La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 45, Nº 6 **12 juillet 2021**

ML 1626

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Médicaments contre l'insuffisance cardiaque chronique .....p. 41

Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégés par les règlements américains et internationaux sur le copyright. Il est interdit de transmettre, reproduire ou distribuer le contenu de La Lettre Médicale.

Il est strictement interdit de partager un mot de passe avec un non-abonné ou de distribuer le contenu de ce site à une tierce partie.

En accédant à et en lisant le contenu ci-joint, j'accepte de me conformer aux règlements américains et internationaux sur le copyright et ces conditions du Medical Letter, Inc.

Pour plus de renseignements, cliquez sur: Subscriptions, Site Licenses, Reprints

Ou appellez le service à la clientele: 800-211-2769

Les publications de The Medical Letter Inc. sont protégées par les règlements américains et internationaux sur le copyright.
Il est strictement interdit de transmettre, reproduire et distribuer le contenu de La Lettre Médicale.
Pour plus de renseignement, composez le 800-211-2769

La Lettre Médicale®
Sur les Médicaments et la Thérapeutique
Adaptée pour le Canada

Volume 45, Nº 6 (ML 1626) 12 juillet 2021

ML 1626

DANS CE NUMÉRO

Médicaments contre l'insuffisance cardiaque chronique ..... p. 41

Médicaments contre l'insuffisance cardiaque chronique

Révisé le 1/7/21: Voir la page 46

TABLEAUX

Traitement initial de l'ICFER ..... p. 41
Quelques médicaments contre l'ICFER..... p.42-43
Résultats des études DAPA-HF et EMPEROR-Reduced ..... p. 45
Tableau comparateur : Quelques médicaments contre l'ICFER (en anglais) .....en ligne

Parmi les patients atteints d'insuffisance cardiaque (IC) chronique, ceux dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est ≤ 40 % sont atteints d'IC à fraction d'éjection réduite (ICFER) et ceux dont la FEVG est ≥ 50 % sont atteints d'IC à fraction d'éjection préservée (ICFEP). Les patients dont la FEVG est comprise entre 41 et 49 % constituent un groupe intermédiaire, plus proche des patients atteints d'ICFEP[1].

TRAITEMENT STANDARD – Un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (ARNI) est désormais préférable à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (iECA) ou à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) chez les patients atteints d'IC de classe II à IV selon la NYHA. Les bienfaits sont plus évidents chez les patients atteints d'ICFER. Chez les patients qui ne tolèrent pas un ARNI ou qui n'y ont pas accès en raison du prix, il faut utiliser un iECA ou un ARA.

Tous les patients atteints d'ICFER de stade C (cardiopathie structurelle avec symptômes d'IC actuels ou antérieurs) selon l'ACC/AHA doivent recevoir, sauf contre-indication, un ARNI (de préférence), un iECA ou un ARA, un bêtabloquant choisi en fonction des données probantes, un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) et un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) et, en cas de surcharge volémique, un diurétique. L'ajout de dinitrate d'isosorbide et d'hydralazine serait bénéfique chez les patients de race noire, surtout ceux qui, malgré un traitement standard, présentent des symptômes persistants de classe III ou IV selon la NYHA.

Il faut envisager d'ajouter l'inhibiteur des canaux I_f ivabradine chez les patients en rythme sinusal atteints d'IC de classe II ou III selon la NYHA dont la FEVG est ≤ 35 % et la fréquence cardiaque au repos est ≥ 70 bpm malgré la prise d'un bêtabloquant à dose cible ou maximale tolérée[2,3].

Tableau 1. Traitement initial de l'ICFER[1]

- ARNI (de préférence), iECA ou ARA
- Bêtabloquant (choisi en fonction des données probantes)[2]
- Antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM)
- Inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2)
- Diurétique (en cas de surcharge volémique)[3]
- Dinitrate d'isosorbide/hydralazine (chez les patients de race noire[4])

1. ACC/AHA Stage C. CW Yancy et coll. J Am Coll Cardiol 2013; 62:e147; CW Yancy et coll. Circulation 2017; 136:e137; TM Maddox et coll. J Am Coll Cardiol 2021; 77:772.
2. Bisoprolol, carvédilol ou succinate de métoprolol (non homologué au Canada).
3. Les diurétiques de l'anse sont plus efficaces que les diurétiques thiazidiques.
4. Surtout les patients qui présentent des symptômes persistants de classe III ou IV selon la NYHA malgré la prise d'un ARNI, d'un iECA ou d'un ARA, d'un bêtabloquant et d'un ARM à dose cible ou maximale tolérée. L'association peut être envisagée chez les patients qui ne sont pas de race noire qui ne tolèrent pas un ARNI, un iECA ou un ARA.

Chez les patients atteints d'IC chronique symptomatique et dont la FEVG est ≤ 45 %, l'inhibiteur de la guanylate cyclase soluble par voie orale vériciguat (non homologué au Canada) a modestement réduit le risque de survenue d'un paramètre d'évaluation composé de la première hospitalisation pour IC ou du décès d'origine cardiovasculaire[4].

La digoxine réduit les symptômes d'IC et le taux d'hospitalisation pour IC chez les patients atteints d'ICFER, mais elle ne réduit pas la mortalité[1,3].

ARNI – L'association à dose fixe de l'inhibiteur de la néprilysine sacubitril et de l'ARA valsartan (*Entresto*) est homologuée par Santé Canada et la FDA dans le but de réduire le risque d'hospitalisation pour IC et de décès d'origine cardiovasculaire chez tous les patients atteints d'IC chronique, mais les bienfaits sont les plus évidents chez les patients atteints d'ICFER[5].

Dans une étude avec répartition aléatoire et à double insu menée auprès de patients atteints d'ICFER de classe II à IV selon la NYHA (PARADIGM-HF), le taux composé des décès d'origine cardiovasculaire et des hospitalisations pour IC était significativement inférieur sous le sacubitril/valsartan que sous l'iECA énalapril (21,8 c. 26,5 %)[6]. Une étude semblable ayant comparé le sacubitril/valsartan au valsartan seul chez des patients atteints d'ICFEP (PARAGON-HF) a manqué de peu la signification statistique pour le même paramètre d'évaluation principal, mais des analyses de sous-groupes ont laissé penser que le sacubitril/valsartan serait plus

Tableau 2. Quelques médicaments contre l'ICFER

Médicament	Quelques présentations par voie orale	Posologie initiale habituelle (adultes)[1]	Posologie maximale habituelle (adultes)[1]	Coût aux É.-U.[2]	Coût au Canada[12]
Inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine					
Sacubitril/valsartan – *Entresto* (Novartis)	co. à 24/26, 49/51, 97/103 mg	49/51 mg 2 f.p.j.[3]	97/103 mg 2 f.p.j.	582,90 $	234,60 $
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (iECA)					
Captopril – générique	co. à 12,5, 25, 50, 100 mg[4]	6,25 mg 3 f.p.j.	50 mg 3 f.p.j.	160,40	50,30
Cilazapril – générique *Inhibace* (Cheplapharm)	co. à 1, 2,5, 5 mg[4] co. à 2,5, 5 mg[4]	0,5 mg 1 f.p.j.	2,5 mg 1 f.p.j.	N.D. N.D.	12,90 31,60
Énalapril – générique *Vasotec* (Organon; Bausch Health aux É.-U.)	co. à 2,5, 5, 10, 20 mg	2,5 mg 2 f.p.j.	10 mg 2 f.p.j.	28,10 1144,20	15,90 92,70
Fosinopril[5,13] – générique	co. à 10, 20, 40 mg[4,14]	5-10 mg 1 f.p.j.[15]	40 mg 1 f.p.j.	8,10	15,70
Lisinopril – générique *Prinivil* (Merck) *Zestril* (AstraZeneca; Almatica aux É.-U.)	co. à 2,5, 5, 10, 20, 40 mg[16] co. à 5, 10, 20 mg co. à 2,5, 5, 10, 20, 30, 40 mg[16]	2,5-5 mg 1 f.p.j.	40 mg 1 f.p.j.[17]	3,70 95,40 398,70	14,70 N.H.C. 66,60
Périndopril[5,13] – générique *Coversyl* (Servier)	co. à 2, 4, 8 mg	2 mg 1 f.p.j.	16 mg 1 f.p.j.[18] 4-8 mg 1 f.p.j.[18]	40,50 N.D.	6,10 28,00
Quinapril – générique *Accupril* (Pfizer)	co. à 5, 10, 20, 40 mg	5 mg 2 f.p.j.	20 mg 2 f.p.j.	75,30 292,00	6,80 64,10
Ramipril – générique *Altace* (Bausch Health; Pfizer aux É.-U.)	caps. à 1,25, 2,5, 5, 10 mg[19]	1,25-2,5 1 f.p.j.[20]	10 mg 1 f.p.j.[21]	39,90 220,80	4,90 60,10
Trandolapril – générique *Mavik* (BGP Pharma)	co. à 1, 2, 4 mg[22]	1 mg 1 f.p.j.	4 mg 1 f.p.j.	14,20 N.D.	7,50 32,30
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)					
Candésartan – générique *Atacand* (AstraZeneca)	co. à 4, 8, 16, 32 mg	4-8 mg 1 f.p.j.	32 mg 1 f.p.j.	75,30 298,00	6,80 44,40
Losartan[5] – générique *Cozaar* (Organon; Merck aux É.-U.)	co. à 25, 50, 100 mg	25-50 mg 1 f.p.j.	150 mg 1 f.p.j.[23]	14,00 333,90	9,40 58,30
Valsartan – générique *Diovan* (Novartis)	co. à 40, 80, 160, 320 mg[4,24]	20-40 mg 2 f.p.j.	160 mg 2 f.p.j.	40,50 506,80	13,00 84,00
Bêtabloquants					
Bisoprolol[5] – générique	co. à 5, 10 mg[4]	1,25 mg 1 f.p.j.	10 mg 1 f.p.j.	24,20	3,10
Carvédilol – générique *Coreg* (GSK) libération prolongée – générique *Coreg CR*	co. à 3,125, 6,25, 12,5, 25 mg caps. ER à 10, 20, 40, 80 mg	3,125 mg 2 f.p.j. 10 mg 1 f.p.j.	25 mg 2 f.p.j. (> 85 kg : 50 mg 2 f.p.j.) 80 mg 1 f.p.j.	6,00 296,50 213,70 275,30	14,60 N.H.C. N.H.C. N.H.C.
Succinate de métoprolol – générique *Toprol-XL* (Aralez)	co. ER à 25, 50, 100, 200 mg[4]	12,5-25 mg 1 f.p.j.	200 mg 1 f.p.j.	22,50 94,20	N.H.C. N.H.C.

ER : libération prolongée; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; N.H.C. : non homologué au Canada; f.p.j. : fois par jour

1. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
2. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie maximale habituelle la plus faible chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly 5 mai 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
3. La dose initiale est de 24/26 mg deux fois par jour chez les patients sous un iECA ou un ARA à faible dose, pour un nouveau traitement, et lorsque le DFGe est < 30 mL/min/1,73 m² ou en présence d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou encore d'hypotension. Le sacubitril/valsartan n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).
4. Présenté en comprimés rainurés.
5. Non homologué par Santé Canada ou la FDA pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

efficace que le valsartan seul chez les patients dont la FEVG se situe entre 45 et 57 % ainsi que chez les femmes[7,8].

Les résultats préliminaires d'une étude avec répartition aléatoire et à double insu (LIFE) menée auprès de 335 patients atteints d'IC avancée (IC de classe IV selon la NYHA au cours des 3 mois précédents, FEVG ≤ 35 %, taux élevé de peptides natriurétiques, tension artérielle systolique ≥ 90 mm Hg et ≥ 1 autre trouvaille objective d'IC avancée) n'ont pas donné lieu à un avantage de l'association sacubitril/valsartan par rapport au valsartan seul en ce qui concerne la réduction du taux de peptides natriurétiques ou l'amélioration des résultats cliniques à 24 semaines[9].

Posologie – Les patients sous un iECA ou un ARA à dose modérée ou forte peuvent commencer le sacubitril/valsartan à raison de 49/51 mg deux fois par jour. Il faut mettre fin au traitement par un iECA 36 heures avant d'instaurer l'association. La dose de sacubitril/valsartan doit être doublée toutes les 2 semaines en fonction de la tolérabilité jusqu'à une dose cible de 97/103 mg deux fois par jour. La posologie recommandée est de 24/26 mg deux fois par jour pour un nouveau traitement, ainsi que chez les patients sous un iECA ou un ARA à faible dose et ceux dont le DFGe est < 30 mL/min/1,73 m² (au Canada, le sacubitril/valsartan n'est pas recommandé chez les patients dont le DFGe est < 30 mL/min/1,73 m²) ou qui sont atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou d'hypotension. Le sacubitril/valsartan n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

Tableau 2. Quelques médicaments contre l'ICFER (suite)

Médicament	Quelques présentations par voie orale	Posologie initiale habituelle (adultes)[1]	Posologie maximale habituelle (adultes)[1]	Coût aux É.-U.[2]	Coût au Canada[12]
Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM)					
Éplérénone – générique *Inspra* (Upjohn; Pfizer aux É.-U.)	co. à 25, 50 mg	25 mg 1 f.p.j.[6]	50 mg 1 f.p.j.[6]	66,90 $ 376,40	61,80 $ 90,80
Spironolactone – générique *Aldactone* (Pfizer)	co. à 25, 50, 100 mg[4,26]	25 mg 1 f.p.j.[7,27]	50 mg 1 f.p.j.[7]	12,90 134,50	4,90 16,60
Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2)					
Dapagliflozine – *Forxiga; Farxiga* aux É.-U. (AstraZeneca)	co. à 5, 10 mg	10 mg 1 f.p.j.[8]	10 mg 1 f.p.j.	532,80	86,40
Empagliflozine – *Jardiance* (Boehringer Ingelheim/Lilly)[5]	co. à 10, 25 mg	10 mg 1 f.p.j.[9]	10 mg 1 f.p.j.	548,50	86,60
Diurétiques de l'anse					
Bumétanide – générique *Burinex* (Knight Pharmaceuticals)	co. à 0,5, 1, 2 mg co. à 1, 5 mg[4]	0,5-1 mg 1 ou 2 f.p.j.	10 mg 1 f.p.j. ou répartis	162,40 N.D.	N.H.C. 191,10
Furosémide – générique *Lasix* (Validus)	co. à 20, 40, 80 mg	20-40 mg 1 ou 2 f.p.j.	600 mg 1 f.p.j. ou répartis[29]	27,20	8,60
Torasémide – générique	co. à 5, 10, 20, 100 mg	10-20 mg 1 f.p.j.	200 mg 1 f.p.j. ou répartis	49,40	N.H.C.
Vasodilatateurs					
Dinitrate d'isosorbide/hydralazine – *BiDil* (Arbor)[10]	co. à 20/37,5 mg	20 mg/37,5 mg 3 f.p.j.	40 mg/75 mg 3 f.p.j.	690,10	N.H.C.
Dinitrate d'isosorbide – générique	co. à 5, 10, 20, 30, 40 mg[30]	20-30 mg 3 f.p.j.	40 mg 3 f.p.j.	141,20	15,80
Hydralazine – générique	co. à 10, 25, 50, 100 mg[31]	25-50 mg 3 f.p.j.	100 mg 3 f.p.j.	23,80	17,20
Inhibiteur des canaux I_f					
Ivabradine – *Lancora* (Servier Canada Inc.); *Corlanor* (Amgen) aux É.-U.	co. à 5, 7,5 mg	5 mg 2 f.p.j.[11]	7,5 mg 2 f.p.j. (hausser la dose jusqu'à une FC de 50-60 bpm)	491,50	103,40
Inhibiteur de la guanylate cyclase soluble					
Vériciguat – *Verquvo* (Merck)	co. à 2,5, 5, 10 mg	2,5 mg 1 f.p.j.	10 mg 1 f.p.j.	582,90	N.H.C.

6. Posologie lorsque la kaliémie est ≤ 5 mmol/L (≤ 5 mEq/L) et le DFGe est ≥ 50 mL/min/1,73 m². Lorsque le DFGe est entre 30 et 49 mL/min/1,73 m², la posologie initiale est de 25 mg tous les deux jours et la posologie d'entretien est de 25 mg 1 fois par jour. Non recommandé lorsque le DFGe est ≤ 30 mL/min/1,73/m². Les ajustements posologiques sont fonction de la kaliémie; ≥ 6,0 mmol/L (≥ 6,0 mEq/L) : retenir la dose et reprendre à 25 mg tous les deux jours lorsque les valeurs sont < 5,5 mmol/L (< 5,5 mEq/L); au Canada, reprendre lorsque le taux chute à < 5 mmol/L; 5,5-5,9 mmol/L (5,5-5,9 mEq/L) : retenir la dose si elle est de 25 mg tous les deux jours, réduire la dose de 25 mg 1 fois par jour à 25 mg tous les deux jours ou de 50 mg 1 fois par jour à 25 mg 1 fois par jour; 5,0-5,4 mmol/L (5,0-5,4 mEq/L) : pas d'ajustement; < 5,0 mmol/L (< 5,0 mEq/L) : augmenter la dose de 25 mg tous les deux jours à 25 mg 1 fois par jour ou de 25 mg 1 fois par jour à 50 mg 1 fois par jour.
7. Posologie lorsque la kaliémie est ≤ 5 mmol/L (≤ 5 mEq/L) et le DFGe est ≥ 50 mL/min/1,73 m². Lorsque la kaliémie est ≤ 5 mmol/L (≤ 5 mEq/L) et le DFGe est entre 30 et 49 mL/min/1,73 m², la posologie initiale est de 25 mg tous les deux jours. Si la kaliémie est ≥ 5 mmol/L (≥ 5,5 mEq/L), retenir la dose jusqu'à ce que la kaliémie s'abaisse à < 5,0 mmol/L (< 5 mEq/L) puis envisager de reprendre le traitement à une dose réduite. Non recommandé lorsque le DFGe est ≤ 30 mL/min/1,73 m².
8. Il n'est pas recommandé d'instaurer la dapagliflozine pour maîtriser la glycémie chez les patients dont le DFGe est < 45 mL/min/1,73 m², mais les patients atteints d'IC chronique dont le DFGe est ≥ 30 mL/min/1,73 m² peuvent prendre ce médicament pour réduire le risque de décès d'origine CV et d'hospitalisation pour IC (PS Jhund et coll. Circulation 2021; 143:298).
9. Il ne faut pas utiliser l'empagliflozine pour maîtriser la glycémie chez les patients dont le DFGe est ≤ 45 mL/min/1,73 m²; mais des doses uniquotidiennes de 10 mg ont montré avoir un effet bénéfique sur les plans rénal et cardiaque chez les patients dont le DFGe est ≥ 20 mL/min/1,73 m² (M Packer et coll. N Engl J Med 2020; 383:1413). Au Canada, l'empagliflozine est contre-indiquée chez les patients dont le DFGe est < 30 mL/min/1,73 m².
10. Homologué par la FDA en traitement d'appoint de l'IC chez les patients de race noire.
11. Une dose initiale de 2,5 mg 2 fois jour peut être utilisée chez les patients atteints d'un trouble de la conduction sous-jacent ou qui présentent un risque supérieur de préjudice hémodynamique (et au Canada, en concomitance avec les inhibiteurs du CYP3A4 ou chez les patients de > 75 ans). Contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).
12. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie maximale habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, mai 2021).
13. Homologué par Santé Canada pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.
14. Commercialisé au Canada en comprimés non rainurés à 10 et 20 mg.
15. Au Canada, la dose initiale habituelle chez les adultes est de 10 mg 1 fois par jour.
16. Commercialisé au Canada en comprimés à 5, 10 et 20 mg.
17. Au Canada, la dose maximale habituelle chez les adultes est de 35 mg 1 fois par jour.
18. Au Canada, la dose maximale habituelle chez les adultes est de 4-8 mg 1 fois par jour.
19. Commercialisé au Canada en capsules à 1,25, 2,5, 5, 10 et 15 mg.
20. Au Canada, la dose initiale habituelle chez les adultes est de1,25 à 2,5 mg 2 fois par jour.
21. Au Canada, la dose maximale habituelle chez les adultes est de 5 mg 2 fois par jour.
22. Commercialisé au Canada en capsules à 0,5, 1, 2 et 4 mg.
23. Au Canada, la dose maximale habituelle chez les adultes est de 100 mg une fois par jour.
24. Au Canada, les comprimés ne sont pas rainurés.
25. Au Canada, la dose initiale habituelle chez les adultes est de 40 mg 2 fois par jour.
26. Commercialisé au Canada en comprimés non rainurés à 25 et 100 mg.
27. Au Canada, la dose initiale habituelle chez les adultes est de 12,5 mg 1 fois par jour.
28. Au Canada, *Lasix* (Sanofi Aventis) n'est commercialisé qu'en solution orale de 10 mg/mL et *Lasix Special* est commercialisé en comprimés à 500 mg (à l'intention des patients dont la fonction rénale est gravement ralentie).
29. Au Canada, la dose maximale habituelle chez les adultes est de 200 mg 1 fois par jour ou répartis.
30. Commercialisé au Canada en comprimés rainurés à 10 et 30 mg
31. Commercialisé au Canada en comprimés rainurés à 10, 25, 50 mg.

Effets indésirables – L'association sacubitril/valsartan peut causer l'hypotension, l'insuffisance rénale et l'hyperkaliémie, mais moins souvent que les iECA et les ARA. Le sacubitril/valsartan pourrait causer l'angiœdème, surtout chez les patients de race noire et ceux qui présentent des antécédents d'angiœdème. Le sacubitril/valsartan est contre-indiqué chez les patients qui présentent des antécédents d'angiœdème lié à un traitement antérieur par un iECA ou un ARA ainsi que ceux qui sont atteints d'angiœdème héréditaire.

Interactions médicamenteuses – Le sacubitril/valsartan est contre-indiqué avec un iECA ou dans les 36 heures suivant la dernière dose en raison du risque accru d'angiœdème. Il ne doit pas être utilisé avec un ARA. Le risque d'hyperkaliémie est accru lors de la coadministration de sacubitril/valsartan et de diurétiques d'épargne potassique, d'inhibiteurs de la rénine, de triméthoprime/sulfaméthoxazole ou d'autres médicaments qui élèvent la kaliémie. La fonction rénale pourrait s'aggraver et une insuffisance rénale aiguë pourrait survenir chez les patients qui prennent le sacubitril/valsartan avec un AINS. L'emploi concomitant de lithium et d'un ARA augmente les concentrations sériques de lithium; la surveillance fréquente est recommandée. Le valsartan est un substrat du polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP) 1B1; l'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'OATP1B1, comme l'atorvastatine (*Lipitor* et génériques [et autres aux É.-U.]), pourrait hausser les concentrations sériques du valsartan[10,11].

iECA – Le traitement par un iECA atténue les symptômes (généralement sur 4 à 12 semaines), diminue les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et prolonge la survie des patients atteints d'ICFER. Aucune donnée n'indique qu'un iECA est plus efficace qu'un autre pour le traitement de l'ICFER.

Posologie – Les iECA doivent être instaurés à faible dose, laquelle doit être progressivement augmentée jusqu'à la dose maximale tolérée en visant les doses quotidiennes maximales habituelles indiquées au Tableau 2.

Effets indésirables – Les effets indésirables les plus fréquents des iECA sont liés à l'augmentation du taux de bradykinine (toux et, plus rarement, angiœdème), à la suppression de l'angiotensine II (hypotension et insuffisance rénale) et à la réduction de la production d'aldostérone (hyperkaliémie); il faut surveiller la tension artérielle, la fonction rénale et la kaliémie. Les iECA doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui présentent un risque d'hypotension excessive, qui ont une créatininémie > 265 μmol/L (> 3 mg/dL) ou une kaliémie > 5,0 mmol/L (> 5,0 mEq/L) ou qui présentent une sténose bilatérale des artères rénales. Les iECA ne doivent pas être employés chez les patients qui présentent des antécédents d'angiœdème. L'angiœdème induit par les iECA a plus tendance à se produire chez les patients de race noire.

Interactions médicamenteuses – Les iECA ne doivent pas être administrés en concomitance avec un ARA ou un ARNI. L'utilisation des iECA avec des diurétiques d'épargne potassique, des inhibiteurs de la rénine, du triméthoprime/sulfaméthoxazole ou d'autres médicaments qui haussent le taux sérique de potassium accroît le risque d'hyperkaliémie. Les AINS réduiraient l'efficacité des iECA et augmenteraient le risque d'insuffisance rénale. L'emploi concomitant de lithium et d'un iECA augmente les concentrations sériques de lithium; la surveillance fréquente est recommandée. La coadministration d'une thiopurine et d'un iECA cause la leucopénie et l'anémie. Le captopril est un substrat du CYP2D6; son utilisation avec un inhibiteur du CYP2D6 en augmenterait les concentrations sériques[10]. Le quinapril (*Accupril* et génériques) contient du magnésium, qui réduit l'absorption des tétracyclines orales[12].

ARA – Un traitement prolongé par un ARA réduit les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et abaisserait la mortalité chez les patients atteints d'ICFER. Les ARA sont utilisés chez les patients qui ne tolèrent pas les iECA en raison de toux ou d'angiœdème et chez les patients déjà sous un ARA avant le diagnostic d'IC. Le candésartan (*Atacand* et génériques) et le valsartan (*Diovan* et génériques) sont les seuls ARA ayant reçu l'homologation de Santé Canada et de la FDA pour le traitement de l'IC; le losartan (*Cozaar* et génériques) est aussi grandement utilisé[13].

Posologie – Les ARA doivent être instaurés à faible dose et leur posologie progressivement augmentée jusqu'à la dose maximale tolérée, ce qu'on obtient généralement en doublant la dose jusqu'à la dose quotidienne maximale habituelle (voir le Tableau 2).

Effets indésirables – Tout comme les iECA, les ARA bloquent les effets de l'angiotensine II et causeraient l'hypotension, l'insuffisance rénale et l'hyperkaliémie, mais ils ne causent en général pas de toux. Comme c'est le cas pour les iECA, il faut surveiller la tension artérielle, la fonction rénale et la kaliémie. Les ARA ne causent probablement pas l'angiœdème.

Interactions médicamenteuses – Les ARA ne doivent pas être utilisés avec un iECA ou un ARNI. Les ARA administrés avec des diurétiques d'épargne potassique, des inhibiteurs de la rénine, le triméthoprime/sulfaméthoxazole ou d'autres médicaments qui haussent le taux de potassium accroissent le risque d'hyperkaliémie. Les AINS réduiraient l'efficacité des ARA et augmenteraient le risque d'insuffisance rénale. L'emploi concomitant de lithium et d'un ARA augmente les concentrations sériques de lithium; la surveillance fréquente est recommandée. Le losartan est un substrat des CYP3A4 et 2C9; les inducteurs de ces isoenzymes réduiraient l'efficacité du losartan et les inhibiteurs en augmenteraient les concentrations sériques et la toxicité[10]. Le valsartan est un substrat de l'OATP1B1; l'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'OATP1B1 comme l'atorvastatine augmenterait les concentrations sériques de valsartan[11].

BÊTABLOQUANTS – Un traitement prolongé par un bêtabloquant atténue les symptômes et améliore l'état clinique chez les patients atteints d'ICFER. Il a été démontré que le carvédilol (*Coreg* et autres; génériques seulement au Canada), le succinate de métoprolol (*Toprol XL* et génériques; non homologué au Canada) et le bisoprolol réduisent le taux d'hospitalisation pour IC et les décès chez les patients atteints d'ICFER. Le bisoprolol n'est pas homologué par Santé Canada ni la FDA pour le traitement de l'IC. Au Canada, le tartrate de métoprolol est utilisé, même s'il n'est pas homologué par Santé Canada pour le traitement de l'insuffisance cardiaque et que les données à l'appui de l'utilisation des préparations à action brève de métoprolol dans cette population sont limitées.

Posologie – Il faut instaurer les bêtabloquants à faible dose, qui est progressivement augmentée, en général à intervalles de 2 semaines, jusqu'à la dose maximale tolérée (voir le Tableau 2). Une aggravation transitoire des symptômes survient après l'instauration du traitement, et les bienfaits cliniques complets se font parfois attendre 3 à 6 mois, voire davantage.

Effets indésirables – Fatigue, hypotension, bradycardie, rétention hydrique asymptomatique et aggravation de l'insuffisance cardiaque sont possibles au cours des premières semaines de traitement. L'augmentation de la dose d'un diurétique administré en concomitance pourrait s'avérer utile. Le carvédilol, qui est doté d'une activité vasodilatatrice, causerait davantage l'hypotension que le métoprolol ou le bisoprolol. Les bêtabloquants doivent être utilisés avec prudence, voire être évités chez les patients atteints de bradycardie grave ou d'asthme significatif; le risque de bronchospasme serait plus faible sous le métoprolol et le bisoprolol en raison de leur sélectivité bêta-1.

Interactions médicamenteuses – Le carvédilol et le métoprolol sont des substrats du CYP2D6; l'emploi concomitant d'un inhibiteur du CYP2D6 en augmenterait les concentrations sériques et la toxicité. Le carvédilol est également un inhibiteur du transporteur de médicaments glycoprotéine P (P-gp); il augmente les concentrations sériques des substrats de la P-gp tels que la digoxine. Le bisoprolol est un substrat du CYP3A4; son utilisation avec des inducteurs du CYP3A4 en réduirait l'efficacité[10,12].

ARM – Lorsqu'ils sont ajoutés au traitement standard chez les patients atteints d'ICFER, les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) ont montré pouvoir réduire le risque de décès et d'hospitalisation pour IC[14,15]. Il est recommandé d'ajouter l'éplérénone (*Inspra* et génériques) ou la spironolactone (*Aldactone* et génériques) chez les patients atteints d'IC de classe II à IV selon la NYHA avec FEVG ≤ 35 %, kaliémie < 5,0 mmol/L (< 5,0 mEq/L) et DFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m² ou créatininémie ≤ 221 µmol/L (≤ 2,5 mg/dL) chez les hommes ou ≤ 177 µmol/L (≤ 2,0 mg/dL) chez les femmes. L'efficacité de l'éplérénone est semblable à celle de la spironolactone, mais l'éplérénone est plus coûteuse.

Posologie – Les recommandations posologiques initiales et les ajustements posologiques des ARM sont fonction de la kaliémie (voir le Tableau 2).

Effets indésirables – L'hyperkaliémie survient fréquemment avec les ARM; le risque est plus élevé chez les patients qui prennent aussi un iECA ou un ARA, ainsi que les patients atteints d'insuffisance rénale. Il ne faut pas instaurer les ARM chez les patients dont la kaliémie est > 5 mmol/L (> 5,0 mEq/L) et ils doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il faut surveiller la kaliémie, la créatininémie et la fonction rénale pendant le traitement.

La spironolactone exerce un effet antiandrogénique; elle cause des troubles de l'érection et une gynécomastie douloureuse chez les hommes, des irrégularités menstruelles chez les femmes et une perte capillaire chez les hommes et les femmes. L'activité antiandrogénique de l'éplérénone est moins intense et elle est associée à une incidence plus faible de ces effets.

Tableau 3. Résultats des études DAPA-HF et EMPEROR-Reduced

Traitement[3]	Paramètre d'évaluation composé[1]	Hospitalisation pour IC	Décès d'origine CV
DAPA-HF[2] (N = 4744)			
Dapagliflozine à 10 mg/jour	16,3 %*	9,7 %	9,6 %
Placebo	21,2 %	13,4 %	11,5 %
EMPEROR-Reduced[4] (N = 3730)			
Empagliflozine à 10 mg/jour	19,4 %*	13,2 %	10,0 %
Placebo	24,7 %	18,3 %	10,8 %

* Différence statistiquement significative c. placebo; CV : cardiovasculaire; IC : insuffisance cardiaque.
1. Paramètre d'évaluation principal composé des décès d'origine CV et des hospitalisations motivées par une aggravation de l'IC.
2. Inclut les patients atteints ou non de diabète de type 2. JJV McMurray et coll. N Engl J Med 2019; 381:1995
3. En plus du traitement standard de l'IC.
4. Inclut les patients atteints ou non de diabète de type 2. M Packer et coll. N Engl J Med 2020; 383:1413.

Interactions médicamenteuses – L'emploi d'un ARM avec d'autres médicaments qui augmentent les concentrations sériques de potassium augmente le risque d'hyperkaliémie. L'éplérénone est un substrat du CYP3A4. Son utilisation avec des inducteurs du CYP3A4 en abaisserait les concentrations sériques et par conséquent l'efficacité, et la prise avec des inhibiteurs du CYP3A4 en augmenterait la toxicité; l'emploi concomitant d'éplérénone et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiqué[10,12].

INHIBITEURS DES SGLT2 – Il est recommandé d'ajouter un inhibiteur du SGLT2 (iSGLT2) chez les patients atteints d'ICFER de classe II à IV selon la NYHA avec fonction rénale adéquate (DFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m² pour la dapagliflozine et ≥ 20 mL/min/1,73 m² pour l'empagliflozine; au Canada, DFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m² pour la dapagliflozine et l'empagliflozine). Initialement homologués par Santé Canada et la FDA pour améliorer la maîtrise de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2, tous les iSGLT2 actuellement commercialisés ont montré pouvoir réduire d'environ 30 % le risque d'hospitalisation pour IC chez ces patients[16]. Chez les patients atteints d'ICFER, avec ou sans diabète de type 2, les iSGLT2 dapagliflozine (*Forxiga*; *Farxiga* aux É.-U.) et empagliflozine (*Jardiance*) ont réduit le risque d'hospitalisation pour IC et de décès d'origine cardiovasculaire (voir le Tableau 3)[17,18].

Posologie – Il faut évaluer la fonction rénale avant d'instaurer un traitement par un iSGLT2. Les doses doivent être prises le matin pour éviter la nycturie.

Effets indésirables – Infections urinaires et mycoses génitales sont les effets indésirables les plus fréquents des iSGLT2. La gangrène de Fournier peut également survenir.

Interactions médicamenteuses – L'hypoglycémie est possible lorsqu'un iSGLT2 est utilisé en association avec l'insuline ou une sulfonylurée.

DIURÉTIQUES – La plupart des patients atteints d'insuffisance cardiaque présentent une rétention liquidienne. Les diurétiques soulagent les symptômes chez ces patients, mais leur effet sur la survie n'a pas été élucidé. Les diurétiques soulagent les symptômes d'œdème pulmonaire et d'œdème périphérique plus rapidement que les autres médicaments utilisés pour le traitement de l'IC. Les diurétiques de

l'anse tels que le furosémide (*Lasix* et génériques; génériques seulement au Canada), le bumétanide et le torasémide (non homologué au Canada) sont plus efficaces chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque que les diurétiques thiazidiques tels que l'hydrochlorothiazide et la chlortalidone. La demi-vie du torasémide et du bumétanide est plus longue et ces médicaments sont mieux absorbés que le furosémide, mais il n'existe pas de données cliniques appuyant l'efficacité de l'un plutôt que l'autre.

Posologie – Les diurétiques doivent être instaurés à faible dose et la posologie doit être progressivement augmentée jusqu'à ce que le débit urinaire s'élève et que le poids diminue (voir le Tableau 2). Des doses initiales plus fortes peuvent être utilisées chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou qui sont réfractaires aux diurétiques de l'anse. L'administration intraveineuse, l'emploi concomitant de deux diurétiques (un diurétique de l'anse et un diurétique thiazidique) ou l'ajout d'un ARM permettent parfois de surmonter la résistance aux diurétiques.

Effets indésirables – L'effet indésirable le plus courant des diurétiques de l'anse est l'hypokaliémie. Les diurétiques peuvent également aggraver la fonction rénale.

Interactions médicamenteuses – Les AINS diminuent l'efficacité des diurétiques. L'emploi concomitant de lithium et d'un diurétique hausserait les concentrations sériques de lithium; la surveillance fréquente est recommandée. Le torasémide est un substrat du CYP2C9; son emploi avec des inducteurs du CYP2C9 en réduirait l'efficacité et la prise concomitante avec des inhibiteurs du CYP2C9 en augmenterait les concentrations sériques et la toxicité[10,12].

VASODILATATEURS – Les patients de race noire atteints d'ICFER qui demeurent symptomatiques malgré un traitement standard, surtout ceux qui sont atteints d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la NYHA, bénéficient de l'ajout de l'association dinitrate d'isosorbide et hydralazine (commercialisés séparément et en association à dose fixe sous le nom de *BiDil*; non homologué au Canada). Cette association a montré pouvoir réduire le taux de première hospitalisation pour IC et prolonger la survie[19].

Le bienfait chez les patients qui ne sont pas de race noire est moins bien établi, mais l'association peut être envisagée chez les patients qui ne tolèrent pas les ARNI, les iECA ou les ARA.

Posologie – L'association dinitrate d'isosorbide/hydralazine doit être instaurée à faible dose, laquelle est augmentée toutes les 2 à 4 semaines (voir le Tableau 2). Il faut surveiller les patients pour détecter l'hypotension.

Effets indésirables – L'association dinitrate d'isosorbide/hydralazine cause l'hypotension, les céphalées et des étourdissements. L'hydralazine seule cause la tachycardie, la névrite périphérique et un syndrome lupoïde.

Interactions médicamenteuses – Les inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 (PDE5) comme le sildénafil (*Viagra*; *Revatio* et génériques) ne doivent pas être pris avec l'association dinitrate d'isosorbide/hydralazine en raison du risque d'effets hypotenseurs additifs.

IVABRADINE – L'inhibiteur du canal I_f ivabradine (*Lancora*; *Corlanor* aux É.-U.) ralentit la fréquence cardiaque des patients en rythme sinusal en inhibant le courant I_f du stimulateur cardiaque naturel. L'ivabradine n'a aucun effet sur la contractilité.

Dans une étude avec répartition aléatoire (SHIFT) menée auprès de patients atteints d'IC symptomatique avec FEVG $\leq$ 35 % et fréquence cardiaque au repos $\geq$ 70 bpm malgré un traitement par un bêtabloquant (si toléré), l'ajout d'ivabradine a significativement réduit les hospitalisations motivées par une aggravation de l'IC et les décès dus à l'IC comparativement au placebo, mais pas les décès d'origine cardiovasculaire. La plupart des patients de l'étude ne recevaient pas une dose cible d'un bêtabloquant[20,21].

Posologie – La posologie initiale d'ivabradine est de 5 mg deux fois par jour avec les repas. Une posologie initiale de 2,5 mg deux fois par jour peut être utilisée chez les personnes atteintes de troubles de conduction sous-jacents ou qui présentent un risque accru de préjudice hémodynamique. La posologie doit être ajustée toutes les deux semaines jusqu'à atteindre la fréquence cardiaque cible de 50 à 60 bpm (maximum 7,5 mg deux fois par jour; voir le Tableau 2). L'ivabradine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

Effets indésirables – Bradycardie symptomatique, hypertension, fibrillation auriculaire et effets visuels (intensification transitoire de la brillance causée par l'inhibition des courants électriques dans la rétine) ont été rapportés sous l'ivabradine. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de fibrillation auriculaire.

Interactions médicamenteuses – L'ivabradine est un substrat du CYP3A4; son emploi avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiqué et la prise concomitante avec des inducteurs du CYP3A4 ou des inhibiteurs modérés du CYP3A4 doit être évitée[10,12].

VÉRICIGUAT – Le stimulateur de la guanylate cyclase soluble par voie orale véricigUat (*Verquvo*; non homologué au Canada) est homologué par la FDA pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC et de décès d'origine cardiovasculaire après l'aggravation de l'IC (hospitalisation pour IC ou traitement par un diurétique i.v. en ambulatoire) chez les patients atteints d'IC symptomatique avec FEVG < 45 %.

Dans une étude clinique (VICTORIA), l'ajout du véricigUat au traitement standard, qui excluait en général les ARNI et les inhibiteurs du SGLT2, a modestement réduit le risque d'un paramètre d'évaluation composé du décès d'origine cardiovasculaire ou de la première hospitalisation pour IC. L'effet concernait principalement les hospitalisations; à titre de paramètre unique, les décès d'origine cardiovasculaire n'ont pas été réduits[4].

Posologie – La posologie initiale du véricigUat est de 2,5 mg une fois par jour avec des aliments; la dose doit être doublée toutes les deux semaines selon la tolérabilité, jusqu'à la dose quotidienne cible de 10 mg (voir le Tableau 2).

Effets indésirables – L'anémie est survenue chez 10 % des patients sous le véricigUat par rapport à 7 % des patients

sous le placebo. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour ce qui est du taux d'hypotension symptomatique ou de syncope.

Interactions médicamenteuses – Les inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 (PDE5) comme le sildénafil (*Viagra*, *Revatio* et génériques) ne doivent pas être pris simultanément avec le véricigiuat en raison du risque d'effets hypotenseurs additifs.

DIGOXINE – Chez les patients atteints d'ICFER, la digoxine réduit les symptômes et le taux d'hospitalisation, mais dans une étude prolongée menée principalement auprès de patients atteints d'ICFER de classe II ou III selon la NYHA, un traitement de 2 à 5 ans par la digoxine n'a eu aucun effet sur la mortalité[1,22]. Il n'existe pas de données relatives aux bienfaits de la digoxine dans le cadre des traitements actuels de l'IC. Une faible dose (0,125 mg/jour) est parfois utilisée chez les patients atteints d'ICFER qui demeurent symptomatiques sous un traitement standard; un taux sérique de digoxine de 0,64-1,15 nmol/L (0,5 à 0,9 ng/mL) est recommandé. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose en fonction de la fonction rénale, de l'âge et des médicaments concomitants.

Effets indésirables – Les effets indésirables les plus courants de la digoxine sont les anomalies de la conduction cardiaque, les arythmies, les nausées, les vomissements, la confusion et les troubles visuels.

Interactions médicamenteuses – La digoxine est un substrat de la P-gp; les inducteurs de la P-gp abaisseraient ses concentrations sériques et donc son efficacité, et les inhibiteurs (comme le carvédilol) augmenteraient sa toxicité[10]. Les diurétiques d'épargne potassique (principalement la spironolactone) réduiraient l'efficacité de la digoxine et les diurétiques de l'anse en augmenteraient la toxicité. L'emploi concomitant de digoxine et d'ivabradine augmente le risque de bradycardie[12].

GROSSESSE – Les **ARNI**, les **iECA** et les **ARA** sont contre-indiqués pendant la grossesse, car ils augmentent le risque fœtal d'insuffisance rénale et de décès.

Les **bêtabloquants** sont associés à un retard de croissance fœtale, mais les médicaments bêta-1-sélectifs (p. ex. métoprolol et bisoprolol) ont moins tendance à exercer un tel effet. Une analyse de 13 études de population a révélé que la prise de bêtabloquants au premier trimestre de la grossesse n'était pas associée à une augmentation générale des malformations congénitales, mais dans certaines études, leur emploi en début de grossesse était associé à un taux accru de fentes labiales ou palatines et d'anomalies cardiovasculaires et du tube neural[23].

Les **ARM** sont tératogènes et ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse. Les **iSGLT2** ne sont pas recommandés aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse en raison des effets indésirables rénaux observés chez les animaux.

Un **diurétique** doit être instauré avec prudence pendant la grossesse, car ces médicaments causent la déplétion volémique au cours des premières semaines d'utilisation, ce qui pourrait réduire la perfusion utéroplacentaire; les femmes en début de grossesse qui reçoivent déjà un diurétique peuvent généralement poursuivre le traitement.

Résumé : Médicaments pour traiter l'ICFER[1-3]

- Un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (ARNI) est désormais préférable à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (iECA) ou à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) chez les patients atteints d'IC de classe II à IV selon la NYHA, surtout dans les cas de fraction d'éjection réduite (ICFER; FEVG ≤ 40 %).
- En plus d'un ARNI, d'un iECA ou d'un ARA, tous les patients atteints d'ICFER de stade C selon l'ACC/AHA doivent recevoir, sauf contre-indication, un bêtabloquant choisi en fonction des données probantes, un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) et un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2).
- Chez les patients qui présentent une surcharge volémique, il faut ajouter un diurétique. Les diurétiques de l'anse sont plus efficaces que les diurétiques thiazidiques.
- Les patients de race noire atteints d'ICFER bénéficient de l'ajout du dinitrate d'isosorbide et de l'hydralazine, en particulier ceux qui présentent des symptômes persistants de classe III ou IV selon la NYHA malgré des doses cibles ou maximales tolérées d'un ARNI, d'un iECA ou d'un ARA, d'un bêtabloquant et d'un ARM.
- Chez les patients atteints d'IC de classe II ou III selon la NYHA avec FEVG ≤ 35 % qui sont en rythme sinusal, mais avec fréquence cardiaque au repos ≥ 70 bpm malgré des doses cibles ou maximales tolérées d'un bêtabloquant, l'ajout de l'inhibiteur des canaux I_f ivabradine doit être envisagé.
- Chez les patients atteints d'IC symptomatique avec FEVG ≤ 45 % récemment hospitalisés ou qui nécessitent un traitement par un diurétique i.v., l'ajout du stimulateur de la guanylate cyclase soluble véricigiuat (non homologué au Canada) a légèrement réduit le risque composé de la première hospitalisation pour IC ou du décès d'origine cardiovasculaire, mais pas le risque de décès d'origine cardiovasculaire seul.
- La digoxine réduit les symptômes et le taux d'hospitalisation pour IC chez les patients atteints d'ICFER, mais elle ne réduit pas la mortalité. On ne dispose pas de données relatives aux bienfaits de la digoxine dans le cadre des traitements actuels de l'IC.

1. CW Yancy et coll. J Am Coll Cardiol 2013; 62:e147.
2. CW Yancy et coll. Circulation 2017; 136:e137.
3. TM Maddox et coll. J Am Coll Cardiol 2021; 77:772.

Il n'existe aucune donnée relative à l'innocuité de l'association **dinitrate d'isosorbide/hydralazine** pendant la grossesse.

Une toxicité fœtale et des effets tératogènes cardiaques ont été observés dans le cadre des études animales portant sur l'**ivabradine**; les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement. Les femmes enceintes sous l'ivabradine doivent être surveillées pour détecter une bradycardie, une déstabilisation de l'IC et un risque de naissance prématurée (au troisième trimestre).

L'administration de **véricigiuat** à des animales gravides a entraîné des malformations cardiaques, une hausse des avortements et des résorptions, une baisse du poids des petits et un accroissement de la mortalité; le véricigiuat est par conséquent contre-indiqué pendant la grossesse. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée durant le traitement par le véricigiuat et pendant 1 mois après la fin du traitement. La **digoxine** est généralement considérée être sans danger pendant la grossesse.

ALLAITEMENT – Il n'existe pas de données relatives à la présence d'**ARNI** ou d'**ARA** dans le lait maternel. De faibles taux de certains **iECA** ont été retrouvés dans le lait maternel, mais l'on ne s'attend à aucun effet indésirable chez les

nourrissons allaités. Le **métoprolol** est le bêtabloquant de choix pour le traitement de l'IC chez les femmes qui allaitent; les bêtabloquants qui se lient peu aux protéines (p. ex. le **bisoprolol**) ont plus tendance à être sécrétés dans le lait maternel; il faut donc les éviter. Les **ARM** et les **iSGLT2** sont déconseillés chez les femmes qui allaitent. Les **diurétiques** réduisent le volume liquidien, ce qui pourrait se répercuter sur l'allaitement; ils ont déjà été utilisés intentionnellement pour supprimer l'allaitement. Il n'existe pas de données relatives à la présence de diurétiques de l'anse dans le lait maternel. Les diurétiques thiazidiques sont présents dans le lait maternel à faibles concentrations; aucun effet indésirable n'est attendu chez les nourrissons allaités. Il n'existe pas de données relatives à la présence de **dinitrate d'isosorbide** ou d'**hydralazine** dans le lait maternel. Les femmes sous l'**ivabradine** ou le **véricigiuat** doivent éviter d'allaiter. Le taux de **digoxine** dans le lait maternel est faible; il est recommandé d'éviter l'allaitement pendant deux heures après la prise du médicament. ■

Contenu additionnel à consulter en ligne

Tableau comparateur : Quelques médicaments contre l'ICFER (en anglais)
http://medicalletter.org/TML-article-1619e

1. CW Yancy et coll. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; 62:e147.
2. CW Yancy 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:e137.
3. TM Maddox et coll. 2021 update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol 2021; 77:772.
4. Véricigiuat (Verquvo) pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. Lettre Médicale 2021; 44:196.
5. En bref – Expansion de l'indication de sacubitril/valsartan (Entresto). Lettre Médicale 2021; 45:17.
6. JJV McMurray et coll. Angiotensin-neprilysin versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371:993.
7. SD Solomon et coll. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381:1609.
8. SD Solomon et coll. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. Circulation 2020; 141:352.
9. DL Mann et coll. LCZ696 in advanced heart failure—LIFE. American College of Cardiology Virtual Annual Scientific Session (ACC 2021), May 17, 2021. Accessible à https://bit.ly/3fg9jtD. Consulté le 26 mai 2021.
10. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. Med Lett Drugs Ther 2020; September 10 (epub). Accessible à : www.medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
11. FDA. Drug development and drug interactions: table of substrates, inhibitors and inducers. Accessible à www.fda.gov. Consulté le 26 mai 2021.
12. Drug Interactions from The Medical Letter. Accessible à : www.medicalletter.org/subDIO.
13. H Svanström et coll. Association of treatment with losartan vs candesartan and mortality among patients with heart failure. JAMA 2012; 307:1506.
14. F Zannad et coll. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011; 364:11.
15. B Pitt et coll. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341:709.
16. JA Jarcho. More evidence for SGLT2 inhibitors in heart failure. N Engl J Med 2020; 383:1481.
17. Dapagliflozine (Farxiga) – Nouvelle indication pour l'insuffisance cardiaque. Lettre Médicale 2020; 44:54.
18. Empagliflozine (Jardiance) contre l'insuffisance cardiaque Lettre Médicale 2020; 44:129.
19. AL Taylor et coll. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 2004; 351:2049.
20. K Swedberg et coll. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376:875.
21. Ivabradine (Corlanor) contre l'insuffisance cardiaque. Lettre Médicale 2015; 39:33.
22. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336:525.
23. MY Yacoob et coll. The risk of congenital malformations associated with exposure to β-blockers early in pregnancy: a meta-analysis. Hypertension 2013; 62:375.

PRÉSIDENT: **Mark Abramowicz, M.D.**; *VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION :* **Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P.**, Harvard Medical School; *RÉDACTRICE EN CHEF :* **Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.**; *RÉDACTEURS ADJOINTS:* **Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, MLS, Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.**; *RÉDACTEURS CONSULTATIFS:* **Joanna Esterow, PA-C, Mordechai Sacks, DMSc, PA-C, Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D**; *RÉDACTRICE CANADIENNE:* **Sandra R. Knowles, BScPhm; Sharon Yamashita, Pharm.D., FCSHP**, Sunnybrook Health Sciences Centre; *TRADUCTRICE:* **Élise Parent**, Déjà Vu Translation Services

COLLABORATEURS À LA RÉDACTION: **Carl W. Bazil, M.D., Ph.D.**, Columbia University College of Physicians and Surgeons; **Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P.**, Virginia Commonwealth University; **Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H.**, University of Michigan Medical School; **Eric J. Epstein, M.D.**, Albert Einstein College of Medicine; **Jane P. Gagliardi, M.D., M.H.S., F.A.C.P.**, Duke University School of Medicine; **David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D.**, Sunnybrook Health Sciences Centre; **Richard B. Kim, M.D.**, University of Western Ontario; **Franco M. Muggia, M.D.**, New York University Medical Center; **Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C.**, Yale School of Medicine; **Dan M. Roden, M.D.**, Vanderbilt University School of Medicine; **Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H.**, Harvard Medical School; **Neal H. Steigbigel, M.D.**, New York University School of Medicine; **Arthur M. F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R.**, Weill Medical College of Cornell University

DIRECTRICE-RÉDACTRICE EN CHEF ET DIRECTRICE, CONTENU: **Susie Wong**; *ADJOINTE À LA RÉDACTION:* **Karrie Ferrara**

DIRECTRICE DE L'ORGANISATION ET DE LA GESTION DES COMMANDES: **Cristine Romatowski**; *DIRECTRICE EXÉCUTIVE DES VENTES:* **Elaine Reaney-Tomaselli** *DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:* **Joanne F. Valentino**; *ÉDITRICE INTÉRIMAIRE:* **Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.**

Fondée en 1959 par Arthur Kallet et Harold Aaron, M.D.

Droit d'auteur avertissement:*The Medical Letter* est une organisation à but non lucratif qui fournit des recommendations impartiales sur les médicaments aux professionnels de la santé. Le processus de rédaction utilisé pour ses publications est basé sur une révision de la littérature publiée et non publiée, surtout les études cliniques contrôlées, et les opinions de ses consultants. *The Medical Letter* ne vend pas de publicité ni ne reçoit aucun soutien commercial. Aucune partie de cette publication ne peut être ni reproduite ni transmise par quelque moyen que ce soit sans une permission écrite préalable. Les rédacteurs ne garantissent pas que toutes les informations contenues dans cette publication sont entièrement exactes et complètes. Ils n'assument aucune responsabilité en ce qui concerne des dommage-intérêts provenant d'une erreur, d'une inexactitude ou d'une omission.

Services d'abonnement

Adresse:
The Medical Letter, Inc.
145 Huguenot St. Ste. 312
New Rochelle, NY 10801-7537

Service à la clientèle:
Tél: 800-211-2769 ou 914-235-0500
Télec.: 914-632-1733
Courriel: custserv@medicalletter.org
www.medicalletter.org

Permissions:
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à:
permissions@medicalletter.org

Abonnements (É.-U.):
1 an - 159 $; 2 ans - 298 $;
3 ans - 398 $. 65 $ par année pour les étudiants, internes, résidents et associés aux É.-U. et au Canada.
Réimpressions - 45 $/article ou numéro

Questions sur la licence d'utilisation du site:
Courriel: SubQuote@medicalletter.org
Tél.: 800-211-2769
Tarif special pour les groupes d'abonnement.

Connectez-vous:

Copyright 2021. ISSN 1532-8120

The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn up to 52 Credits per Year for Free

Choose CME from The Medical Letter in the format that's right for you!

- **Issue-based CME** – Each activity is based on a single issue of *The Medical Letter*. Read the issue, answer 10 post-activity questions, and submit answers online. Earn 2 credits/activity. Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Nonsubscribers: $15/2 credits.
- **Comprehensive Activities** – Available online or in print to Medical Letter subscribers. Earn 26 credits upon successful completion of a 130-question post-activity exam. Comprehensive activities are offered every January and July (total 52 credits per year). $79.50/activity or $74.50/activity with AutoRenew.

ACCREDITATION INFORMATION:

ACCME: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians. The Medical Letter designates this enduring material for a maximum of 2 *AMA PRA Category 1 Credits™*. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. This CME activity was planned and produced in accordance with the ACCME Essentials and Policies.

ABIM MOC: Successful completion of this CME activity, which includes participation in the evaluation component, enables the participant to earn up to 2 MOC points in the American Board of Internal Medicine's (ABIM) Maintenance of Certification (MOC) program. Participants will earn MOC points equivalent to the amount of CME credits claimed for the activity. It is the CME activity provider's responsibility to submit participant completion information to ACCME for the purpose of granting ABIM MOC credit. Your participation information will be shared with ABIM through PARS.

AAFP: The AAFP has reviewed The Medical Letter Continuing Education Program, and deemed it acceptable for AAFP credit. Term of approval is from 01/01/2021 to 12/31/2021. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. Credit approval includes the following session(s): 2.00 Enduring Materials, Self-Study AAFP Prescribed Credit(s) — The Medical Letter Continuing Education Program - Issue 1626.

AAPA: This activity has been reviewed by the AAPA Review Panel and is compliant with AAPA CME Criteria. This activity is designated for 52 AAPA Category 1 CME credits. Approval is valid from 5/2/2021 to 12/31/2022 . PAs should only claim credit commensurate with the extent of their participation. AAPA reference number: CME-202250.

ACPE: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education.

AOA: This activity, being ACCME (AMA) accredited, is acceptable for Category 2-B credit by the **American Osteopathic Association (AOA).**

The **American Nurses Credentialing Center (ANCC)** and the **American Academy of Nurse Practitioners (AANP)** accept *AMA PRA Category 1 Credit™* from organizations accredited by the ACCME.

Physicians in Canada: Members of The College of Family Physicians of Canada are eligible to receive Mainpro-M1 credits (equivalent to AAFP Prescribed credits) as per our reciprocal agreement with the American Academy of Family Physicians.

MISSION:

The mission of The Medical Letter's Continuing Medical Education Program is to support the professional development of healthcare providers including physicians, nurse practitioners, pharmacists, and physician assistants by providing independent, unbiased drug information and prescribing recommendations that are free of industry influence. The program content includes current information and unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs, their mechanisms of action, clinical trials, dosage and administration, adverse effects, and drug interactions. The Medical Letter delivers educational content in the form of self-study material.

The expected outcome of the CME program is to increase the participant's ability to know, or apply knowledge into practice after assimilating, information presented in materials contained in *The Medical Letter*. The Medical Letter will strive to continually improve the CME program through periodic assessment of the program and activities. The Medical Letter aims to be a leader in supporting the professional development of healthcare providers through Core Competencies by providing continuing medical education that is unbiased and free of industry influence. The Medical Letter does not sell advertising or receive any commercial support.

GOAL:

Through this program, The Medical Letter expects to provide the healthcare community with unbiased, reliable, and timely educational content that they will use to make independent and informed therapeutic choices in their practice.

DISCLOSURE:

Principal Faculty for this Activity:

Mark Abramowicz, M.D., President: no disclosure or potential conflict of interest to report.
Jean-Marie Pflomm, Pharm.D., Editor in Chief: no disclosure or potential conflict of interest to report.
Brinda M. Shah, Pharm.D., Consulting Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.

LEARNING OBJECTIVES FOR THIS ACTIVITY:

Activity participants will read and assimilate unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs and other treatment modalities. Activity participants will be able to select and prescribe, or confirm the appropriateness of the prescribed usage of, the drugs and other therapeutic modalities discussed in *The Medical Letter* with specific attention to clinical trials, pathophysiology, dosage and administration, drug metabolism and interactions, and patient management. Activity participants will make independent and informed therapeutic choices in their practice.

Upon completion of this activity, the participant will be able to:

1. Explain the current approach to the management of chronic heart failure.
2. Discuss the pharmacologic options available for treatment of chronic heart failure and compare them based on their efficacy, dosage, potential adverse effects, drug interactions, and cost.
3. Determine the most appropriate therapy given the clinical presentation of an individual patient with chronic heart failure.

CREDIT:

Participants who complete this activity and achieve a score of 70% or higher on the post-activity exam will be awarded 2 credits.

Privacy and Confidentiality: The Medical Letter guarantees our firm commitment to your privacy. We do not sell any of your information. Secure server software (SSL) is used for commerce transactions through VeriSign, Inc. No credit card information is stored.
IT Requirements: Windows 7/8/10, Mac OS X+; current version of Microsoft IE/Edge, Mozilla Firefox, Google Chrome, Safari, or any other compatible web browser; high-speed connection.

Have any questions? Call us at 800-211-2769 or 914-235-0500 or e-mail us at: custserv@medicalletter.org

Questions on next page

The Medical Letter®
Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS PAGE

To earn credit, go to: medicalletter.org/CMEstatus

Note: The participant should read the post-activity questions prior to beginning the activity. After careful review of the text, tables, and cited references, the participant should take time to reflect on how the newly acquired knowledge will be applied to clinical practice, affect patient care, and improve outcomes.

Issue 1626 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #111-120 in Comprehensive Activity #84, available July 2021)

Drugs for Chronic Heart Failure

1. Unless contraindicated, all patients with ACC/AHA Stage C HFrEF should take:
   a. an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor
   b an evidence-based beta blocker
   c. a mineralocorticoid receptor antagonist
   d. all of the above

2. In Black patients with HFrEF who have persistent NYHA class III-IV symptoms despite standard treatment, addition of which of the following has been shown to increase survival?
   a. isosorbide dinitrate/hydralazine
   b. a thiazide diuretic
   c. digoxin
   d. furosemide

3. Use of sacubitril/valsartan:
   a. significantly lowered the composite rate of cardiovascular death or hospitalization for heart failure compared to enalapril in patients with NYHA class II-IV HFrEF
   b. significantly lowered the composite endpoint of cardiovascular death or hospitalization for heart failure compared to valsartan alone in patients with HFpEF
   c. significantly imporved clinical outcomes at 24 weeks compared to valsartan alone in patients with advanced heart failure
   d. all of the above

4. Use of an sacubatril/valsartan is contraindicated in:
   a. Black patients
   b. patients with a history of angioedema related to previous ACE inhibitor or ARB therapy
   c. patients with hypokalemia
   d. all of the above

5. Which of the following beta blockers has been shown to reduce the rates of hospitalization for heart failure and death in patients with HFrEF?
   a. carvedilol
   b. metoprolol succinate
   c. bisoprolol
   d. all of the above

6. Mineralocorticoid receptor antagonists frequently cause:
   a. renal damage
   b. hepatotoxicity
   c. hyperkalemia
   d. acne

7. Which of the following statements about the use of SGLT2 inhibitors is true?
   a. they have all been shown to reduce hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes
   b. only dapagliflozin and empagliflozin have been shown to reduce a composite risk of hospitalization for heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure, with or without type 2 diabetes
   c. renal impairment can limit their use in patients with heart failure
   d. all of the above

8. Addition of ivabradine to standard therapy should be considered for patients with NYHA class II-III heart failure and a LVEF ≤35% who:
   a. have a resting heart rate of ≥70 bpm despite taking maximally tolerated doses of a beta blocker
   b. have concomitant atrial fibrillation
   c. cannot take an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor because of severe hepatic impairment
   d. all of the above

9. Which of the following statements about vericiguat is true?
   a. it modestly reduced a composite endpoint of death from cardiovascular causes or first hospitalization for heart failure in the VICTORIA trial
   b. it is injected subcutaneously once weekly
   c. it is considered safe for use during pregnancy
   d. all of the above

10. In patients with HFrEF, digoxin:
    a. improves symptoms
    b. decreases hospitalization rates
    c. has no effect on mortality
    d. all of the above

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-21-626-H01-P; Release: June 3, 2021, Expire: June 2, 2022
Comprehensive Activity 84: 0379-0000-21-084-H01-P; Release: July 2021, Expire: July 2022