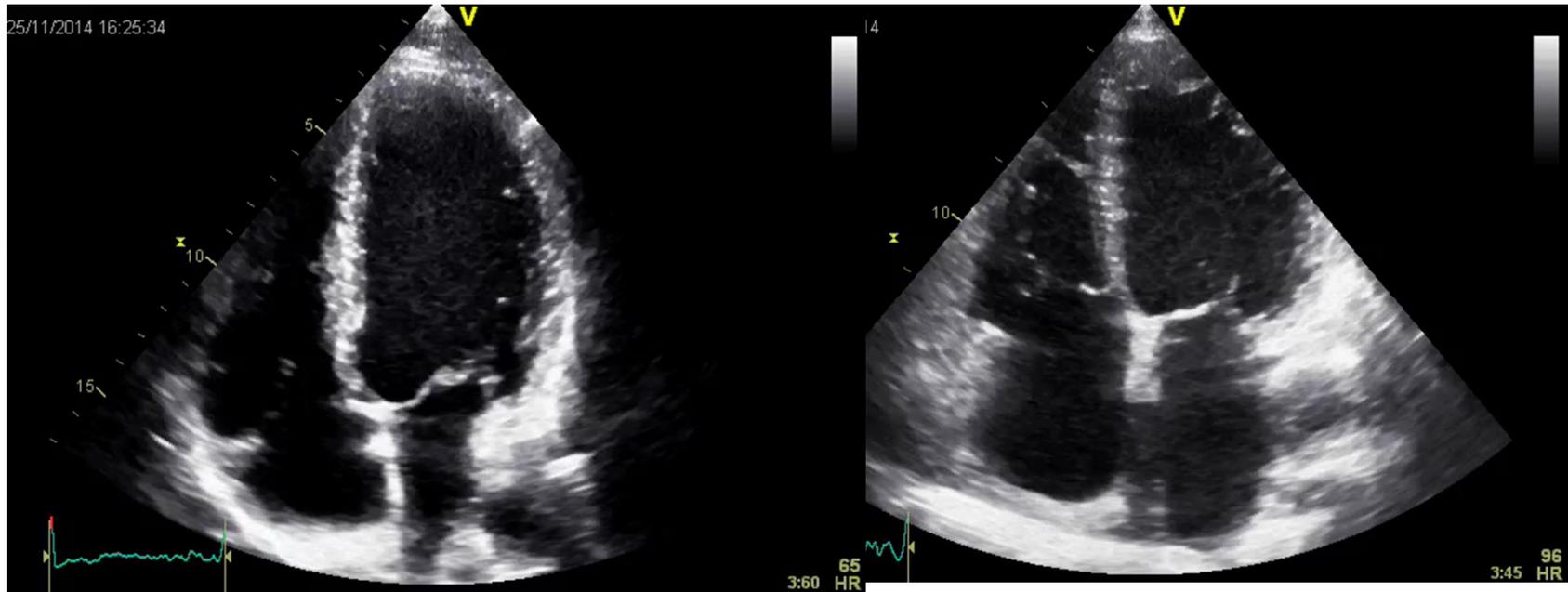
- Selon la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) :
 - IC à FEVG altérée (ou insuffisance cardiaque systolique)
 - IC à FEVG préservée.
- FEVG
 - Un des meilleurs paramètres pour décrire la fonction cardiaque systolique :
 - % du volume sanguin éjecté lors de chaque systole
 - témoigne globalement de l'efficacité de la contraction cardiaque.
 - varie en fonction de la méthode utilisée pour sa mesure
 - normalement 55 % à l'échocardiographie

FEVG

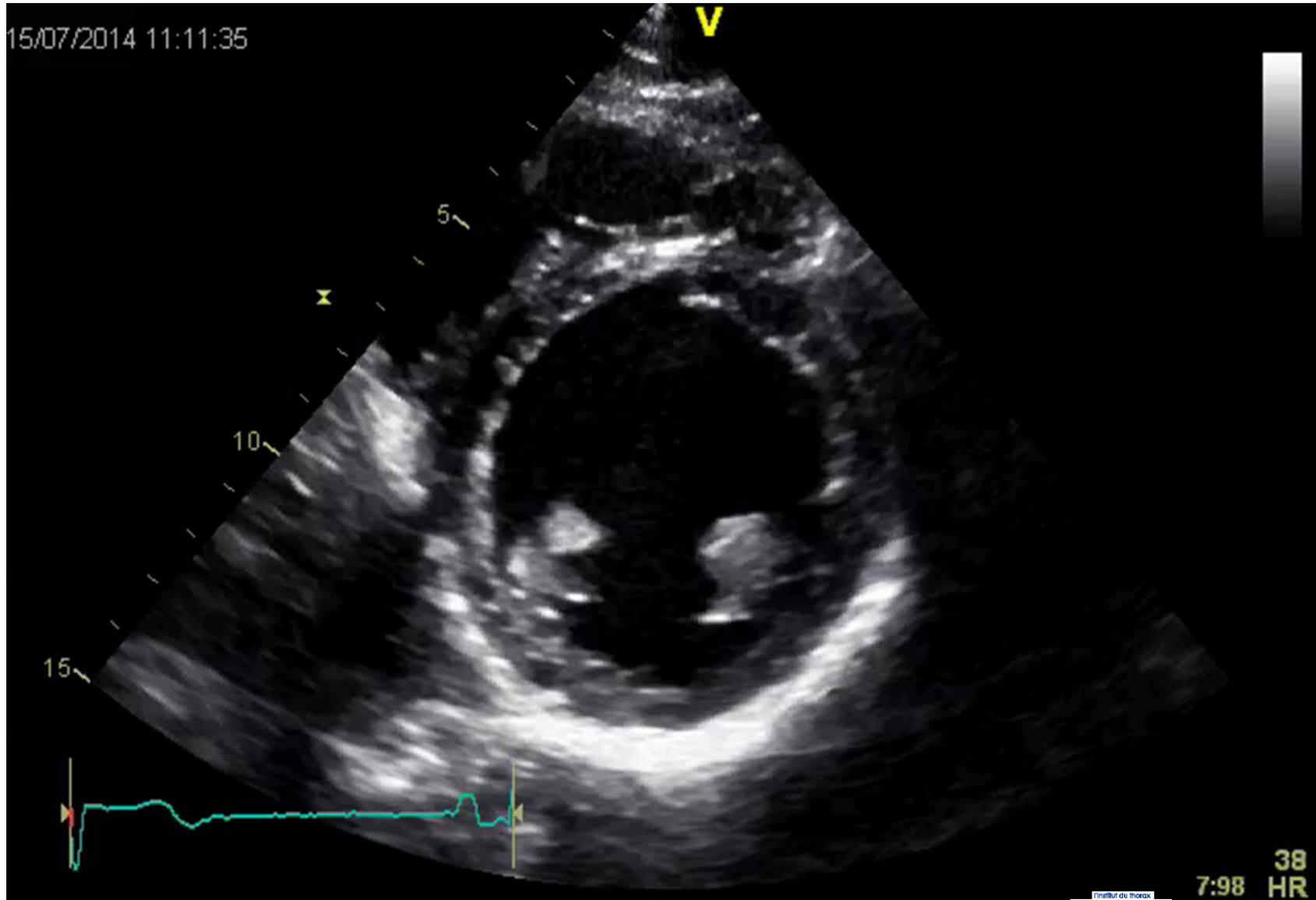


- Apical biplan (4 et 2 cavités), étude dans 2 plans nécessaire, surtout si anomalie régionale de contraction
- N : > 55% (63 ± 6 %)
- Sensible aux conditions de charge

FEVG



15/07/2014 11:11:35



7:98 38 HR



Inserm



UNIVERSITÉ DE NANTES

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Midly reduced EF

Signs and symptoms of HF are often non-specific and difficult to distinguish between HF and other clinical conditions

Type of HF		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF ≤40%	LVEF 41 – 49% ^b	LVEF ≥50%
	3	–	–	Objective evidence of cardiac structural and/or functional abnormalities consistent with the presence of LV diastolic dysfunction/raised LV filling pressures, including raised natriuretic peptides ^c

© ESC 2021

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

^bFor the diagnosis of HFmrEF, the presence of other evidence of structural heart disease (e.g. increased left atrial size, LV hypertrophy or echocardiographic measures of impaired LV filling) makes the diagnosis more likely.

^cFor the diagnosis of HFpEF, the greater the number of abnormalities present, the higher the likelihood of HFpEF.

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

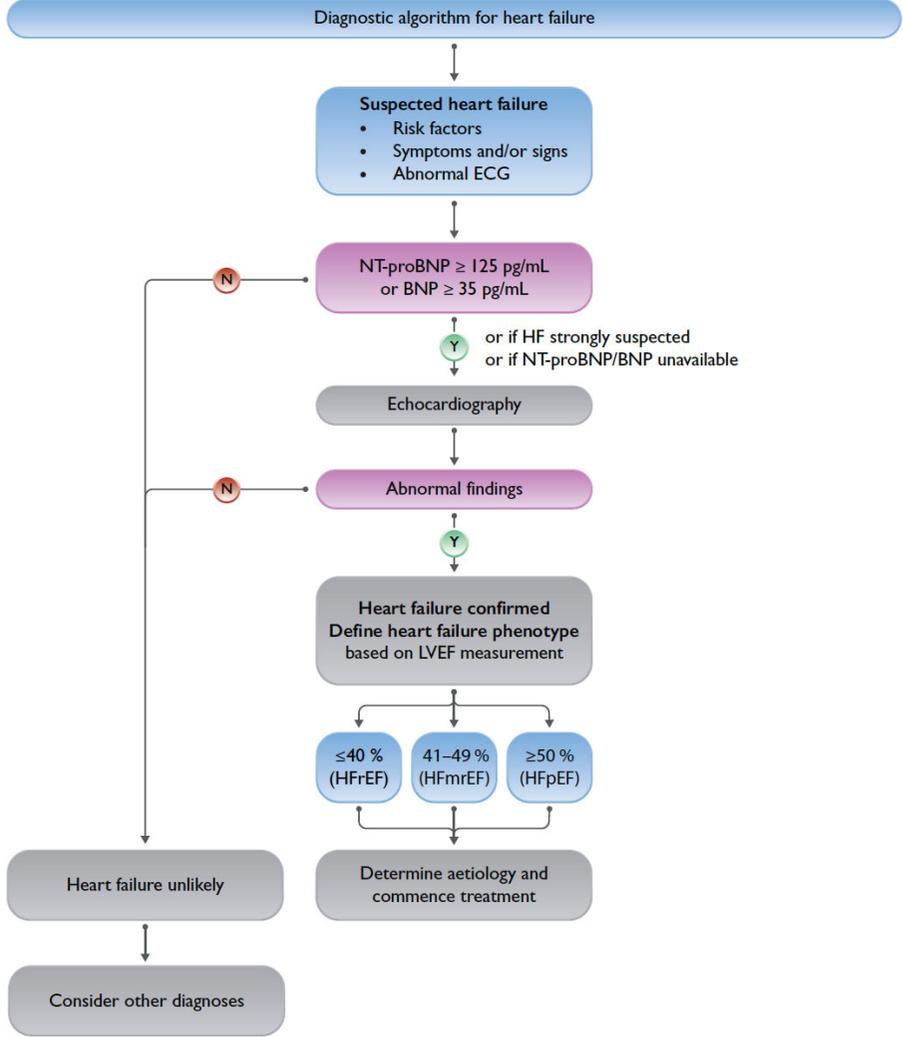


Table 6 Symptoms and signs typical of heart failure

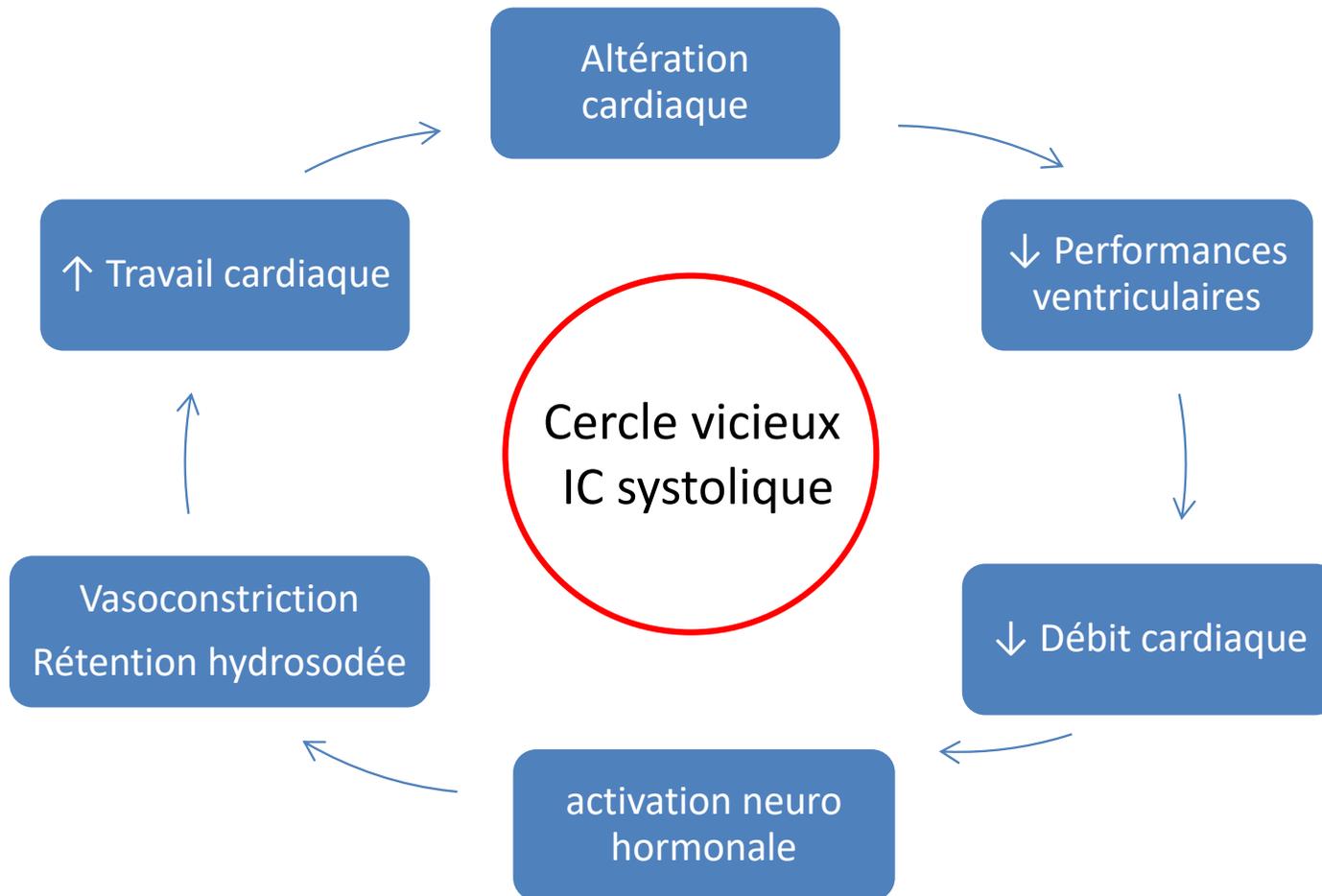
Symptoms	Signs
Typical	More specific
Breathlessness	Elevated jugular venous pressure
Orthopnoea	Hepatojugular reflux
Paroxysmal nocturnal dyspnoea	Third heart sound (gallop rhythm)
Reduced exercise tolerance	Laterally displaced apical impulse
Fatigue, tiredness, increased time to recover after exercise	
Ankle swelling	
Less typical	Less specific
Nocturnal cough	Weight gain (>2 kg/week)
Wheezing	Weight loss (in advanced HF)
Bloated feeling	Tissue wasting (cachexia)
Loss of appetite	Cardiac murmur
Confusion (especially in the elderly)	Peripheral oedema (ankle, sacral, scrotal)
Depression	Pulmonary crepitations
Palpitation	Pleural effusion
Dizziness	Tachycardia
Syncope	Irregular pulse
Bendopnea ^a	Tachypnoea
	Cheyne-Stokes respiration
	Hepatomegaly
	Ascites
	Cold extremities
	Oliguria
	Narrow pulse pressure

Recommended diagnostic tests in all patients with suspected chronic heart failure

Recommendations	Class ^a	Level ^b
BNP/NT-proBNP ^c	I	B
12-lead ECG	I	C
Transthoracic echocardiography	I	C
Chest radiography (X-ray)	I	C
Routine blood tests for comorbidities, including full blood count, urea and electrolytes, thyroid function, fasting glucose and HbA1c, lipids, iron status (TSAT and ferritin)	I	C

© ESC 2021

Activation neuro hormonale et progression de l'insuffisance cardiaque systolique



L'activation neuro hormonale est la pierre angulaire du traitement de l'IC systolique :

- **IEC/AA2/ARNI**
- **BB**
- **ARM**
- **iSGLT2**

To reduce mortality - for all patients			
ACE-I/ARNI	BB	MRA	SGLT2i
To reduce HF hospitalization/mortality - for selected patients			
Volume overload Diuretics			
SR with LBBB ≥ 150 ms CRT-P/D	SR with LBBB 130-149 ms or non LBBB ≥ 150 ms CRT-P/D		
Ischaemic aetiology ICD		Non-Ischaemic aetiology ICD	
Atrial fibrillation Anticoagulation	Atrial fibrillation Digoxin / PVI	Coronary artery disease CABG	Iron deficiency Ferric carboxymaltose
Aortic stenosis SAV/TAVI	Mitral regurgitation TEE MV Repair	Heart rate SR > 70 bpm Ivabradine	Black Race Hydrochlorothiazide
ACE-I/ARNI intolerance ARB			
For selected advanced HF patients			
Heart transplantation	MCS vs BTT/BTC	Long-term MCS vs DT	
To reduce HF hospitalization and improve QOL - for all patients			
Exercise rehabilitation			
Multi-professional disease management			

Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials

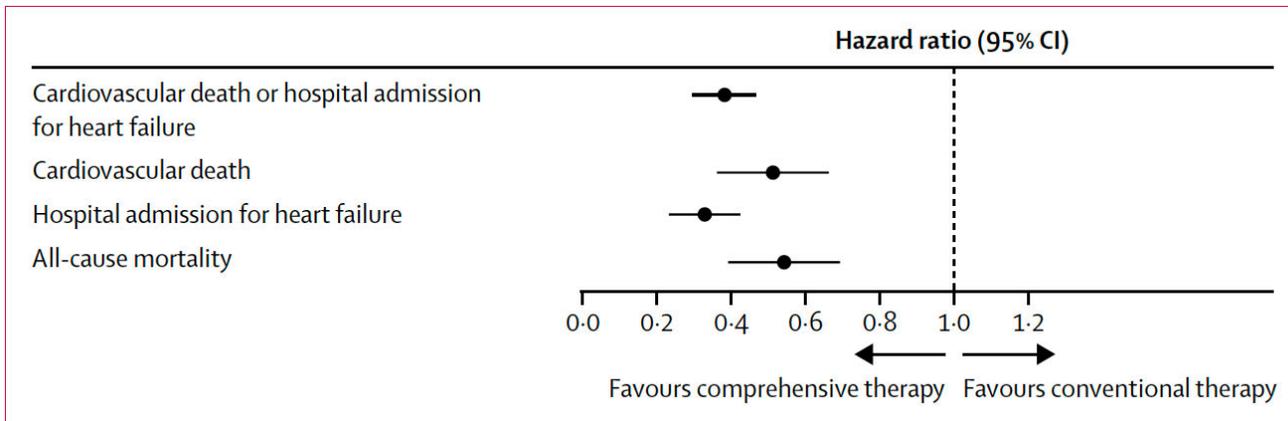


Figure 1: Estimation of relative treatment effects of comprehensive disease-modifying pharmacological therapy on key cardiovascular events

Comprehensive therapy consisted of an ARNI, β blocker, MRA, and SGLT2 inhibitor; conventional therapy consisted of an ACE inhibitor or ARB and β blocker. ACE inhibitor=angiotensin-converting enzyme inhibitor. ARB=angiotensin receptor blocker. ARNI=angiotensin receptor-neprilysin inhibitor. MRA=mineralocorticoid receptor antagonist. SGLT2 inhibitor=sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor.

Vaduganathan M. Lancet 2020; 396: 121–28

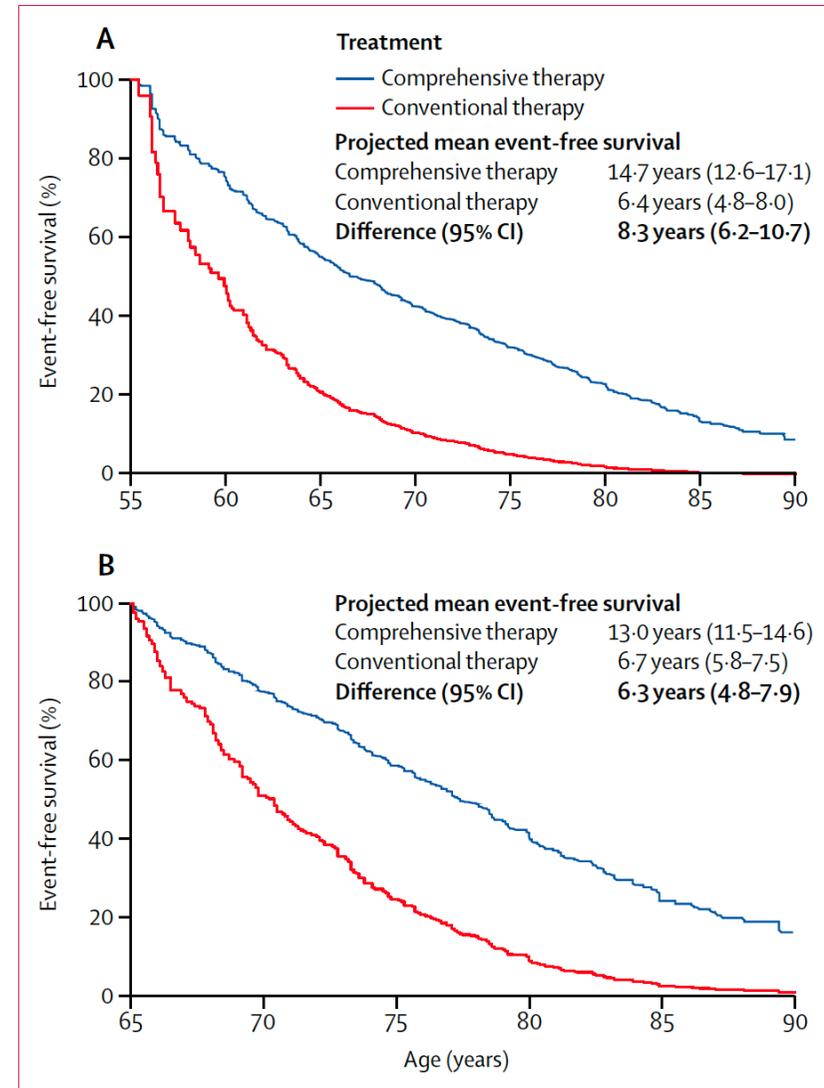
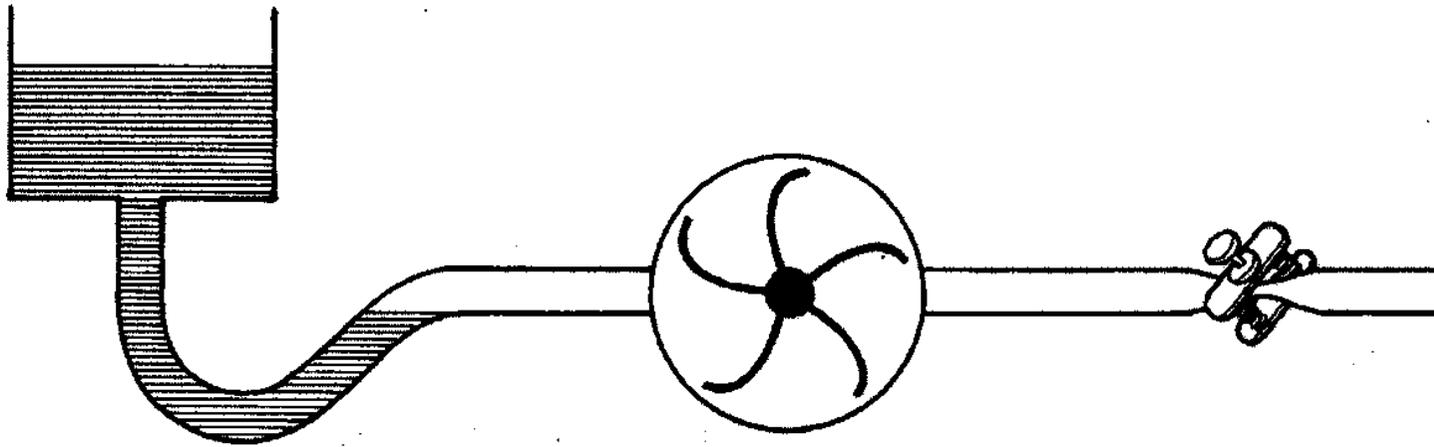


Figure 2: Event-free survival with comprehensive disease-modifying therapy vs conventional therapy

Kaplan-Meier estimated curves for patients starting at age 55 years (A) and 65 years (B) for primary endpoint event-free survival. Comprehensive therapy

ICFEVG = syndrome systémique



D'après Borlaug et al. 2011



Inserm



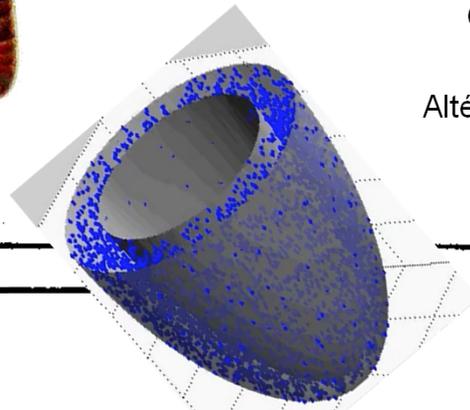
UNIVERSITÉ DE NANTES

Mécanismes IC FEVG

Anomalies cardiaques

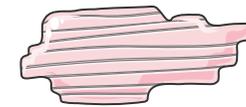


Anomalies relaxation
Altération du remplissage
↑ rigidité



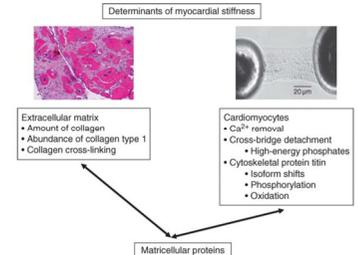
Tissu cardiaque

Fibrose
Micro circulation



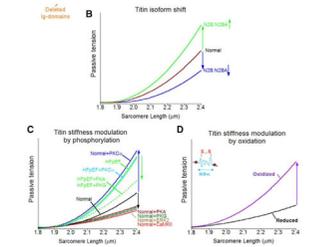
Cardiomyocyte

Anomalies cycle calcique
Altération protéines du sarcomère



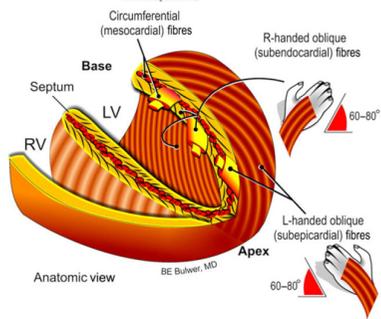
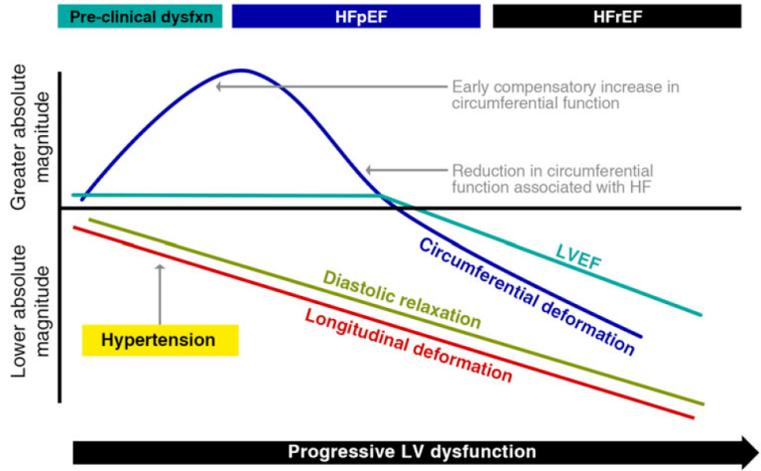
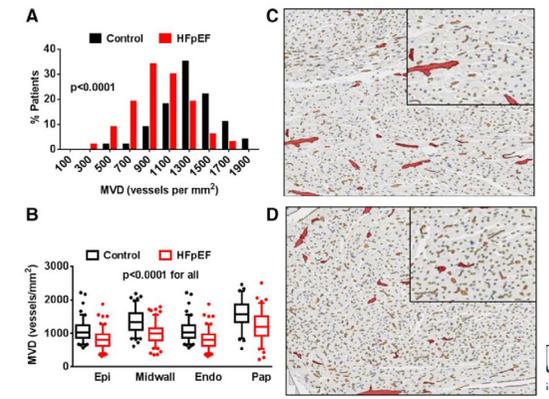
Myocardial Titin and Collagen in Cardiac Diastolic Dysfunction Partners in Crime

Nazha Hamdani, PhD; Walter J. Paulus, MD, PhD



Coronary Microvascular Rarefaction and Myocardial Fibrosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction

Selma F. Mohammed, MBBS¹; Saad Hussain, MBBS²; Sultan A. Mirzoyev, MD¹; William D. Edwards, MD¹; Joseph J. Maleszewski, MD¹; Margaret M. Redfield, MD¹



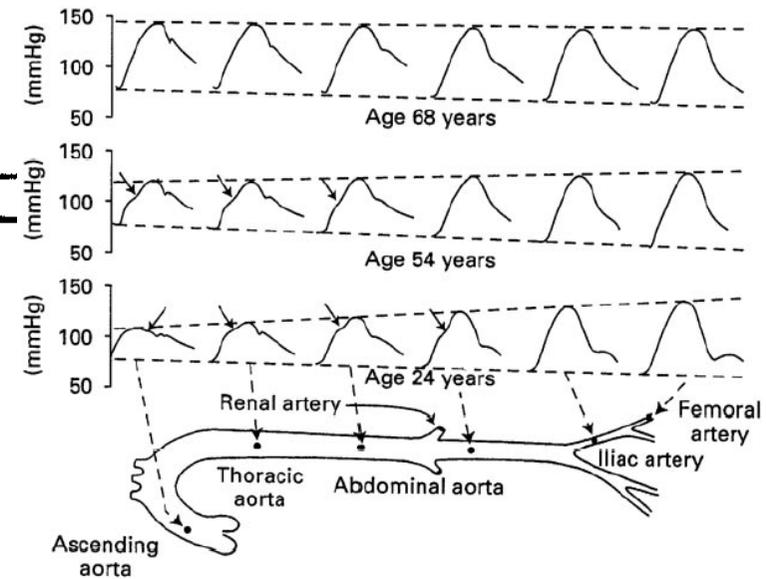
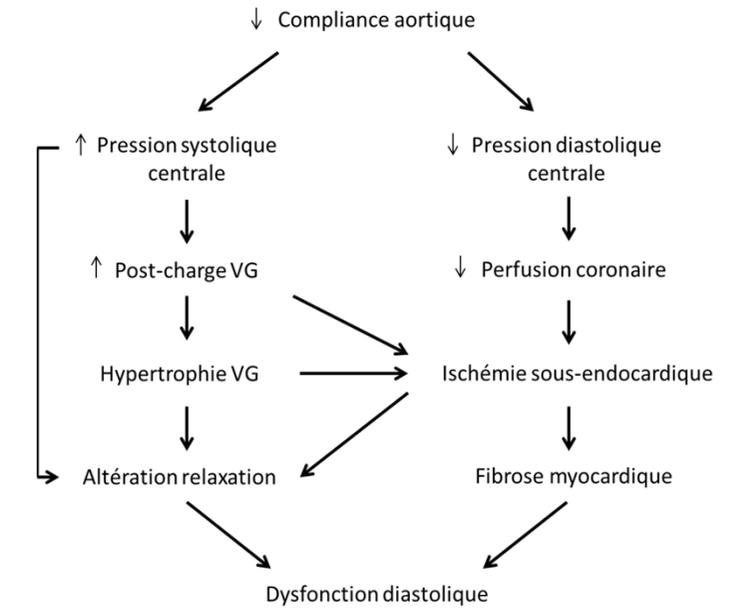
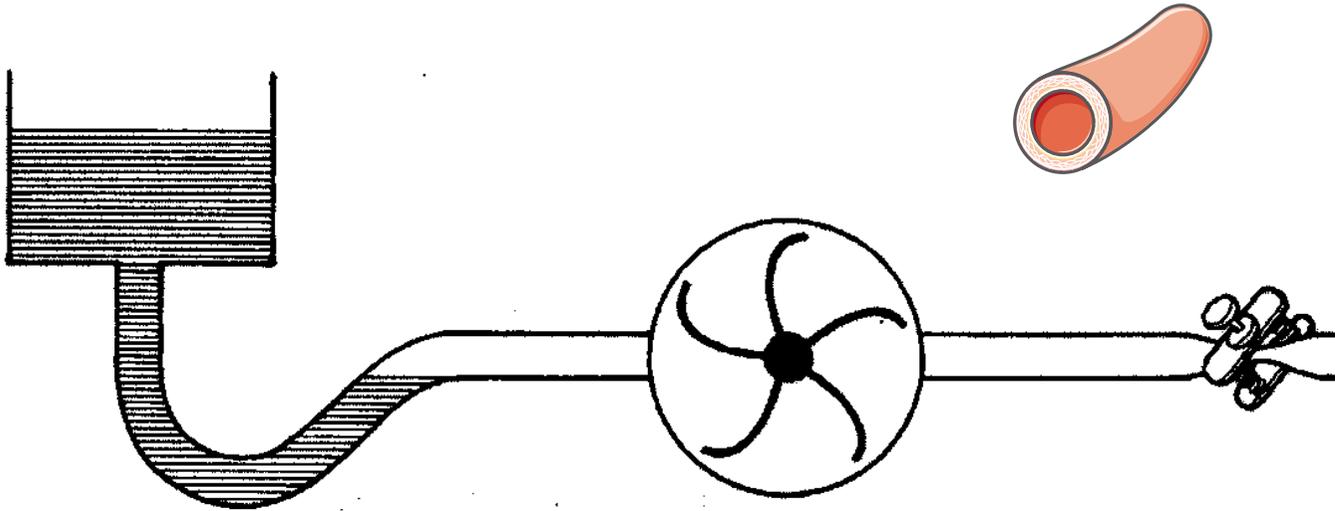
D'après Borlaug et al. 2011

Mécanismes IC FEVG

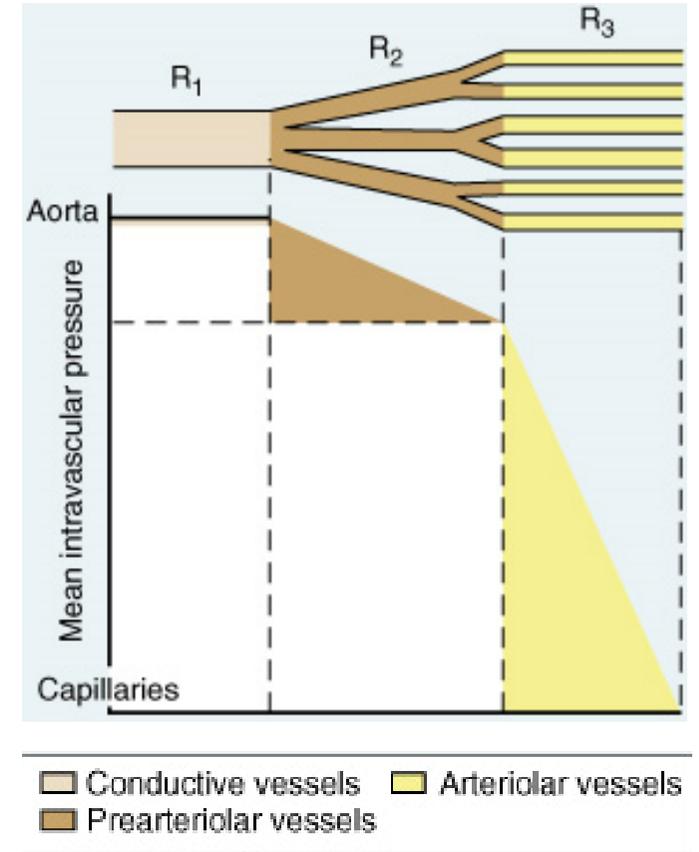
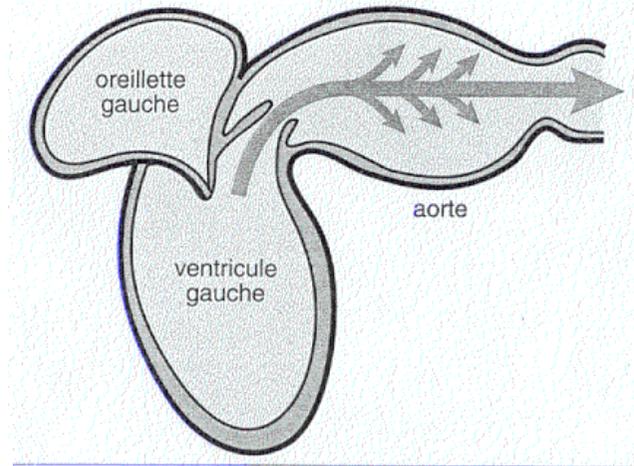
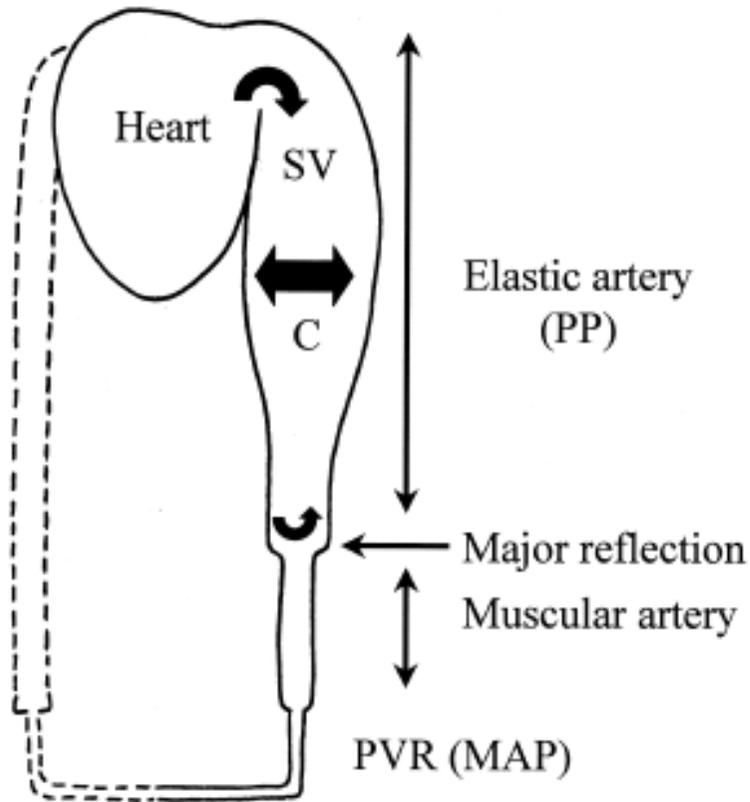
Anomalies vasculaires

Dysfonction endothéliale

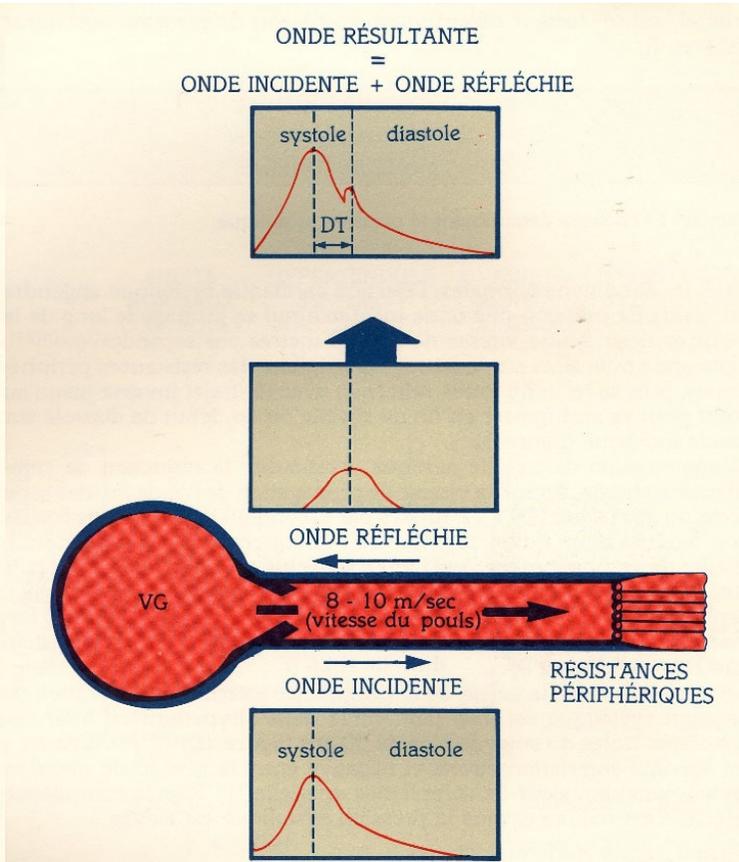
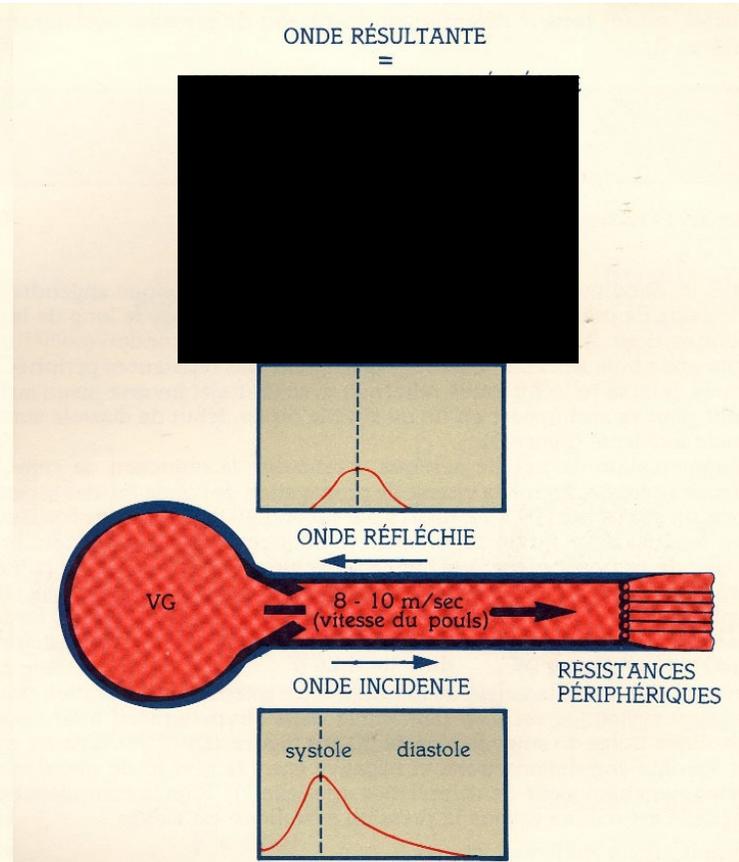
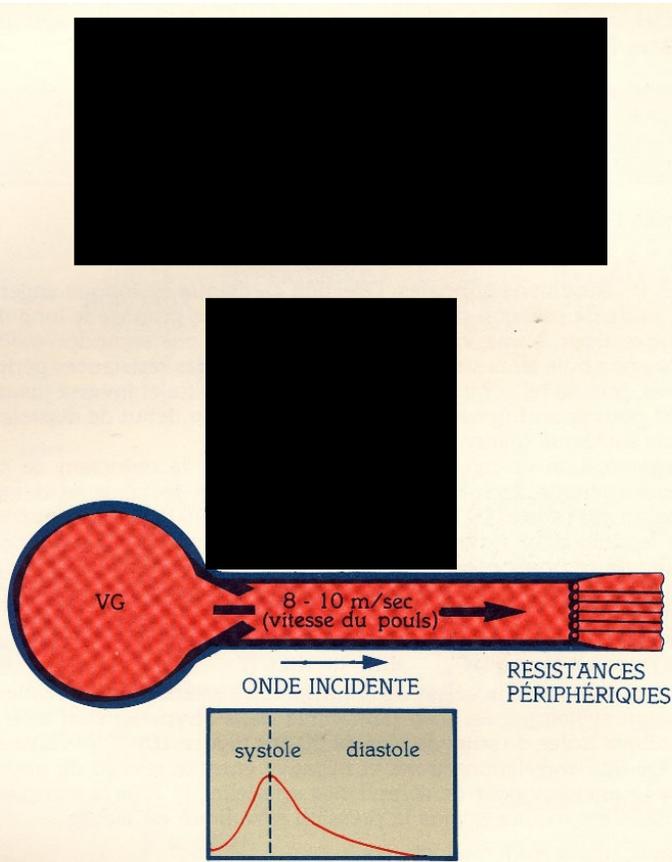
↑ Elastance artérielle



Compliance artérielle



Safar M, Am J Physiol, 2003



VG = ventricule gauche.
DT = décalage de temps

VG = ventricule gauche.
DT = décalage de temps

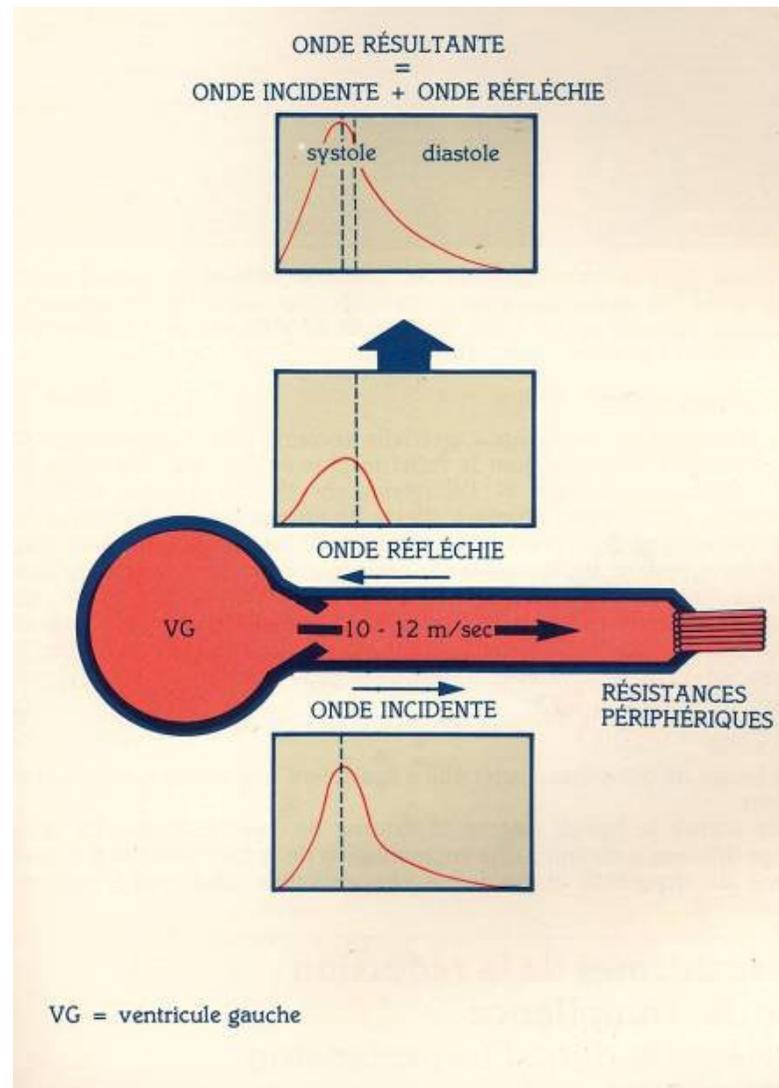
VG = ventricule gauche.
DT = décalage de temps

Noter que le décalage de temps entre l'onde incidente et l'onde réfléchie est élevé du fait de la faible vitesse de l'onde de pouls.

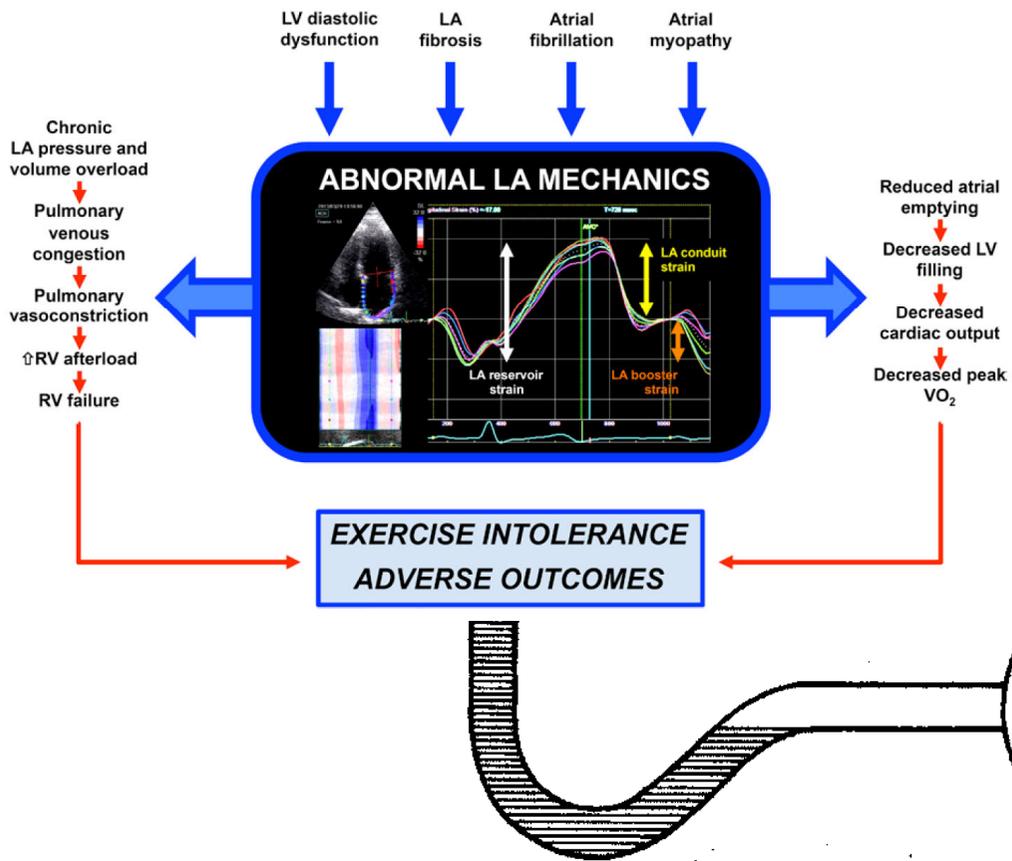
Noter que le décalage de temps entre l'onde incidente et l'onde réfléchie est élevé du fait de la faible vitesse de l'onde de pouls.

Noter que le décalage de temps entre l'onde incidente et l'onde réfléchie est élevé du fait de la faible vitesse de l'onde de pouls.

Onde de pression chez l'hypertendu



Mécanismes IC FEVG



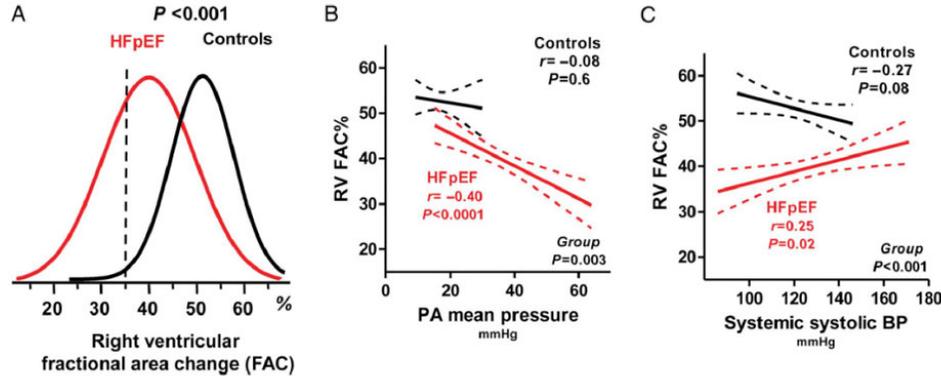
- Réservoir / Conduit / Pompe
- Hypertrophie et fibrose OG
- Anomalies de conduction et FA
- ↓ Fonction réservoir
 - Congestion veineuse pulmonaire
 - Hypertension pulmonaire
 - Insuffisance cardiaque droite
- ↓ Fonction pompe
 - ↓ remplissage VG
 - ↓ débit cardiaque

D'après Borlaug et al. 2011

Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction

Vojtech Melenovsky^{1,2*}, Seok-Jae Hwang¹, Grace Lin¹, Margaret M. Redfield¹, and Barry A. Borlaug¹

Right ventricular dysfunction (defined by RV fractional area change, FAC, 35%) was present in 33% of HFpEF patients and was associated with more severe symptoms and greater comorbidity burden.



European Heart Journal (2014) 35, 3452–3462

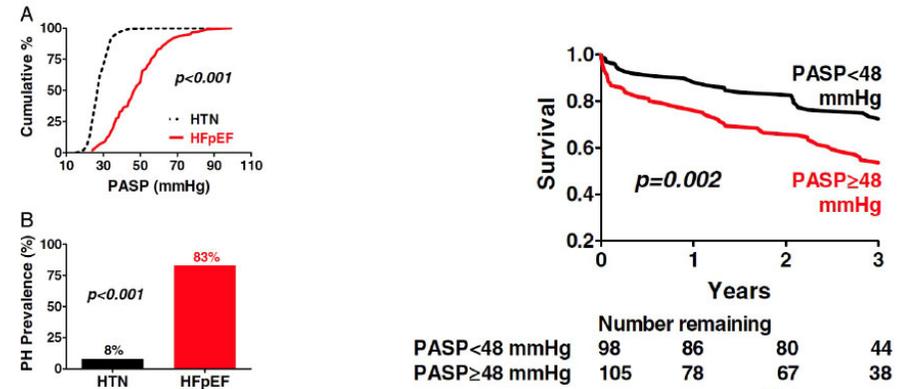


Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction

A Community-Based Study

Carolyn S. P. Lam, MBBS,* Véronique L. Roger, MD, MPH,* Richard J. Rodeheffer, MD,* Barry A. Borlaug, MD,* Felicity T. Enders, PhD,† Margaret M. Redfield, MD*

In HFpEF, PH was present in 83% and the median (25th, 75th percentile) PASP was 48 mm Hg

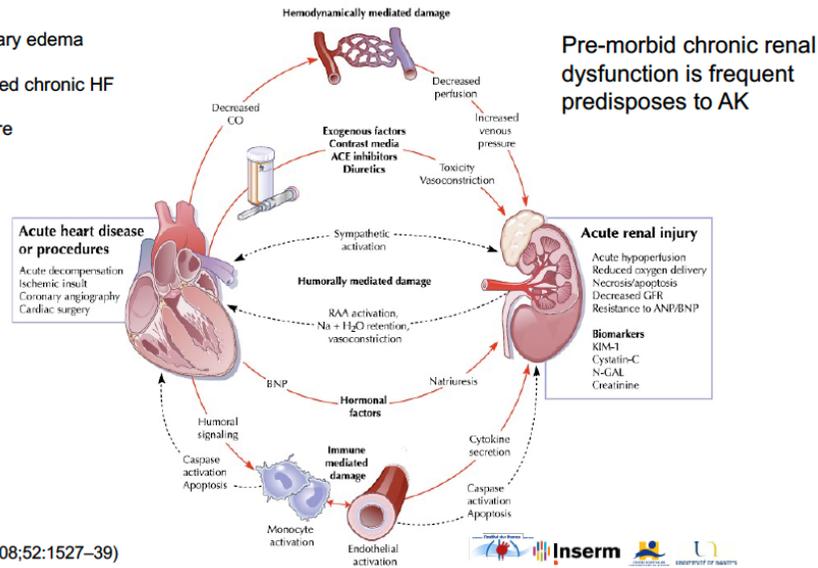


J Am Coll Cardiol 2009;53:1119–26



Type 1 CRS: rapid worsening of cardiac function, leading to acute kidney injury

Hypertensive pulmonary edema
 HF with with PEF
 Acutely decompensated chronic HF
 Cardiogenic shock,
 Predominant RV failure

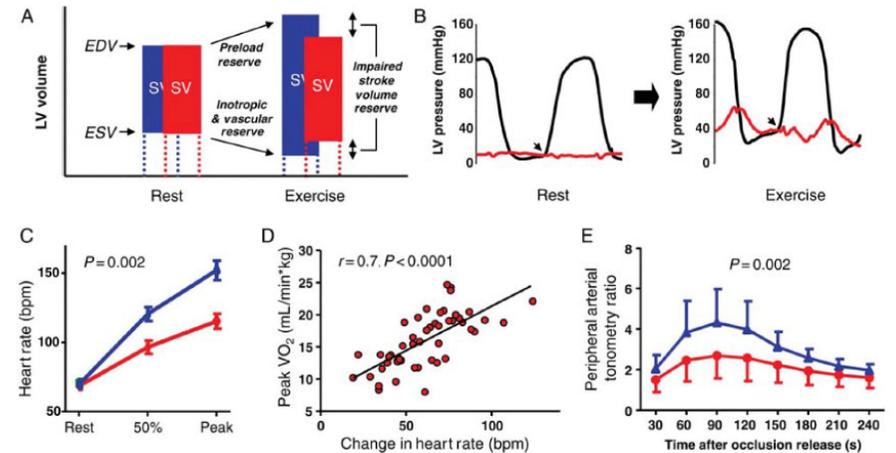


Ronco J Am Coll Cardiol 2008;52:1527–39



Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment

Barry A. Borlaug^{1*} and Walter J. Paulus²

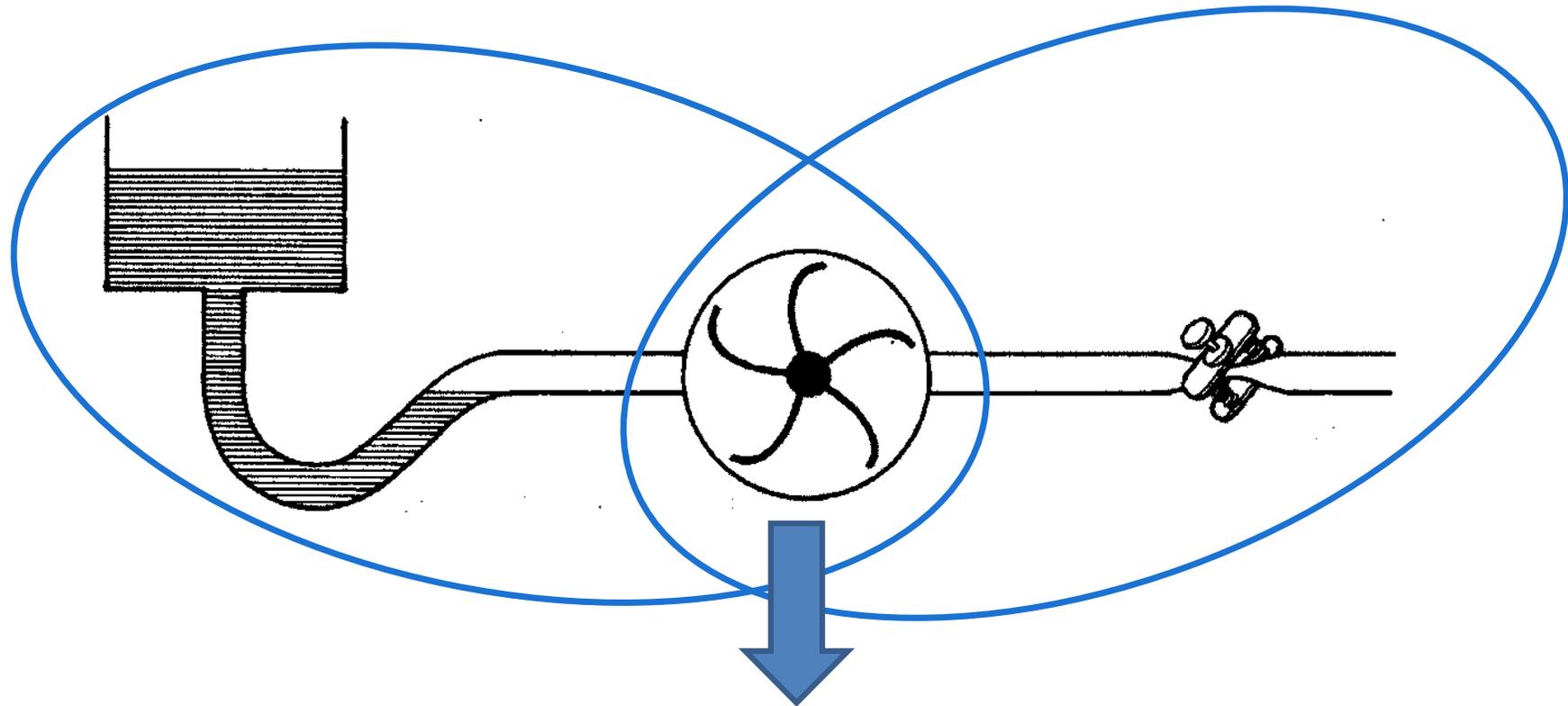


European Heart Journal (2011) 32, 670–679



Mécanismes IC FEVG

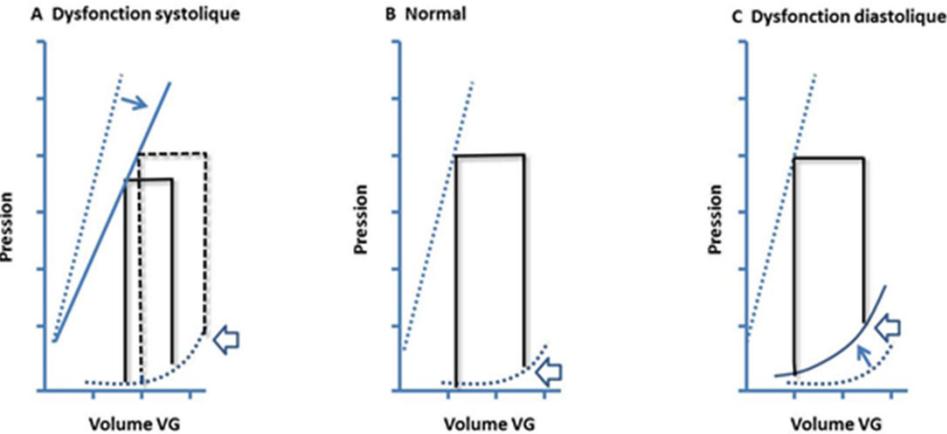
Couplages atrio-ventriculaire et ventriculo-artériel



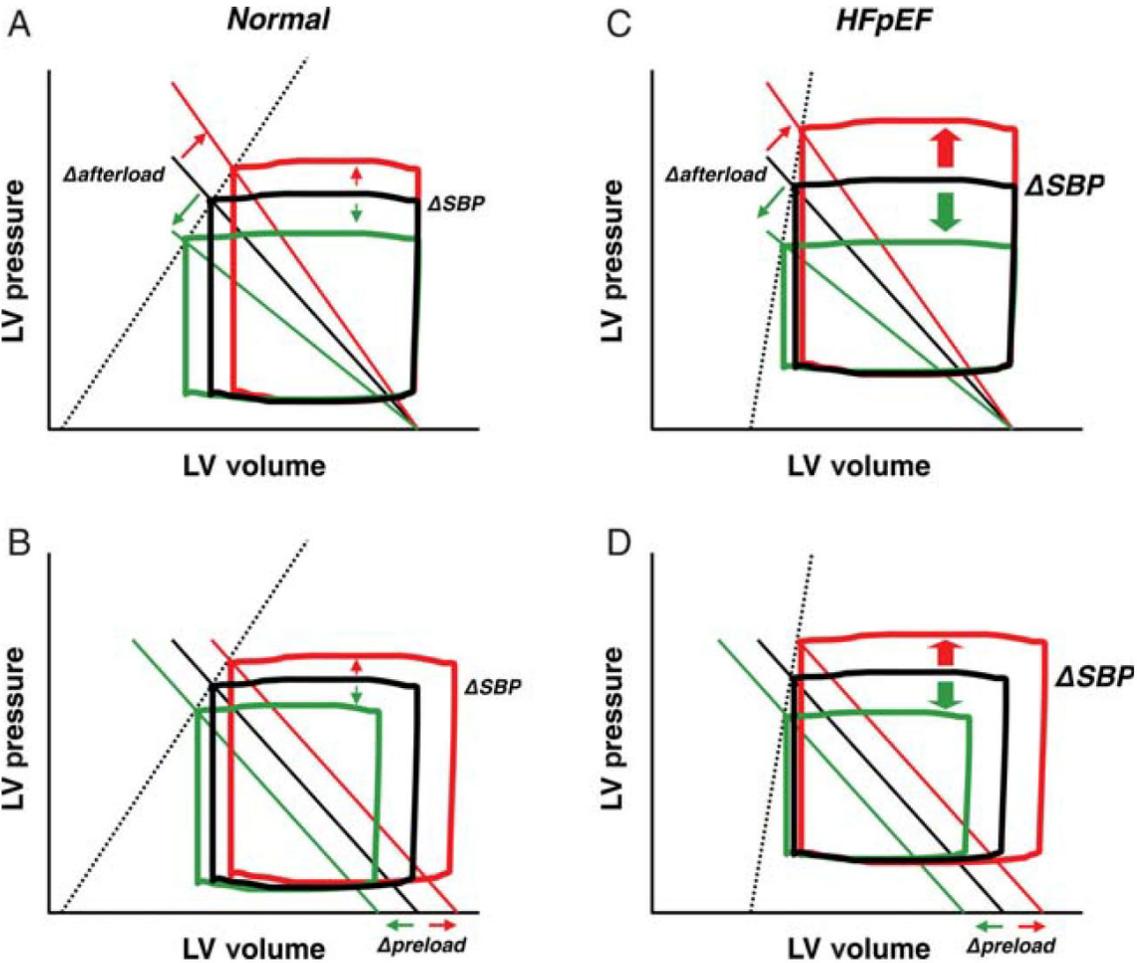
Intolerance à l'exercice
Décompensation cardiaque

Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment

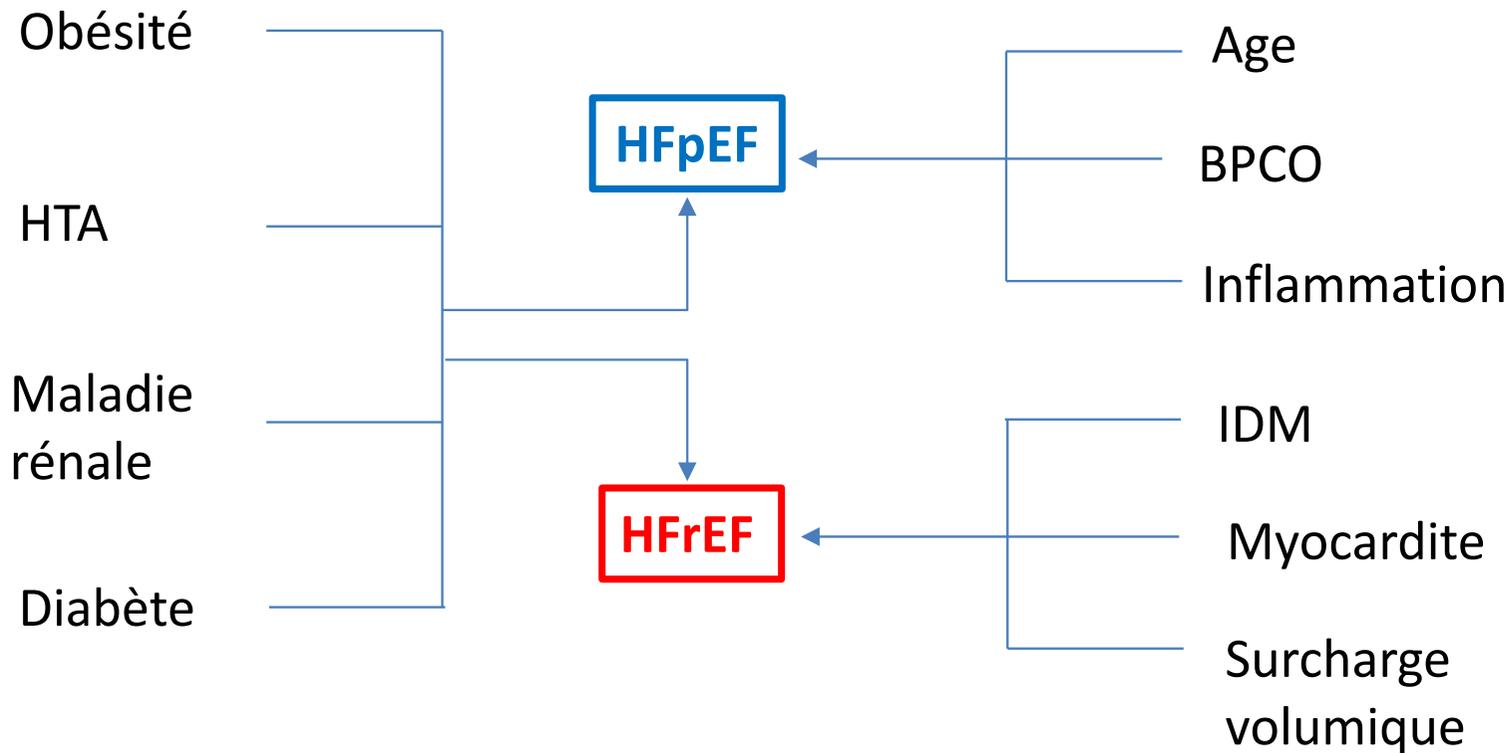
Barry A. Borlaug^{1*} and Walter J. Paulus²



Les volumes sont normaux ou abaissés
 – le ventricule gauche est rigide et ne se remplit qu’au prix d’une augmentation de la pression télédiastolique VG



Facteurs de risque et comorbidités



Les co-morbidités diffèrent chez les pts IC HFpEF et HFrEF

Pts + HFpEF : plus âgés, femmes, prévalence ↑ comorbidités non cardiaques

Incidence hospitalisations plus fréquentes en lien avec les comorbidités si HFpEF

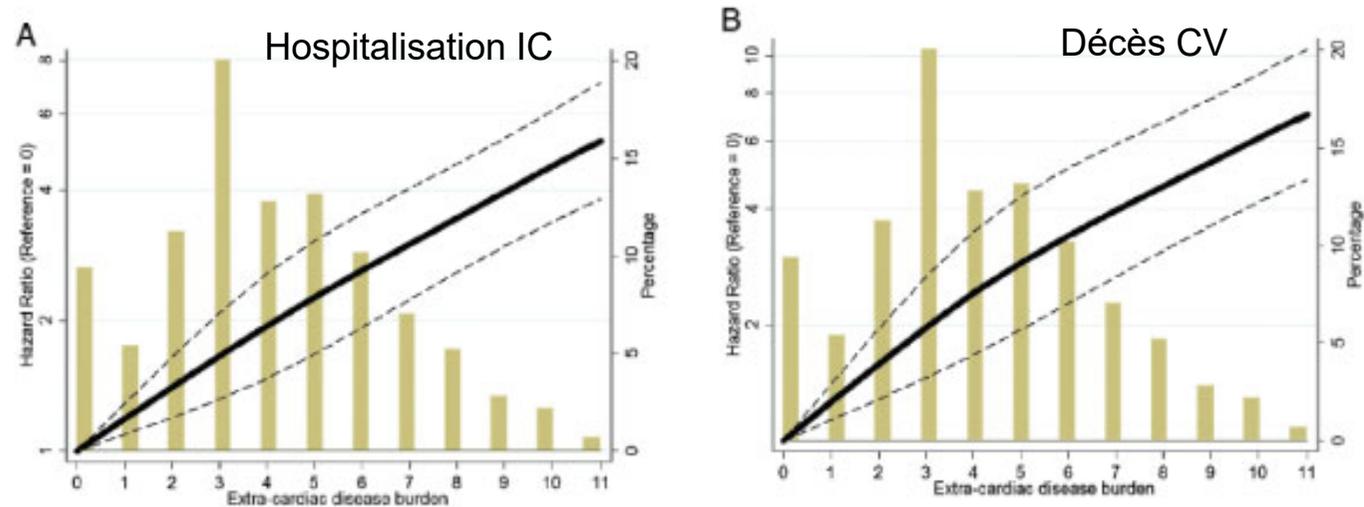
La mortalité liée aux comorbidités est identique HFrEF ou HFpEF

Adapté de Simmonds Cells 2020;9:242 et Lund L.

Prévenir l'impact des comorbidités sur les évènements CV

- Hypertension
- Diabète
- Obésité
- Pathologies pulmonaires
- Maladie coronaire
- Insuffisance rénale
- Dyskaliémies (hypo/hyper)
- Pathologies rhumatologiques, goutte
- Troubles du sommeil
- Anémie/carence martiale
- Démences/troubles cognitifs
- AVC, dépression
- Anorexie, sarcopénie, fragilité

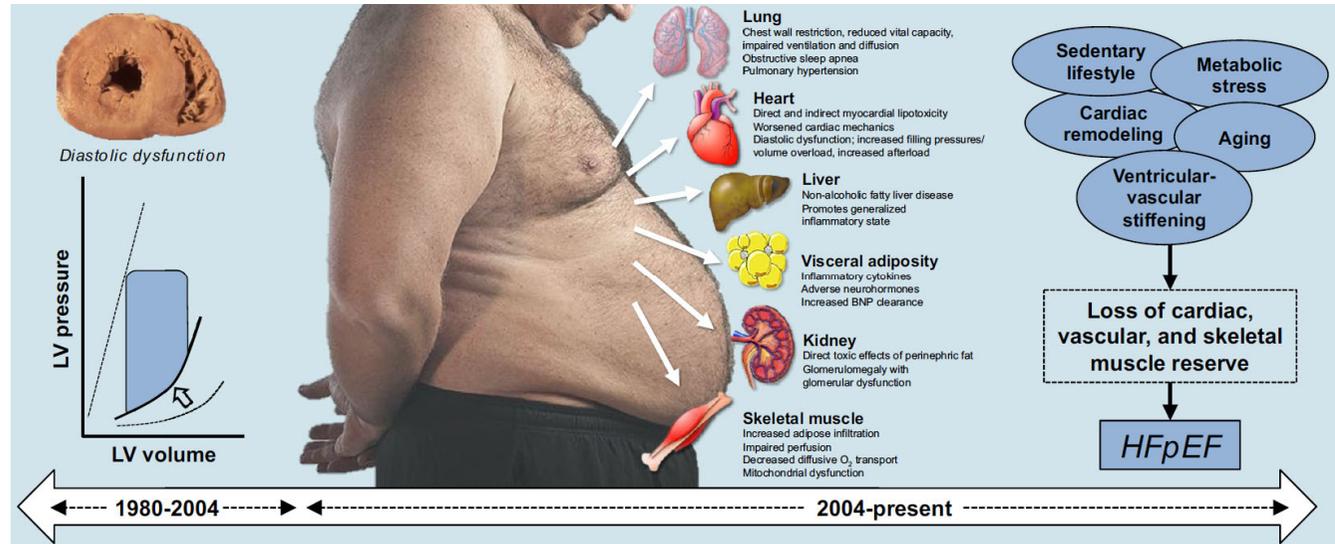
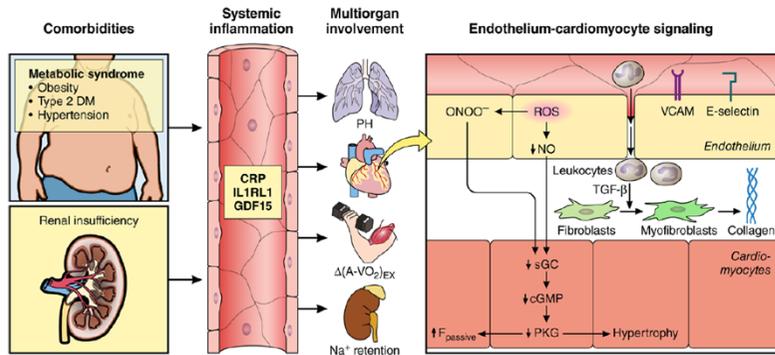
Contributions des comorbidités cardiaques et extracardiaques



- => moindre tolérance aux traitements
- => erreurs et effets secondaires
- => impact sur le risque/bénéfice

Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction

Syndrome systémique



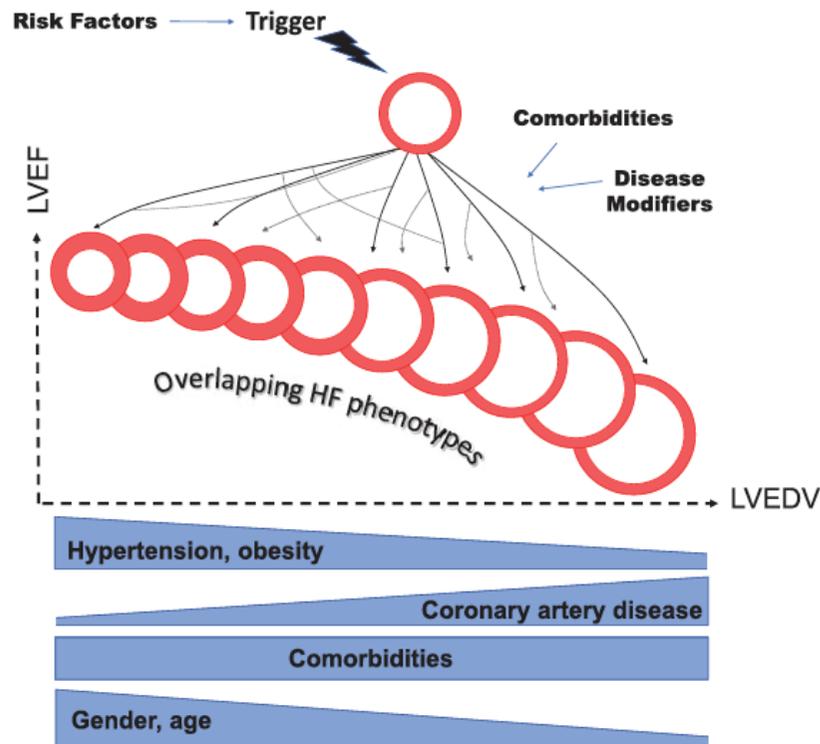
- Comorbidités => état pro-inflammatoire systémique
- → dysfonction endothéliale microvasc.
→ production radicaux libres (ROS)
→ ↓ disponibilité NO pour cardiomyoc.
- → ↓ activité de la PKG cardiomyocytes
 - levée du frein sur l'hypertrophie du cardiomyocyte
→ remodelage concentrique VG
 - hypophosphoryl. titine → cardiomyocyte + rigide
- ↑ collagène par myofibroblastes + cardiomyoc. + rigide = **dysfonct. diastolique**

Les comorbidités entraînent une inflammation systémique qui atteint poumons, myocarde, muscle squelettique et reins entraînant des présentations phénotypiques différentes en fonction de l'hypertension pulmonaire, remodelage myocardique, capacité musculaire périphérique à extraire l'oxygène au cours de l'effort et la rétention sodée rénale.

L'IC FEVg est considérée comme une pathologie multi-organes associant remodelage hypertensif, rigidité ventriculaire, altérations métaboliques et endothéliales, vieillissement, sédentarité, etc. => **l'altération des fonctions et réserves cardiaques et vasculaires**

The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification

The Heart Failure Spectrum

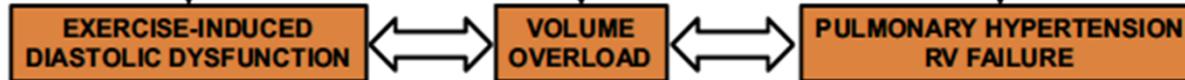


- Chaque phénotype d'IC correspond à une trajectoire spécifique au patient au cours de laquelle le cœur se remodèle vers une HVG concentrique, excentrique ou une combinaison des deux.
- La voie d'entrée et le cheminement ultérieur de la trajectoire dépendent du ou des FDR, de la ou des comorbidités et des modificateurs de la maladie du patient.

L'activation neuro-humorale est présente dans tous les phénotypes d'HF, plus élevée en cas d'altération de la FEVG et plus faible en cas de FEVG préservée.

HFPEF Phenotypes

HFpEF



SAMPLE PATIENTS



- 72-year-old woman
- Long-standing HTN
- NYHA II
- Exercise intolerance
- Minimal fluid retention
- No HF hospitalizations
- LVEF 70%, 2+ LAE
- Grade I DD
- PASP 30 mmHg at rest
- Exercise E/e' = 14



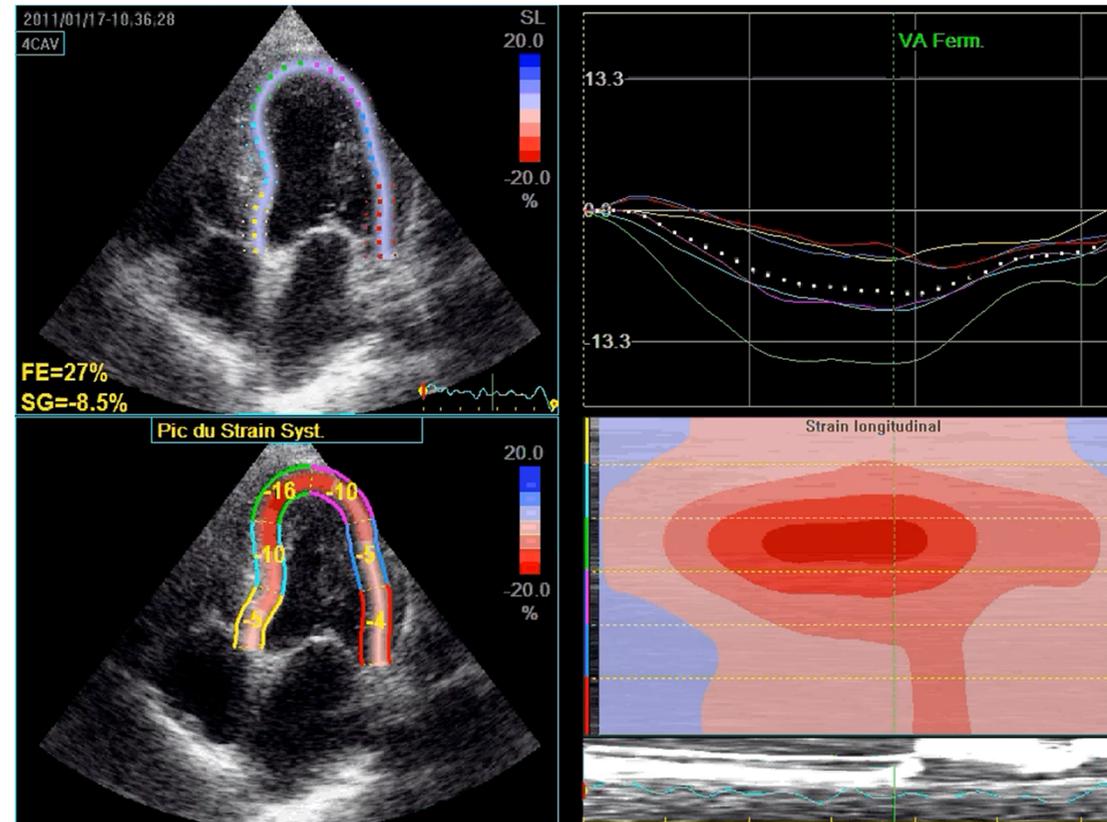
- 66-year-old woman
- HTN, CAD s/p CABG
- NYHA III
- Severe DOE
- 2+ LE edema
- Recent HF hospitalization
- LVEF 50%, 3+ LAE
- Grade III DD
- PASP 45 mmHg at rest
- 2+ MR, 2+ AR



- 59-year-old woman
- HTN, DM2, CKD, obese
- NYHA III
- Severe SOB, DOE
- 3+ edema, ascites
- Frequent HF hospitalizations
- LVEF 65%, 4+ LAE
- Grade II DD
- PASP 60 mmHg at rest
- RVH + RV dysfunction

Pathologies infiltratives

- Surcharge lysosomale
 - maladie de Fabry
- Amylose cardiaque
 - Autopsie : 19% des patients avec ICFEP ont des dépôts amyloïdes transthyrétine (40% après 80 ans)
 - Scintigraphie : 13% des patients ICFEP ont une amylose à transthyrétine
 - IRM, scinti, biopsie : 29% des patients ICFEP ont une amylose (TTR ou AL)



Classification “myocardique” basée sur les descriptions échocardiographiques

- cardiomyopathie hypertrophiqye sarcomérique d’origine génétique
- cardiomyopathie infiltratives : amylose cardiaque ou autre cause
- cardiomyopathies restrictives
- non hypertensive non hypertrophique
- hypertensive

Classification basée sur le « phenomapping » »

- analyses de données massives prenant en compte les caractéristiques physiques, les signes vitaux, les analyses ECG, biologiques et échocardiographiques
- Identification de 3 groupes ayant chacun un pronostic différent.
 - 1^{er} groupe est caractérisé par un BNP abaissé
 - le 2^{ème} par un phénotype associant obésité-syndrome cardiometabolique
 - le 3^{ème} par une insuffisance cardiaque droite et syndrome cardio-rénal

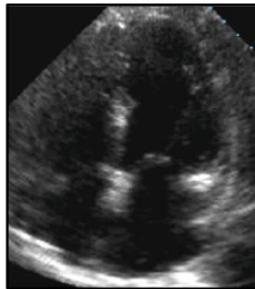
Pheno-group #1
BNP deficiency syndrome
HFpEF phenotype



Least cardiac remodeling/
dysfunction
Lowest BNP

Bi atrial enlargement
/ mild RV dysfunction

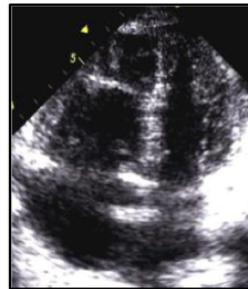
Pheno-group #2
Obesity-cardiometabolic
HFpEF phenotype



Most severely impaired
myocardial relaxation
Highest prevalence of
diabetes

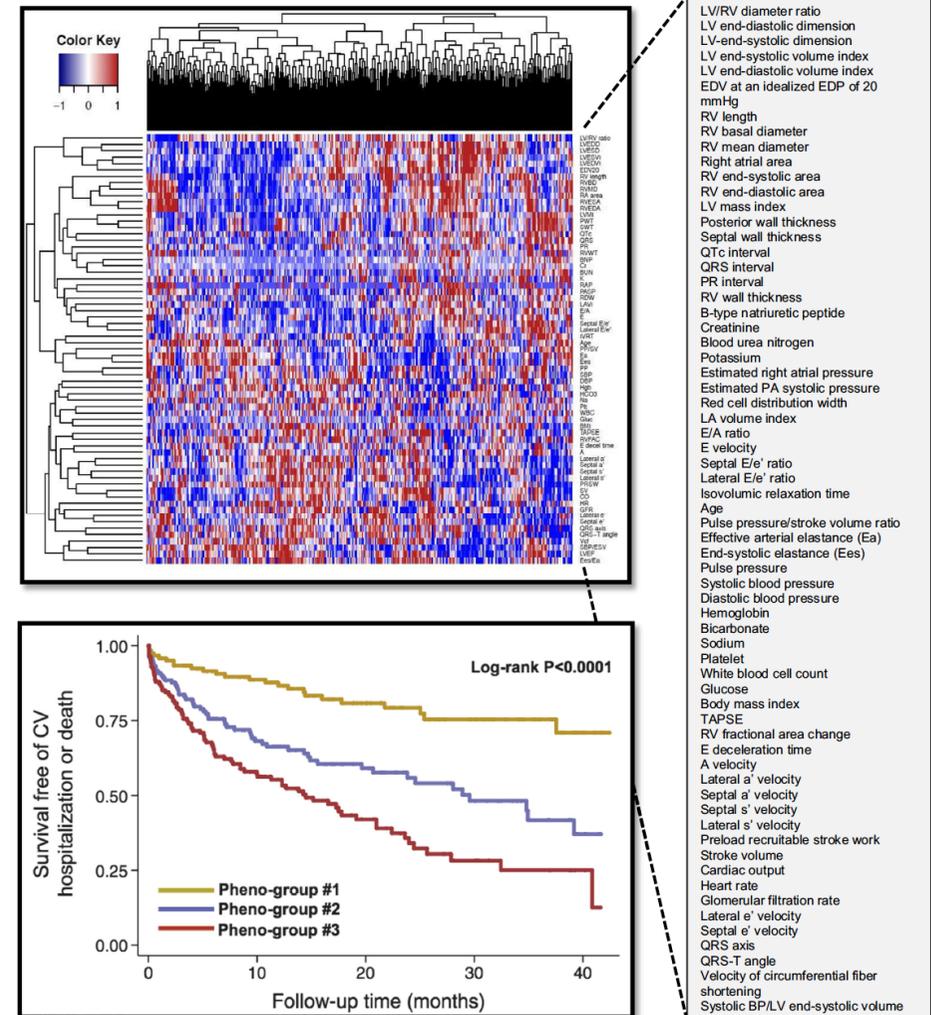
LA enlargement /
normal size cardiac chamb.

Pheno-group #3
RV failure + cardiorenal
HFpEF phenotype



Most severe electrocardiac
remodeling, RV dysfunction,
renal dysfunction

Bi atrial enlargement /
severe RV dysfunction



HFpEF

DEEP PHENOTYPING HFpEF REGISTRIES

LAP>>RAP
No RV failure
PVR normal

REDUCE-LAP
(inter-atrial shunt device)

High BP
Volume up

PARAGON (LCZ696)
PRESERVED, EMPEROR (SGLT-2 inhibition)

Ambulatory, exercise intolerant

INDIE, KNOCK-OUT (nitrites)
PANACHE (partial A1R-agonist)

CpcPH

SERENADE (ERA)
SOUTHPAW (prostacyclin)

Amyloid phenotype

ATTR-ACT (TTR stabilizer)
ENDEAVOUR (TTR RNAi)

HCM phenotype

LIBERTY (eleclazine)