

GESTION MÉDICAMENTEUSE APPROPRIÉE DANS LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

ANNEXE 19 DU DOCUMENT «GESTION MÉDICAMENTEUSE EN UCDG -3^{ÈME} ÉDITION [1]

Cette fiche pratique est présentée à titre indicatif et ne remplace pas le jugement du médecin, du pharmacien ou du nutritionniste.

Auteurs :

Marie-France Forget, M.D. gériatre, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

John Nam-Kha Nguyen, B.Pharm, M.Sc, M.A. Ed, pharmacien, Centre hospitalier de l'Université de Montréal



Réviseurs :

Dre Anique Ducharme, M.D., cardiologue, Institut de cardiologie de Montréal

Marie-Jeanne Kergoat, M.D., gériatre, Institut universitaire de gériatrie de Montréal,

CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Regroupement des Unités de Courte Durée Gériatriques
et des services hospitaliers de gériatrie du Québec

Illustrations : Victoire K-Bezeau

GÉNÉRALITÉS

Rappel physiologique, terminologie et présentations cliniques de l'insuffisance cardiaque chez la personne âgée

L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome clinique où les signes et symptômes sont associés à une atteinte structurelle ou fonctionnelle du cœur. Ces dernières entraînent souvent une rétention liquidienne excessive qui s'accumule dans le corps, comme les poumons et les parties déclives, soit les chevilles et mollets. L'œdème peut se retrouver sous les cuisses et au bas du dos (souvent appelée la région pré-sacrée) si la personne est alitée. La surcharge liquidienne peut prendre la forme d'épanchement pleural et d'ascite. Elle peut aussi épaissir les parois intestinales et/ou induire une congestion veineuse rénale. Une présentation sans congestion liquidienne évidente est possible. C'est-à-dire que pour certains, des signes d'hypoperfusion (faible diurèse/oligurie, extrémités froides, hypotension) peuvent prédominer. Pour d'autres, les signes et symptômes peuvent être élicités lorsqu'un effort supplémentaire est exigé, soit à l'exercice physique par exemple.

Un comité d'experts suggère une définition universelle endossée par plusieurs sociétés et associations [2]:

Syndrome clinique présentant ou ayant présenté des signes et symptômes découlant d'**anomalies cardiaques structurelles et/ou fonctionnelles**, en plus

TABLE DES MATIÈRES

GÉNÉRALITÉS	1
DÉMARCHE CLINIQUE.....	4
TRAITEMENTS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE AVEC FRACTION D'ÉJECTION RÉDUITE.....	9
Traitement pharmacologique de première ligne.....	9
Quelques règles à suivre	9
Les traitements d'appoint après que le traitement usuel est optimisé.....	12
Traitement pharmacologique de deuxième ligne.....	15
En présence d'insuffisance rénale.....	15
En présence d'hypotension artérielle	16
En besoin de simplification de traitements (problème de suivi, prise quotidienne), mais la tension est adéquate	17
TRAITEMENTS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE AVEC FRACTION D'ÉJECTION PRÉSERVÉE	18
Traitement pharmacologique de première ligne	18
MÉDICAMENTS À UTILISER AVEC VIGILANCE OU À ÉVITER DANS LE TRAITEMENT DE L'IC	20
CAS CLINIQUE 1	21
CAS CLINIQUE 2	22
CAS CLINIQUE 3	23

d'une **confirmation objective** de congestion pulmonaire ou systémique (par échocardiographie, radiologie, mesures hémodynamiques) ou d'une valeur de peptide natriurétique élevée.

Cette définition regroupe plusieurs syndromes d'IC (droite, valvulaire [sténose aortique, régurgitation mitrale], choc cardiogénique,...) et ne se limite pas à l'IC du ventricule gauche. Les différents syndromes et étiologies répondent à des plans de traitements spécifiques. Dans le contexte de notre fiche, l'IC du ventricule gauche sera majoritairement discutée.

Classification en fonction de la fraction d'éjection du ventricule gauche

Il y a plusieurs types d'IC classés en fonction de la fraction d'éjection du ventricule gauche. La fraction d'éjection est la proportion du sang éjectée par le ventricule gauche (durant la systole), en fonction de la quantité accumulée pendant le processus de remplissage cardiaque (fin de la diastole).

- l'IC **avec fraction d'éjection préservée ou normale** (ICFEP), soit une fraction d'éjection de 50 % et plus,
- l'IC **avec fraction d'éjection modérément réduite** (ICFEmr), soit une fraction d'éjection de 41 à 49 %,
- l'IC **avec fraction d'éjection réduite** (ICFER), soit une fraction d'éjection de 40 % et moins.
- Il y a aussi une catégorie qui réfère à une **fraction d'éjection antérieurement réduite**, mais maintenant au-dessus de 40% et améliorée de 10 points de pourcentage («improved heart failure»).
- le type d'IC où tous les signes, symptômes et paramètres sont normalisés, est nommé *en rémission* «heart failure in remission» plutôt que *résolu*. [2] L'esprit de ce terme réfère à la tendance de l'IC à fraction d'éjection réduite corrigée par traitement pharmacologique à se manifester à nouveau à la suite du retrait du traitement. [3]

Insuffisance cardiaque et facteur de l'âge

Les symptômes classiques, indépendants de la fraction d'éjection, sont la dyspnée, l'orthopnée, l'œdème périphérique, la fatigue et la diminution d'endurance, pouvant causer des consultations médicales répétées. **Les symptômes chez la personne âgée, aussi indépendants de la fraction d'éjection, se présentent plus souvent de façon peu spécifique, voire de façon atypique**: fatigue, faiblesse, nausée, anorexie [4], anxiété, trouble cognitif, altération de l'état de conscience/délirium [5, 6]. L'IC peut aussi se présenter par une chute ou l'exacerbation d'autres syndromes gériatriques. Démasquer les symptômes de dyspnée peut être particulièrement difficile chez des personnes sédentaires ou avec une atteinte fonctionnelle significative. **L'âge est un facteur de risque** indépendant d'IC, particulièrement de l'ICFEP [7, 8].

- En effet, le **vieillessement physiologique décrit normal** implique une augmentation de la rigidité myocardique (augmentation du tissu conjonctif, perte de myocytes, hypertrophie myocytaire), une augmentation des pressions de remplissage ventriculaire gauche, et une augmentation de la rigidité artérielle (diminution de l'élasticité vasculaire et dysfonction endothéliale [diminution de la vasodilatation]) [7, 9].
- Ce vieillissement physiologique peut être complètement asymptomatique et considéré comme normal par la personne âgée et les professionnels de la santé. Il peut être démasqué et **devenir symptomatique par un épisode aigu**, telle une fibrillation auriculaire avec réponse ventriculaire rapide, une infection virale, ou une pneumonie, alors que les besoins physiologiques surpassent les capacités de compliance et de contractilité du muscle cardiaque.
- Toutefois, au vieillissement physiologique viennent aussi se greffer des **comorbidités fréquentes** chez les personnes âgées admises en unité de courte durée gériatrique (UCDG) (fibrillation auriculaire, hypertension artérielle, maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), diabète, obésité et insuffisance rénale) augmentant le risque d'IC. Il est difficile de distinguer l'apport du vieillissement physiologique normal de celui des comorbidités dans la présentation clinique de l'IC avec fraction d'éjection préservée.
- Il est raisonnable de soulever l'hypothèse d'une ICFEP plutôt qu'un vieillissement normal si des **signes et symptômes se manifestent lors d'activités physiques ou qu'il y a présence d'autres comorbidités associées**, tel que décrit précédemment.

- Même s'il est possible qu'une surcharge pulmonaire soit le résultat d'une dysfonction diastolique (anomalie de la relaxation diastolique, du remplissage diastolique ou de la compliance du ventricule gauche) légère (grade 1/4) en présence de fréquence cardiaque élevée (lors d'atteinte infectieuse ou arythmique), **une évidence objective (échocardiographie) documentant les structures et fonctions cardiaques (fraction d'éjection, hypertrophie ventriculaire, relaxation myocardique et compliance cardiaque, valvulopathie,...) est préférable.**
- En d'autres mots, conclure qu'une clinique suggestive d'ICFEP est normale en âge avancé est un biais cognitif menant à un sous-diagnostic et une inertie thérapeutique.

Stades, classification fonctionnelle et caractéristiques d'évolution de l'insuffisance cardiaque

Indépendamment de l'âge, la présentation et la progression cliniques de l'IC sont divisées en stades selon l'American Heart Association et l'American College of Cardiology [10].

Stade A : absence de signes et symptômes, absence d'atteinte structurelle ou fonctionnelle cardiaque, absence de marqueurs sériques de peptides natriurétiques élevés, mais présence de facteurs de risque (hypertension artérielle, maladie cardiovasculaires, diabète, etc.).

Stade B (pré-IC) : absence de signes et symptômes, mais présence d'atteinte structurelle ou fonctionnelle cardiaque ou d'un niveau sérique de peptides natriurétiques (marqueur BNP ou pro-BNP) élevé.

Stade C : présence actuelle ou antérieure de symptômes ou signes d'IC, et présence d'atteinte structurelle ou fonctionnelle cardiaque, ou d'un niveau sérique de peptide natriurétique (marqueur BNP ou pro-BNP) élevé.

Stade D : présence de symptômes majorés, hospitalisations répétées malgré un traitement optimal.

La classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA) [11] permet de distinguer la sévérité des symptômes, a une valeur pronostique importante et peut guider l'initiation d'un traitement pharmacologique. Elle s'applique aux **stades d'IC C et D.**

I - Aucune limitation des activités physiques. Les activités physiques de la vie courante ne causent pas de fatigue, palpitation ou d'essoufflement, malgré une anomalie structurelle cardiaque.

II - Légère limitation ou modérée des activités physiques. Confortable au repos. L'activité physique modérée (ex marcher plus de deux coins de rue avec quelqu'un de son âge, monter un escalier rapidement) induit fatigue, palpitation, essoufflement ou douleur thoracique.

III - Limitation marquée des activités physiques. Confortable au repos. Une activité physique de la vie quotidienne (ex : se laver ou monter un escalier) ou domestique (ex : cuisiner) induit fatigue, palpitation, essoufflement ou douleur thoracique, ou est exécutée entrecoupée de pauses.

IV - Symptômes d'IC au repos ou au moindre effort. La plupart des activités de la vie courante induit un inconfort.

La physiopathologie de l'IC à travers tout le spectre des types et des stades cliniques n'est pas uniciste, ni les mécanismes physiologiques de compensation cardiaques et hormonaux. Ces derniers sont majoritairement connus en ICFER, soient le remodelage cardiaque (dilatation/hypertrophie ventriculaire), l'augmentation de sécrétion de rénine, la rétention hydrosodée et l'activation du système sympathique. S'ils sont bénéfiques initialement, à long terme ces mécanismes favorisent l'apoptose myocytaire, la fibrose, une consommation d'énergie accrue par le myocarde et une diminution du temps de remplissage ventriculaire. Le traitement pharmacologique, particulièrement en ICFER, vise à contrecarrer ces mécanismes et réduire les effets néfastes à long terme. En ICFEP, la dysfonction myocardique induisant l'augmentation des pressions de remplissage est reconnue comme une manifestation de multiples autres comorbidités cardiovasculaires, pulmonaires, rénales, métaboliques [8]. L'ICFEP est un syndrome clinique hétérogène, du fait de tout le spectre de facteurs de risque et de comorbidités associées, classifié en phénotypes par des regroupements d'experts [8] visant à personnaliser les avenues thérapeutiques.

L'IC décompensée réfère à une situation clinique où les signes et symptômes sont majorés ou sont cliniquement apparents. La décompensation cardiaque peut être aiguë, ou progressive et chronique, selon sa vitesse d'installation et son intensité. La terminologie *de novo* s'ajoute lorsque cette décompensation est la présentation initiale chez une

personne non connue pour une IC. Avec l'arrivée de la thérapie médicale guidée par des lignes directrices (Guideline-directed medical therapy [GDMT]) qui inclut des thérapies modificatrices de la maladie (disease-modifying therapies), des qualificatifs comme *en rémission* ou *persistant* s'ajoutent aux qualificatifs de l'IC. [2]

- *En rémission* réfère à une clinique de signes et symptômes améliorée, la résolution d'un déficit fonctionnel ou d'une anomalie structurelle cardiaque
- *Persistant* réfère à une clinique et à des déficits fonctionnels qui ne s'améliorent pas ou le font partiellement malgré une introduction et optimisation de la thérapie médicale

C'est dire que l'IC, une fois diagnostiquée au stade C, ne rétrograde pas en stade B (pré-IC). Elle peut présenter une amélioration de tous ses paramètres et être considérée *en rémission*. Différemment, elle peut présenter une amélioration de certains paramètres entrecoupés ou non d'épisodes de décompensation dus à des événements aigus (pneumonie, fibrillation auriculaire avec réponse ventriculaire rapide, infarctus du myocarde, etc) ou à la progression chronique des étiologies sous-jacentes à l'IC. Dans ces dernières situations, l'IC est considérée *persistante*.

Une IC de stade C peut aussi évoluer vers un stade D. C'est-à-dire qu'elle peut présenter une détérioration de ses paramètres cliniques et ne plus répondre à une thérapie médicale ou à son escalade ou cette dernière est intolérable. Elle peut donc évoluer vers des périodes de décompensation de plus en plus fréquentes.

Épidémiologie

La prévalence de l'IC augmente avec l'âge et atteint 9.5% chez les hommes et 10% chez les femmes âgées de plus de 80 ans [9]. Dans ces statistiques, les distinctions entre ICFER et ICFEP ne sont pas données. Aussi, la proportion d'ICFEP augmente avec l'âge [12]. D'autres statistiques d'une population plus jeune suggèrent une réduction de l'ICFER possiblement attribuable à la prévention primaire de la maladie coronarienne athérosclérotique par contrôle des facteurs de risque, son traitement et les bénéfices de la revascularisation [13]. L'IC est la 2^e cause en importance d'hospitalisation chez les 65 ans et plus au Canada [12].

Dans le contexte de la présente fiche, nous allons d'abord nous attarder à l'ICFER (fraction d'éjection de 40 % et moins). L'ICFER est potentiellement plus prévalente dans les UCDG et sera traitée par la suite. En effet, la majorité des personnes âgées, particulièrement les femmes [14], qui développent de l'IC, ont une fraction d'éjection préservée [15]. L'ICFEmr est une catégorie qui a été ajoutée dans la dernière décennie dans le spectre de la classification de l'IC. Le profil de cette catégorie partage des caractéristiques avec les deux autres. Ses particularités et approches thérapeutiques spécifiques sont encore le sujet de recherches [16]. **Les personnes âgées admises en UCDG peuvent présenter une IC chronique, en rémission, persistante, décompensée ou de novo, autant à l'admission qu'en cours d'épisode de soins. L'IC peut se trouver dans tout le spectre de fractions d'éjection (préservée, modérément réduite, réduite).**

DÉMARCHE CLINIQUE

Diagnostic : 3 critères à combiner et des examens complémentaires

Tel que mentionné précédemment, un comité d'experts [2] a suggéré une définition universelle de l'IC. Le diagnostic d'IC (**Figure 1, page suivante**) est d'abord un diagnostic clinique basé sur des **signes et symptômes suggestifs d'IC**, accompagnés d'évidences d'**anomalies structurelles ou fonctionnelles à l'échocardiographie** (ou d'une **valeur de peptide natriurétique élevée** qui sera discutée plus loin).

L'**échocardiographie cardiaque** est un examen nécessaire :

- Pour confirmer le diagnostic et déterminer la fraction d'éjection : elle permettra d'évaluer la présence d'anomalie structurelle ou fonctionnelle nécessaire au diagnostic d'IC avec fraction d'éjection préservée (ex. : dysfonction diastolique (anomalie de la relaxation diastolique, du remplissage diastolique ou de la compliance du ventricule

gauche) modérée ou sévère, hypertrophie ventriculaire gauche significatives) ainsi que les conditions chevauchantes mentionnées ci-haut.

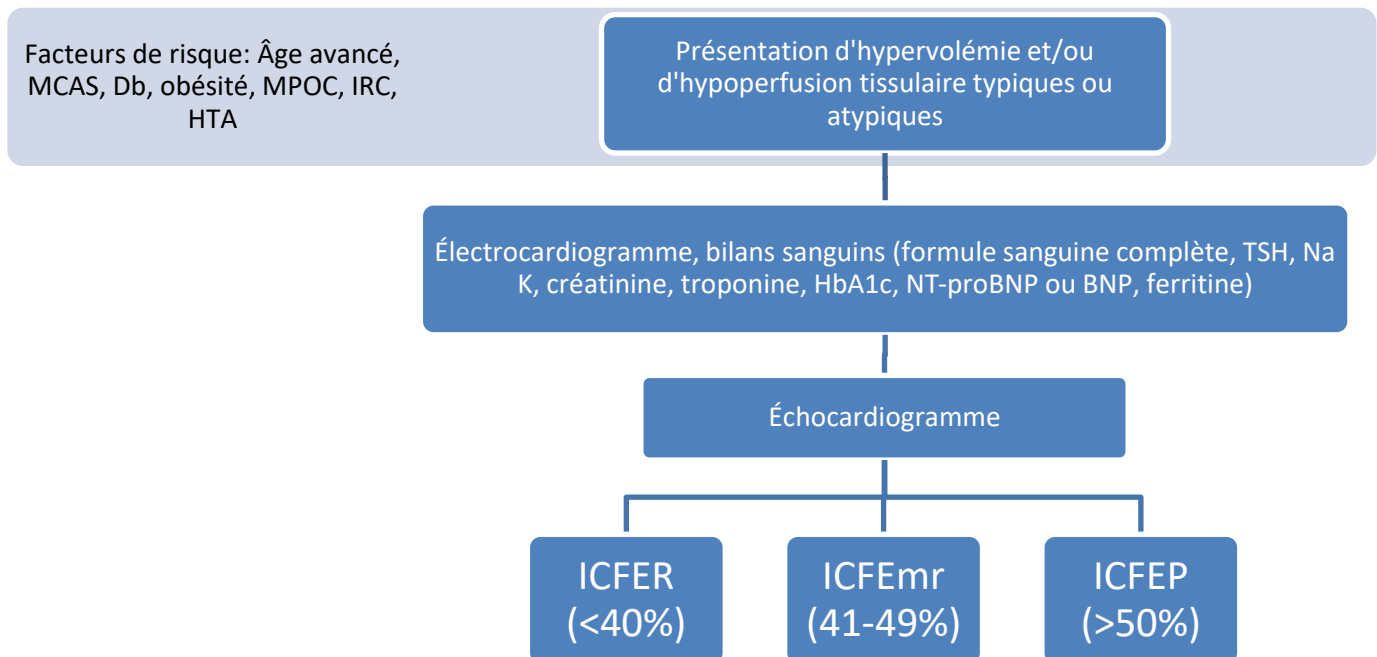
- L'échographie cardiaque est pertinente dans l'ébauche de la recherche d'étiologies de l'IC et dans son traitement.
- L'échographie permet aussi la recherche d'autres syndromes reliés à l'IC (IC droite, valvulopathie [sténose aortique/ régurgitation mitrale], maladie congénitale), de même que de diagnostics chevauchants (fibrillation auriculaire, embolie pulmonaire, maladies du péricarde, etc). D'autres investigations s'ajoutent pour détailler les étiologies, mais celles-ci dépassent les objectifs de cette fiche. À titre de rappel, cette fiche couvre l'IC du ventricule gauche.

À ces évidences cliniques, doivent s'ajouter un **marqueur sérique natriurétique élevé** (NT-proBNP ≥ 300 pg/ml [BNP ≥ 100 pg/ml] pour des personnes hospitalisées) [2, 17], ou un **examen complémentaire** démontrant une congestion pulmonaire ou systémique (surcharge à la radiographie du poumon, pression de remplissage élevée à l'échocardiographie).

Des **examens paracliniques supplémentaires** viennent appuyer le diagnostic présomptif et documenter les étiologies ou sont utiles lors du suivi. L'investigation initiale standard inclut:

- Électrocardiogramme;
- Analyses biologiques de laboratoire (formule sanguine, sodium, potassium, créatinine, troponine, ferritine, hémoglobine glyquée [5], hormone thyroïdienne).

Figure 1. Algorithme d'investigation de l'IC



MCAS : Maladie coronarienne athérosclérotique; Db : Diabète; DLP : Dyslipidémie; MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique; TSH : Hormone thyroïdienne; Na : sodium, K : potassium; HbA1c : hémoglobine glyquée, NT-proBNP ou BNP : peptides natriurétiques; ICFER : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite, ICFEmr : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection modérément réduite, ICFEP : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée

En situation d'IC chronique, les peptides natriurétiques (NT-proBNP ou BNP) sont des marqueurs pronostiques qui peuvent informer sur la stabilité ou la dégradation de l'IC, et guider le traitement. Une valeur optimale estimée peut être établie lorsque les signes et symptômes cliniques sont optimaux pour une référence individuelle. Les NT-proBNP et les BNP sont issus de la même molécule et ont une utilité identique. Toutefois, leurs valeurs ne sont pas interchangeables. Ils sont des marqueurs quantitatifs de la présence et de la sévérité hémodynamique de l'IC, principalement sécrétés par les cardiomyocytes. [18]. Ils reflètent la tension exercée sur les cardiomyocytes auriculaires et ventriculaires.

➤ Ils sont majorés, entre autres, par [18]:

- insuffisance rénale (surtout les NT-proBNP qui sont particulièrement excrétés par les reins),

- âge (sur la base d'une augmentation de la pression de remplissage, d'une diminution de la capacité de relaxation, et d'une masse ventriculaire augmentée)
 - arythmie (flutter ou fibrillation auriculaire)
 - sacubitril (inhibe la néprilysine qui clive les BNP [le dosage des NT pro-BNP est donc préférable dans le suivi])
- Ils sont abaissés par
- surcharge pondérale/obésité
 - épanchement péricardique (en contrecarrant la tension exercée sur les cardiomyocytes)
 - la phase initiale d'un œdème pulmonaire aigu

Les étiologies d'IC sont souvent divisées en deux catégories, soit ischémique ou non ischémique [12]. Les étiologies peuvent se combiner. Selon la fraction d'éjection et l'anamnèse, plusieurs étiologies sont à explorer : la maladie coronarienne athérosclérotique, la maladie valvulaire, la cardiomyopathie hypertensive, et moins fréquemment, les étiologies tachy-arythmique, toxique, infiltrative, comme l'amyloïdose ou la cardiomyopathie éosinophilique, inflammatoire, métabolique, etc.

Comme décrit précédemment, l'ICFEP peut particulièrement être la manifestation d'une diminution de la compliance/anomalie de la relaxation du ventricule gauche découlant d'une combinaison de conditions et de facteurs de risque cardiovasculaires, métaboliques, pulmonaires, rénaux; hypertension artérielle, âge de plus de 65 ans, sexe féminin, obésité, insuffisance rénale chronique, fibrillation auriculaire, diabète, apnée du sommeil [8]. Des valvulopathies primaire (organique) ou secondaire (fonctionnelle) du cœur gauche peuvent participer à induire une pression de remplissage élevée [8]. **Toutefois, en présence de conditions cardiaques connues pour être associées avec une pression de remplissage élevée ou un syndrome d'IC**, la terminologie privilégiée n'est pas une ICFEP. Il faudrait plutôt se référer à une IC secondaire à une valvulopathie (sténose aortique primaire ou insuffisance mitrale primaire), cardiomyopathie hypertrophique, amyloïdose. Des dysfonctions valvulaires légères à modérées peuvent accompagner l'ICFEP, plutôt que la causer.

Généralités sur le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique décompensée

Le traitement de l'**IC aiguë ou chronique décompensée se distingue de celui de l'IC chronique**. Le traitement d'une IC décompensée accompagnée d'une insuffisance respiratoire sévère, d'une hypotension artérielle sévère ou d'autres signes de choc dépasse le cadre de la présente fiche. Le traitement d'une décompensation vise une réplétion d'apport déficient en oxygène, la correction de la cause à l'origine de la décompensation (exemples: une tachyarythmie, une urgence hypertensive, une embolie pulmonaire, une dysthyroïdie ou une ischémie myocardique), et la gestion des signes et symptômes de surcharge hydrosodée lorsque présents. Le traitement décongestif initié rapidement est associé avec une meilleure survie hospitalière [19]. Il n'y a pas de données qui suggèrent une approche différente entre les personnes âgées et les personnes adultes. Des décompensations sans ces critères de sévérité peuvent être diagnostiquées et traitées en clinique externe de gériatrie ou en UCDG.

Les prochaines lignes visent à guider le clinicien dans le traitement de la surcharge hydrosodée en l'absence d'instabilité hémodynamique. Le traitement de la surcharge hydrosodée avec un diurétique de l'anse devrait être titré selon la fonction rénale, la réponse au traitement et l'utilisation antérieure de diurétiques :

- Chez une personne sans utilisation antérieure de diurétique et avec une fonction rénale normale : furosémide 20 mg intraveineux ou 40 mg po pourrait être essayé en première instance. L'œdème intestinal réduit l'absorption de la molécule et c'est pourquoi la voie d'administration en intraveineux est préférée [20]. Sans reposer sur des données issues de la littérature scientifique, l'homéostasie, soit la diminution de la capacité à maintenir un fonctionnement physiologique normal et constant face à différentes déstabilisations par des variations externes, peut, pour certains cliniciens, justifier de débiter le traitement par des premières doses plus petites. Une approche aussi conservatrice doit être jumelée avec un suivi serré et un ajustement réactif selon la réponse

clinique puisque cette même homéosténose justifie d'intervenir rapidement. Peu importe la dose donnée, la réponse volémique doit être réévaluée après deux heures, et les doses majorées au besoin.

- En présence d'un traitement chronique antérieur par diurétique : la dose de diurétique intraveineux quotidienne devrait équivaloir au moins à la dose orale quotidienne chronique (exemple : une dose régulière de furosémide 20 mg po bid suggère une dose de 20 mg IV bid ou une dose de 40mg iv die qui pourra être majorée selon la réponse). Il n'y a pas de bénéfice démontré à favoriser des bolus à une perfusion continue ni dans une population adulte ni dans un groupe de personnes âgées [21]. Cependant les enjeux de la préservation de la mobilité dans l'esprit de l'approche adaptée à la personne âgée [22] favorisent l'usage des bolus à une perfusion continue.
- En présence d'un syndrome cardio-rénal, le traitement vise la décongestion. En présence de résistance aux diurétiques, c'est-à-dire en l'absence de réponse clinique, il faut augmenter les doses. Il n'y a pas de données qui suggèrent d'intervenir différemment chez une personne âgée. Une réévaluation clinique de la réponse après les deux heures initiales du début du traitement permettra de juger de l'ajustement. Au cours du traitement de diurèse forcée, l'évolution des signes et symptômes cliniques sont de meilleurs prédicteurs que la fonction rénale pour guider le traitement : si la fonction rénale est détériorée par rapport à sa valeur de base, elle n'est pas nécessairement associée avec une moins bonne survie; tandis que la réponse volémique l'est [23, 24]. En effet, les symptômes de congestion s'améliorent avant que la fonction rénale ne soit complètement rétablie. Par ailleurs, l'introduction ou la majoration de dose de diurétiques est associée avec un risque de chute augmenté dans un population de personnes âgées [25], renforçant la nécessité d'une approche multidisciplinaire des chutes tout particulièrement dans cette période critique.
- La réponse visée par le diurétique est une diurèse qui peut être suivie par le poids (perte d'environ 1kg/jour, i.e. de 0.5 à 1.5kg/jour) ou le dosage des ingesta/excreta. La fonction rénale et les concentrations plasmatiques de potassium sont à contrôler concomitamment. L'utilisation d'une sonde urinaire peut être indiquée si la diurèse forcée nécessaire engendrée est abondante (par exemple : surcharge nécessitant un diurétique de l'anse TID). Toutefois, elle devrait être limitée et retirée dès que possible conformément à l'esprit de l'approche adaptée à la personne âgée [22]. Si une prise BID est nécessaire, on recommande d'éviter les doses au-delà de 16h, pour limiter les mictions nocturnes et les risques inhérents de chute lors des transferts et déplacements. Pour favoriser la mobilité, l'utilisation d'un sac collecteur à la cuisse est recommandée.

La décompensation constitue une opportunité pour la réévaluation des traitements chroniques. Par exemple, pour toutes les personnes on devrait considérer l'initiation d'un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM) plutôt que des suppléments de potassium et l'ajout d'un inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2i). Par ailleurs, pour les personnes âgées avec ICFER, l'optimisation devrait être considérée, soit la permutation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), vers le sacubitril/valsartan et l'introduction prudente de beta-bloquants une fois un statut euvoémique atteint. L'algorithme de traitement pharmacologique sera traité plus loin.

Généralités sur le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

La gestion de l'IC demande la reconnaissance des symptômes, un suivi du poids, l'application de restrictions hydrique et sodée adaptées, des suivis médicaux, et une observance médicamenteuse. Cet ensemble d'interventions et l'évolution de la maladie peuvent interférer avec les réalités quotidiennes de la personne âgée atteinte. Considérant le spectre de comorbidités, d'atteintes fonctionnelles et cognitives dans la clientèle de l'UCDG, cette dernière est vulnérable à des décompensations, des présentations cliniques atypiques, et des effets indésirables de la médication. **Plusieurs données issues de la littérature scientifique ont démontré que la population âgée est souvent sous-traitée, soit parce que les molécules ne sont pas initiées, les doses cibles ne sont pas atteintes, ou les molécules sont cessées [26].** Le temps nécessaire pour bénéficier des traitements est possiblement insuffisamment documenté pour encourager les ordonnances chez les personnes âgées.

La Société canadienne de cardiologie (CCS) a publié des lignes directrices sur le traitement de l'IC qui recommandent une approche thérapeutique similaire aux autres personnes adultes, sans restriction sur la base de l'âge [27]. Les études répertoriées, stratifiant les résultats selon l'âge, rapportent des résultats bénéfiques similaires chez les personnes âgées [28, 29]. Les lignes directrices sont basées sur des essais cliniques impliquant des doses ciblées et des doses maximales tolérées. **Le profil d'effets secondaires (hypotension, hyperkaliémie, insuffisance rénale) peut limiter l'atteinte des cibles par les personnes admises en UCDG.** Les données issues de la littérature scientifique ne permettent pas de conclure qu'un traitement tendant vers un traitement pharmacologique basé sur les lignes directrices, c'est-à-dire correspondant à quelques molécules recommandées ou à des doses sous-thérapeutiques, donne les mêmes bénéfices [30]. **Une approche clinique visant à éviter des molécules en raison de craintes d'effets secondaires plutôt qu'à les tenter et à surveiller leur apparition se conclut en un traitement pharmacologique sous-optimal et une hausse des événements cliniques.**

Les études cliniques sur la médication s'interrogent pour la plupart sur des issues de mortalité et d'hospitalisation. Elles visent bien rarement des issues de qualité de vie ou de capacités fonctionnelles. Aussi, la représentation des personnes âgées, particulièrement celle des personnes âgées de 80 ans et plus, n'est pas précisée ou difficile à distinguer. Ce guide a été conçu à partir des données disponibles. Les principes de traitement pharmacologique diffèrent selon le type d'IC. Toutefois, les **approches non-pharmacologiques** sont indépendantes de la fraction d'éjection. Voici quelques-unes des principales options de traitement recommandées par la CCS [27] combinées à des réflexions empiriques sur le traitement des personnes âgées en UCDG :

- **Modifications des habitudes de vie** : favoriser des exercices physiques réguliers, l'arrêt du tabac et de l'alcool.
- **Mesure du poids** régulière et référence à un professionnel si perte ou gain rapide.
- **Restriction liquidienne** (2L/jour) pour les situations cliniques où la congestion liquidienne est difficile à contrôler et nécessite la prise de diurétiques régulièrement et restriction sodée 2-3g/jour (i.e. diète sans salière)
 - Les restrictions hydrosodées persistent dans les pratiques et dans les lignes directrices. Les données sur les restrictions sodées strictes (moins de 1500mg/jour) démontrent qu'elles ne sont pas associées à une réduction de mortalité ou d'hospitalisation, au contraire même. [31] [32] Une alimentation sans salière ajoutée et limitée en produits transformés, c'est-à-dire de limiter les surplus de sel, pourrait être une recommandation raisonnable pour la clientèle gériatrique rencontrée dans les cliniques et les UCDG. Les limites liquidiennes devraient se limiter aux grands buveurs ou aux personnes subissant de multiples décompensations d'IC nécessitant des hautes doses de diurétiques.
 - Les personnes âgées admises en UCDG peuvent très bien avoir du mal à consommer 2 litres de liquide par jour, rendant les restrictions liquidiennes habituellement rencontrées futiles. La qualité plutôt que la quantité des liquides est à prioriser, surtout lorsque les apports caloriques sont limités (favoriser les jus et le lait à l'eau, offrir des glaçons pour diminuer la sensation de bouche sèche).
 - L'objectif ultime est de trouver l'équilibre entre les apports liquidiens, les diurétiques et les hypotenseurs. Le suivi du poids est aussi un défi dans la clientèle gériatrique suivie en externe particulièrement. Un gain de plus de 2kg en 3 jours devrait attirer l'attention sur le besoin d'une réévaluation médicale.
- **Suspension de certains médicaments en contexte de maladie aiguë** (diarrhées, vomissements, apports diminués) : ces symptômes peuvent entraîner une déshydratation et de l'hypotension symptomatique. Il est recommandé de faire une pause thérapeutique durant cette période et de reprendre aux doses usuelles ensuite.

Plusieurs considérations doivent être envisagées dans le traitement de la personne âgée tels que ses objectifs de soins, les bénéfices escomptés du traitement, en plus de la gestion des syndromes gériatriques (ex. dénutrition, troubles de mobilité, et sarcopénie) pour encadrer les recommandations et modalités de traitement. Une approche interdisciplinaire (impliquant les professionnels de la nutrition, physiothérapie, kinésiologie, soins infirmiers) est recommandée pour personnaliser le plan de traitement non pharmacologique. L'évaluation et l'application de ces approches relèvent de spécialistes en IC. Toutefois, une évaluation gériatrique globale pourra permettre une évaluation holistique des risques et bénéfices de ces interventions, et solliciter le médecin traitant en UCDG ou le clinicien en gériatrie.

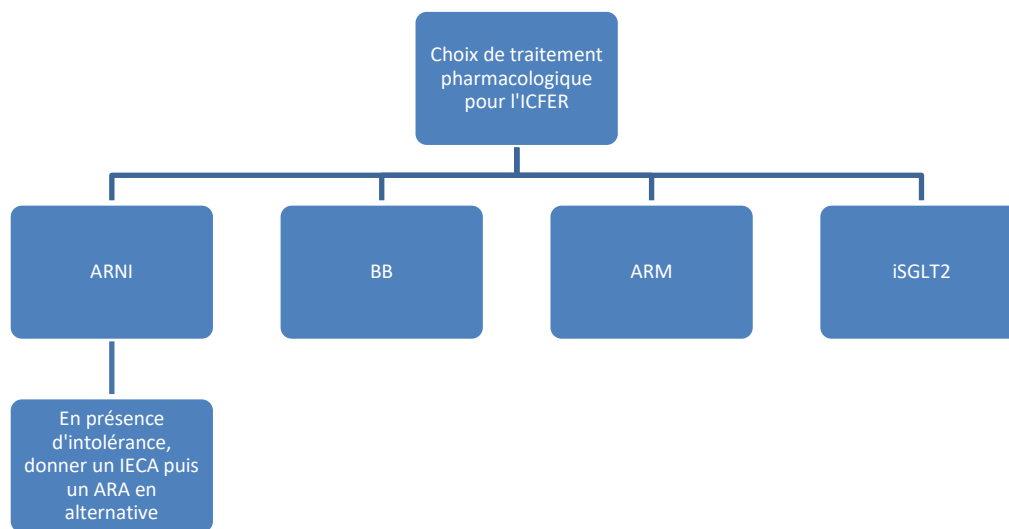
TRAITEMENTS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE AVEC FRACTION D'ÉJECTION RÉDUITE

Traitement pharmacologique de première ligne

Les personnes atteintes d'ICFER doivent recevoir un **traitement pharmacologique** pour améliorer les symptômes et réduire le risque d'hospitalisation et de décès. La CCS recommande [27] un traitement médical selon les lignes directrices (« guideline directed medical therapy »), soit l'utilisation de sacubitril/valsartan (inhibiteur de la néprisyline combiné à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine) en première intention [Si les sacubitril/valsartan ne sont pas tolérés, on peut considérer les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) en 2^e ligne], de bêta-bloquants (BB), d'antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM), et d'inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) (**Figure 2, tableau 1**). L'ensemble de ces molécules réfère au concept de quadrithérapie. Les classes de médicaments et leurs objectifs sont succinctement décrits ici et seront détaillés, avec leurs mécanismes d'action, dans la page suivante :

- a) **ARNI, IECA, et ARA** : ces médicaments réduisent la charge de travail du cœur et améliorent la fonction cardiaque.
- b) **BB** : ces médicaments réduisent la fréquence cardiaque et la charge de travail, améliorant ainsi la fonction cardiaque.
- c) **ARM** : ces médicaments réduisent l'accumulation de liquide dans le corps, améliorent les symptômes et réduisent le risque d'hospitalisation.
- d) **iSGLT2** : ces médicaments ont des effets bénéfiques sur les issues cardiovasculaires, y compris l'IC. Le mécanisme derrière cet effet n'est pas entièrement élucidé.
- e) **Diurétiques** : ces médicaments aident à réduire l'accumulation de liquide dans le corps, améliorant ainsi les symptômes. Ils sont recommandés à la dose minimale efficace. Une dose trop élevée de diurétique empêche l'introduction/ l'optimisation des autres agents prouvés efficaces (ARNI, ARM et iSGLT2).

Figure 2. Algorithme de traitement pharmacologique pour l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite



Quelques règles à suivre

- Le traitement à moyen et long terme de l'IC doit être débuté dès que possible. Lorsque l'IC est compensée et exempte d'instabilité hémodynamique, l'optimisation des traitements est à faire.
- Introduction de plusieurs molécules, mais à de faibles doses. L'introduction de chaque classe de molécule est priorisée à l'atteinte des doses cibles ou selon la tolérance. C'est-à-dire, avant de majorer les doses d'introduction, ajouter une autre classe de traitement, et l'augmenter selon la réponse / tolérance de la personne.

- Si une classe est déjà présente pour d'autres raisons, favoriser les molécules recommandées en IC.
- L'utilisation d'un diurétique de l'anse peut toujours s'ajouter selon la clinique en présence de congestion. Elle vise uniquement la gestion de la volémie et des symptômes, mais n'est pas associée avec une amélioration de la survie ou une réduction des hospitalisations; de plus, de trop fortes doses peuvent empêcher l'introduction/majoration des GDMT.
- Sous le principe de précaution évoqué dans le Guide de gestion médicamenteuse en UCDG «Start slow, go slow», introduire des molécules à leur dose d'initiation et, faire un changement à la fois. Selon la molécule, on fera un suivi des signes vitaux dans les jours suivants ou un dosage des ions Na et K, et de la créatinine à 10 jours après un changement. Selon la tolérance, les changements peuvent être introduits aux 2 à 4 semaines ou 1 semaine d'après le jugement et l'expérience clinique.
- **Les lignes directrices canadiennes recommandent un suivi par une équipe multidisciplinaire spécialisée en IC, particulièrement s'il y a plus d'une hospitalisation pour IC décompensée.** Une équipe spécialisée est recommandée pour la titration de la médication, le suivi des complications aux traitements comme une majoration de la créatinine ou en présence d'hypotensions symptomatiques [33]. Toutes ces situations sont fréquentes chez les personnes atteintes d'IC en UCDG. Une référence en clinique d'IC est donc recommandée pour la titration et le suivi, ou à tout le moins une prise en charge conjointe. Un clinicien non spécialisé en cardiologie ou en IC devrait toutefois amorcer le traitement pharmacologique [27]. Un suivi d'IC implique un suivi clinique des signes et symptômes et de paramètres sanguins. Ce suivi doit être compatible avec la situation de vie de la personne âgée pour être envisagée.

Les classes de médicaments et leurs mécanismes d'actions sont détaillés ici :

- Agents modulant le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
 - La première intention est de favoriser un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine-néprilysine, soit la combinaison sacubitril/valsartan; les IECA/ARA ne devraient être utilisés qu'en cas d'intolérance aux très faibles doses (sacubitril 24mg/valsartan 26mg 0.5 co bid).
 - L'inhibiteur du récepteur de l'angiotensine-néprilysine, est un agent qui combine deux médicaments, soit un ARA (Valsartan) et un bloqueur de l'enzyme de dégradation des peptides natriurétiques. Le valsartan va bloquer les récepteurs de l'angiotensine type 2; le sacubitril va favoriser l'accumulation des peptides natriurétiques (BNP). Cette accumulation permet de faire une vasodilatation et une diurèse. Ce qui réduit les symptômes
 - Le sacubitril/valsartan est à favoriser chez les personnes âgées qui ne prennent pas de médicaments qui modulent le SRAA. Toutefois, il est reconnu plus hypotenseur chez les personnes âgées, surtout si elles sont déjà légèrement hypovolémiques [34]
 - Si des IECA ou ARA ont déjà été débutés, ils devraient être cessés dès que possible et permuter vers le sacubitril/valsartan.
 - Si l'IECA a déjà été débuté, cette molécule doit être cessée 36 heures avant de débiter le sacubitril/valsartan pour réduire le risque d'angio-oedème.
 - Si seul un IECA ou ARA est toléré : si possible, opter en premier lieu pour un IECA et, dans le cas d'une allergie ou d'intolérance, un ARA peut être substitué. À ce sujet, on peut consulter l'étude Elite II [35]. L'étude a comparé l'usage d'un IECA ou un ARA dans une population avec IC. Malheureusement, l'usage d'un ARA n'est pas équivalent à l'usage d'un IECA.
- Bêta-bloquants (BB):
 - Les bêta-bloquants sont une classe de médicaments qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques, ce qui ralentit la fréquence cardiaque et réduit la charge de travail du cœur.
 - Ils améliorent les symptômes de l'IC et réduisent le risque d'hospitalisation et de décès tout en améliorant la fraction d'éjection du ventricule gauche.

- Ils sont généralement débutés à faibles doses chez une personne avec un état euvoémique, et seront augmentés progressivement au fil du temps pour minimiser le risque d'effets secondaires.
- Les molécules couramment utilisées comprennent le carvedilol, le bisoprolol et le succinate de métoprolol (non disponible au Canada). Chacune des molécules présente des avantages permettant d'individualiser le traitement. Le bisoprolol est une molécule à prise unique quotidienne, qui est utile de débiter au coucher (1.25 mg HS). Le carvedilol réduit davantage la résistance périphérique via les récepteurs alpha-1 [16].
- Ces agents doivent être introduits à très petites doses et augmentés très lentement (q 2 semaines).
- Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM)
 - Spironolactone ou eplerenone
 - Les agents de la classe d'ARM jouent un rôle complémentaire aux médicaments de la classe des IECA, ARA, ou le sacubitril/valsartan : chez les personnes qui ne reçoivent pas de traitement pour leur IC, le dosage plasmatique d'aldostérone est élevé [5]. Cette hormone est responsable de l'inflammation, de la fibrose cardiaque, etc. Avec un traitement approprié d'IECA ou d'ARA, la concentration d'aldostérone est initialement basse, puis se renormalise en hausse avec le temps.
 - La titration suit le même principe de la dose maximale tolérée comme pour les IECA, ARA, ou sacubitril/valsartan. Le risque d'hyperkaliémie est à surveiller.
 - Ils sont une alternative intéressante aux suppléments potassiques; en plus de réduire les hospitalisations, les comprimés sont plus faciles à ingérer.
- Inhibiteurs du SGLT2
 - Les inhibiteurs du SGLT2 forment une classe de médicaments initialement développés pour la gestion du diabète de type 2.
 - Ils agissent en inhibant le cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT2) dans le tubule proximal des reins, ce qui entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire de glucose et un meilleur contrôle glycémique. Des essais cliniques ont démontré que les iSGLT2 ont également des effets bénéfiques sur les issues cardiovasculaires, y compris l'IC, même en l'absence de diabète. Le mécanisme derrière cet effet n'est pas entièrement élucidé, mais il est possiblement lié à une amélioration de la physiologie de l'hémodynamie, à une diminution de l'inflammation et une réduction de la fibrose myocardique.
 - En particulier, l'essai *Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction* (EMPEROR-Reduced) a montré que l'empagliflozine réduisait le risque de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC chez les patients avec ICFER, quel que soit leur statut diabétique [36]. Les analyses en sous-groupes d'âge suggèrent un NNT pendant 27 mois chez les plus de 65 ans de 23.5 et de 14 chez les moins de 65 ans.
 - De même, l'essai *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction* (DAPA-HF) a montré que la dapagliflozine réduisait le risque de décès cardiovasculaire ou d'aggravation de l'IC chez les patients souffrant d'ICFER, là encore quel que soit le statut diabétique [20, 21, 37]. Une analyse de ces données (n=4744, dont 1149 âgés de 75 ans et plus) en sous-groupe d'âges conclut que l'âge n'est pas une variable d'interaction [38]. C'est-à-dire que les bénéfices se maintiennent à travers les âges : le NNT est de 14 pendant 24 mois chez les 75 ans et plus, comparativement à 19 pour les moins de 65 ans. L'âge n'est pas une variable d'interaction dans l'analyse des effets secondaires.
 - Les effets secondaires à surveiller sont une baisse de la tension artérielle, la réduction de la fonction rénale. Les personnes âgées peuvent être plus susceptibles à des infections uro-génitales, particulièrement chez les femmes dans le premier mois d'initiation du traitement. Le risque d'acidocétose diabétique euglycémique est aussi décrit comme étant plus élevé. Une pratique utile est d'informer les utilisateurs de maintenir une bonne hygiène du périnée et de prescrire un plan d'action lors de la survenue de symptômes d'infection fongique : fluconazole 150 mg, 1 comprimé per os prn.

Les traitements d'appoint après que le traitement usuel est optimisé

➤ Digoxine / ivabradine

- Digoxine
 - La digoxine est un médicament utilisé depuis de nombreuses années dans le traitement de l'IC. Il agit en inhibant la pompe ATPase sodium-potassium, qui augmente les concentrations intracellulaires de calcium et améliore la contractilité myocardique. Il a également des effets indirects sur le système nerveux autonome, réduisant l'activité sympathique et augmentant l'activité parasympathique.
 - Alors que la digoxine était auparavant utilisée comme traitement de première ligne pour l'IC, son utilisation est devenue plus limitée ces dernières années en raison de préoccupations concernant sa toxicité potentielle (notion de fenêtre thérapeutique étroite [1]) et la disponibilité de thérapies plus récentes et plus efficaces.
 - Cependant, la digoxine est toujours considérée comme un médicament utile dans certaines situations. Il peut être particulièrement bénéfique chez les personnes souffrant de fibrillation auriculaire et d'IC, car il peut aider à contrôler la fréquence cardiaque et à améliorer les symptômes. Il peut également être utilisé chez les personnes souffrant d'IC qui restent symptomatiques malgré un traitement médical considéré optimal.
 - Les cliniciens doivent être conscients des avantages et des risques de la digoxine, ainsi que de ses indications et contre-indications dans la prise en charge de l'IC. Ils doivent également connaître les exigences de surveillance pour les personnes recevant de la digoxine, y compris la mesure régulière des taux sériques et la surveillance des signes de toxicité.
- Ivabradine
 - L'ivabradine est un médicament qui agit en inhibant sélectivement le courant if dans le nœud sinusal, ce qui ralentit le rythme cardiaque sans affecter la contractilité du myocarde ou la tension artérielle. Il est indiqué pour le traitement de l'angor stable et de l'IC avec fraction d'éjection réduite (ICFER).
 - Chez les personnes atteintes d'ICFER, il a été démontré que l'ivabradine réduit le risque d'hospitalisation pour aggravation de l'IC et améliore les symptômes si la fréquence cardiaque demeure élevée (≥ 70 BPM) malgré un traitement dit optimal. L'essai *Ivabradine and outcomes in chronic heart failure* (SHIFT) a démontré que l'ivabradine réduisait le risque du critère composite de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour aggravation de l'IC par rapport au placebo, et améliorerait également plusieurs critères d'évaluation secondaires, tels que la classe fonctionnelle NYHA et la qualité de vie. [29]
 - L'ivabradine est généralement bien tolérée, mais son utilisation peut être limitée par ses effets secondaires potentiels, notamment la bradycardie, et les phosphènes. La présence de fibrillation auriculaire est une contre-indication puisque l'agent agit sur le nœud sinusal. Il doit être utilisé avec prudence chez les personnes présentant des anomalies du système de conduction, une insuffisance hépatique sévère ou une pression artérielle basse.
 - Les cliniciens doivent connaître les indications et les contre-indications de l'ivabradine, ainsi que ses effets secondaires potentiels et les exigences de surveillance. Ils doivent également être familiarisés avec l'importance d'optimiser le traitement médical standard de l'IC (sacubitril/valsartan; bêta-bloqueurs, ARM, et iSGLT2 : quadrithérapie), y compris les bêta-bloquants, avant d'envisager l'ajout d'ivabradine.

➤ Nitrate / hydralazine

- La combinaison de nitrates et d'hydralazine est utilisée depuis de nombreuses années dans le traitement de l'IC, en particulier chez les personnes d'origine afro-américaine chez qui l'utilité de cette combinaison a été démontrée en suppléments d'IECA/ARA.
- Le nitrate et l'hydralazine agissent ensemble pour améliorer l'hémodynamie. Les nitrates provoquent une vasodilatation, ce qui réduit la précharge, tandis que l'hydralazine provoque une vasodilatation artériolaire, ce qui réduit la postcharge. Cette combinaison peut entraîner une amélioration du débit cardiaque et une réduction des symptômes d'IC.
- L'essai African-American Heart Failure Trial (A-HeFT) a démontré que le nitrate et l'hydralazine réduisaient la mortalité et les hospitalisations chez les personnes d'origine afro-américaine souffrant d'IC par rapport au

placebo [39]. Il est important de noter, cependant, que cet essai a été mené avant l'utilisation généralisée d'autres traitements de l'IC tels que les ARM et les iSGLT2, qui sont désormais considérés comme le traitement standard.

- Le nitrate et l'hydralazine sont généralement bien tolérés, mais leur utilisation peut être limitée par leurs effets secondaires potentiels, notamment l'hypotension, les maux de tête et la tachycardie réflexe (peu fréquente en présence de bêta-bloquants).
- Les cliniciens doivent connaître les indications et les contre-indications du nitrate et de l'hydralazine, ainsi que ses effets secondaires potentiels et les exigences de surveillance. Ils doivent également être familiarisés avec l'importance d'optimiser le traitement médical standard de l'IC, y compris les ARNI (et en seconde intention les IECA ou ARA), les BB, les iSGLT2 et les ARM, avant d'envisager l'ajout de nitrate et d'hydralazine.

Tableau 1 : Choix d'un médicament selon la classe

Nom générique	Doses usuelles (nb. prise par jour)	Indications particulières	Précautions/contre-indications	Particularités
Classe : Bêta-bloqueurs : cardio-sélectifs (CS) et alpha et bêta-bloquants				
Bisoprolol (CS)	1,25-10 mg (1)	<ul style="list-style-type: none"> • IC : utiliser les agents recommandés aux doses étudiées • Angine 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Précautions</u> : IC, MPOC avec composante asthmatique, diabète, maladie vasculaire périphérique grave • <u>Contre-indications</u> : asthme, bloc cardiaque, choc cardiogénique, maladie sinusale, dysfonction hépatique • <u>En présence d'une condition respiratoire</u>, privilégier un bêta-bloqueur cardiosélectif. 	<ul style="list-style-type: none"> • Éviter la cessation abrupte. • Suivi : fréquence cardiaque, glycémie chez personne diabétique
Métoprolol tartrate (CS) (pas le même agent étudié dans les études cliniques)	100-400 mg (2) 12.5 mg (2) parfois			
Carvédilol	12,5-50 mg (2)			
Classe : Inhibiteur du récepteur de l'angiotensine-néprilysine (ARNI)				
Valsartan / sacubitril	24/26 - 49/51 mg - 97/103 mg (2)	Indiqué pour l'IC avec fraction d'éjection réduite (ICFER). Code couverture RAMQ: CV 419	<ul style="list-style-type: none"> • Contre-indiqué avec l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, antécédents d'angioœdème. • Prudence en cas d'insuffisance rénale. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessite une période de sevrage de 36 heures lors du passage d'un inhibiteur de l'ECA pour éviter l'angioœdème. • Surveillance de la pression artérielle • fonction rénale et des niveaux de potassium.
Classe : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)				
Ramipril	2,5-10 mg (1 à 2)	<ul style="list-style-type: none"> • En insuffisance hépatique : favoriser lisinopril ou captopril. • En insuffisance rénale : favoriser fosinopril (élimination rénale et hépatique compensatoire, ne 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Précautions</u> : insuffisance rénale • <u>Contre-indications</u> : maladie rénovasculaire bilatérale ou sur rein unique, antécédent d'angioedème aux IECA • <u>Cesser le traitement</u> si IRA. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne pas combiner avec ARA. • Captopril et moexipril doivent être pris à jeun. • Suivi : potassium, créatinine, 1-2 semaines après initiation
Perindopril	4-16 mg (1)			
Benazepril	10-40 mg (1 à 2)			
Captopril	12,5-150 mg (2 à 3)			
Enalapril	5-40 mg (1 à 2)			
Fosinopril	10-40 mg (1)			

Nom générique	Doses usuelles (nb. prise par jour)	Indications particulières	Précautions/contre-indications	Particularités
Lisinopril	7,5-30 mg (1)	nécessite pas d'ajustement).		
Quinapril	10-80 mg (1 à 2)			
Trandolapril	1-4 mg (1)			
Classe : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA)				
Candesartan	8-32 mg (1)	<ul style="list-style-type: none"> Agent de choix si indication pour IECA, mais personne intolérante. Chez une personne atteinte de goutte, privilégier Losartan (effet hypouricémiant). En insuffisance hépatique : favoriser agent autre que candesartan. 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Précautions</u> : insuffisance rénale <u>Contre-indications</u> : maladie rénovasculaire bilatérale ou sur rein unique, antécédent d'angioedème aux ARA <u>Cesser le traitement</u> si IRA. 	<ul style="list-style-type: none"> Ne pas combiner avec IECA. Une personne avec antécédent d'angioedème sous IECA peut recevoir un ARA 6 semaines après l'arrêt de l'IECA. Suivi : potassium, créatinine
Losartan	50-100 mg (1)			
Valsartan	80-320 mg (2)			
Classe : Inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (isGLT2)				
Dapagliflozine	5-10 mg (1)	<ul style="list-style-type: none"> Indiqué pour l'IC avec fraction d'éjection réduite (ICFER) et ICFEP (code couverture RAMQ CV 399 pour ICFER et demande de médicament d'exception RAMQ pour ICFEP) Diabète de type 2 (Code couverture RAMQ EN 148 ou EN 179) 	<ul style="list-style-type: none"> Prudence en cas d'insuffisance rénale et risque de déshydratation ou d'hypotension. Contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité graves au médicament. 	<ul style="list-style-type: none"> Surveillance de la fonction rénale et des signes de déshydratation. Peut causer des infections des voies urinaires.
Empagliflozin	10-25 mg (1)			
Classe : Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM)				
Spironolactone	25-50 mg (1)	Indiqué pour l'IC, l'hypertension et l'hyperaldostéronisme primaire.	<ul style="list-style-type: none"> Prudence en cas d'insuffisance rénale, hyperkaliémie et maladie d'Addison. Contre-indiqué en cas d'anurie et d'insuffisance rénale aiguë. 	<ul style="list-style-type: none"> Surveillance des niveaux de potassium et de la fonction rénale. Peut causer une gynécomastie chez les hommes.
Eplerenone	25-50 mg (1)	Indiqué pour l'IC après infarctus du myocarde et l'hypertension.	<ul style="list-style-type: none"> Prudence en cas d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie. Contre-indiqué en cas d'anurie, d'insuffisance rénale aiguë et de maladie d'Addison. 	<ul style="list-style-type: none"> Surveillance des niveaux de potassium et de la fonction rénale. Moins susceptible de causer une gynécomastie par rapport à la spironolactone.
Classe : Ivabradine				

Nom générique	Doses usuelles (nb. prise par jour)	Indications particulières	Précautions/contre-indications	Particularités
Ivabradine	5-7.5 mg (2)	Indiqué pour l'IC chronique avec fraction d'éjection réduite (ICFER) chez les personnes en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque au repos ≥ 70 bpm. (Couverture RAMQ demande d'avoir ≥ 77 bpm)	<ul style="list-style-type: none"> Prudence en cas de fibrillation auriculaire et chez les personnes ayant des antécédents de troubles de la conduction. Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère, de dépendance à un stimulateur cardiaque et d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4. 	<ul style="list-style-type: none"> Surveillance de la fréquence cardiaque et des signes de bradycardie. Des troubles visuels (phosphènes) peuvent survenir.

En complément à la quadrithérapie, la Société canadienne de cardiologie [33], recommande de considérer (le cas échéant) la correction d'un déficit en fer par voie intraveineuse pour améliorer la qualité de vie. Il est recommandé de le dépister lorsque l'IC est compensée, indépendamment de la présence ou non d'anémie. Traiter si

- Ferritine sérique < 100 mcg/L ou
- Ferritine entre 100 et 299 mcg/L et une saturation de la transferrine < 20 % [40]

Une supplémentation per os est aussi possible dans l'impossibilité d'une infusion intraveineuse, mais est nettement moins efficace.

La personnalisation des soins et des traitements fait partie de l'approche gériatrique. Le traitement pharmacologique basée sur les données issues de la littérature scientifique peut être difficile à instaurer et à tolérer chez certaines personnes, particulièrement en gériatrie. L'introduction de certains traitements peut soulever des enjeux d'effets sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque. La CCS a proposé des lignes directrices adaptées en fonction de certaines particularités [41] dont la fragilité. La fragilité comme concept, sans référer à une mesure en particulier, peut soulever des considérations sur les risques de chutes, sur l'impact de la polypharmacie et des multiples comorbidités. **Le traitement médical selon les lignes directrices demeure recommandé, aux doses tolérées, en débutant à des doses plus petites. Il doit être élaboré en concertation en considérant l'espérance de vie, les bénéfices escomptés et les risques d'effets secondaires.** Concrètement, la CCS recommande de (1) titrer la médication aux 2-4 semaines, (2) répartir la médication ayant un effet hypotenseur dans la journée, et de (3) travailler en interdisciplinarité avec un pharmacien.

Traitement pharmacologique de deuxième ligne

En présence d'insuffisance rénale

Les personnes âgées souffrant d'IC courent un risque accru d'insuffisance rénale. En effet, les reins jouent un rôle important dans la régulation de l'équilibre hydrique dans le corps, et l'IC peut perturber cet équilibre, entraînant une accumulation de liquide et des atteintes rénales.

Les médicaments couramment utilisés pour traiter l'IC, tels que les IECA, les ARA et les diurétiques, peuvent également affecter la fonction rénale. Les IECA et les ARA agissent en relaxant les vaisseaux sanguins et en réduisant la charge de travail du cœur, mais ils peuvent également réduire le flux sanguin vers les reins, ce qui peut entraîner des lésions rénales au fil du temps. Tel que décrit précédemment, une majoration de moins de 30% de la créatinine est prévisible [27] et ne devrait pas mener à l'arrêt du IECA/ARA. Les diurétiques, en revanche, peuvent provoquer une déshydratation et des déséquilibres électrolytiques, qui peuvent également contribuer à un dysfonctionnement rénal. Il faut les utiliser aux doses minimales pour contenir l'hypervolémie.

Chez les personnes âgées, le risque de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale est accru par d'autres facteurs, tels que le déclin de la fonction rénale lié à l'âge, la présence d'autres conditions médicales (comme le diabète et l'hypertension) et l'utilisation d'autres médicaments qui peuvent affecter la fonction rénale.

Pour minimiser le risque de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale chez les personnes âgées souffrant d'IC, il est important de surveiller la fonction rénale par des analyses de sang régulières et d'ajuster les médicaments au besoin. Cela peut impliquer de réduire la dose de certains médicaments ou de passer à d'autres médicaments moins susceptibles d'affecter la fonction rénale. Dans certains cas, des interventions supplémentaires peuvent être nécessaires, telles qu'une restriction hydrique, des changements alimentaires ou favoriser des médicaments reconnus pour leur fonction réno-protectrice (iSGLT2).

- En termes de médicament, les premières lignes sont toujours les agents comme le sacubitril/valsartan, (IECA, et ARA). On doit accepter une hausse jusqu'à 30% de la créatinine sans modifier la dose de l'agent. Par contre, dans le cas où les réductions de doses ne stabilisent pas la réduction du débit de filtration glomérulaire, on pourrait passer à des alternatives (c'est-à-dire si la créatinine est majorée de plus de 30% et que la réduction des molécules ne permet pas une stabilisation, voire une correction vers une majoration de moins de 30%). Notamment, le changement pour une combinaison de médicaments vasodilatateurs qui a déjà été utilisée avant l'arrivée des IECA/ARA : la combinaison nitrates (isosorbide mononitrate en voie orale ou nitroglycerin en voie transdermique) en combinaison avec l'hydralazine. Ce traitement n'affecte pas directement la fonction rénale, alors elle peut être une alternative de traitement. Ce traitement est supérieur au placebo et inférieur aux IECA. Il est préférable d'utiliser ce traitement plutôt que de ne pas recevoir de traitement du tout [6].
- L'usage de la digoxine risque de ne pas être sécuritaire. Les mêmes facteurs de risque de faire de l'insuffisance rénale avec les IECA/ARA peuvent aussi augmenter le risque de faire des intoxications à la digoxine. Son usage risque de causer plus de problématiques que de bénéfices escomptés [42].

Dans l'ensemble, la gestion du risque de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale chez les personnes âgées souffrant d'IC nécessite une approche globale qui tient compte de l'état de santé individuel de la personne et de son régime médicamenteux. Une surveillance régulière et une communication étroite entre la personne âgée, le professionnel de la santé et les autres membres de l'équipe soignante sont essentielles pour assurer une prise en charge optimale de cette affection complexe. Un suivi en clinique d'IC est indiqué, ou du moins une collaboration multidisciplinaire (IC-gériatrie).

En présence d'hypotension artérielle [26]

L'hypotension peut être un effet secondaire courant des médicaments utilisés pour traiter l'IC chez les personnes âgées. Il est important de gérer l'hypotension pour prévenir les chutes, les étourdissements et d'autres effets indésirables. Avec l'IC et les traitements, les pressions systoliques peuvent parfois atteindre 90 ou 100mmHg. La tolérance à ces pressions, au-delà des chiffres, est le principal indicateur d'ajustement. Voici quelques stratégies pour gérer l'hypotension chez les personnes âgées prenant des médicaments pour l'IC:

- **Ajuster la posologie des médicaments contre l'IC.** Cela peut impliquer de réduire la dose ou de changer le médicament pour une autre classe de médicaments qui est moins susceptible de provoquer une hypotension (TA < 100 mm Hg ou si patient symptomatique de la chute de la TA). Les moments de prise des médicaments en cause peuvent aussi être changés, voire séparés.
 1. Sacubitril/valsartan : Dans l'essai Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. (*Paradigm-HF*), 14% dans le groupe de l'ARNI ont eu une hypotension symptomatique, par rapport à 9.2% pour le groupe d'IECA (enalapril) [43]. Si le réajustement du sacubitril/valsartan à la dose la plus faible ne réduit pas l'hypotension symptomatique, on doit d'abord considérer réduire les diurétiques, changer la chronologie des

médicaments afin de ne pas tous les administrer en même temps. Si ceci ne fonctionne pas, on peut en dernier recours cesser le sacubitril/valsartan pour un IECA ou ARA. C'est-à-dire, l'usage d'un IECA peut être une solution de rechange pour augmenter la tolérance de la médication. Dans l'étude *Atlas* avec le lisinopril, la prise à faible dose par rapport à la forte dose s'est avérée équivalente en termes de réduction de la mortalité. Mais l'usage de la forte dose d'un IECA peut réduire en plus les symptômes de la maladie. L'usage d'un IECA à faible dose peut augmenter la tolérance du traitement [44]. Il faudra espacer de 36 heures la prise du sacubitril/valsartan avant d'introduire la prise pour réduire le risque d'angioœdème. On pourra garder la classe des ARA en présence d'allergie ou d'intolérance aux IECA [27].

2. **Bêtabloqueurs** : Modifier la dose ou changer de molécule. Le carvedilol peut être réduit ou changé pour un autre agent qui n'a pas d'effet sur les récepteurs alpha (moins de réduction de la résistance périphérique). L'usage du bisoprolol peut être à favoriser, en administration HS ou en doses divisées (BID).
 3. **Diurétiques, antagoniste des récepteurs de minéralocorticoïdes, iSGLT2** : Moduler les médicaments qui affectent la volémie de la personne âgée. Par exemple, cesser/réduire les diurétiques à la dose minimale pour maîtriser la congestion; idem pour certaines classes de médicaments (ARM avant SGLT2 [27, 28, 45-47])
 4. **Favoriser des agents IECA à dose réduite, mais BID**. Ou favoriser des IECA à une dose par jour au coucher pour faire une répartition de l'effet hypotensif de la médication [27].
- **Surveiller la tension artérielle** : les personnes âgées atteintes d'IC qui prennent des médicaments devraient faire surveiller régulièrement leur tension artérielle. Cela peut aider à identifier l'hypotension et permettre un ajustement rapide des doses de médicaments. Durant les fortes températures ambiantes, les personnes âgées sont plus susceptibles à la déshydratation et ainsi à l'hypotension. De plus, le suivi de la tension artérielle est important pour faire le réajustement. Par contre, les personnes avec ICFER ont souvent une TA basse, laquelle ne nécessite pas nécessairement une réduction des GDMT en l'absence de symptômes d'intolérance.
 - **Bas de compression** : les bas de compression peuvent aider à réduire le risque d'hypotension (auparavant, s'assurer que les pouls soient bien perceptibles à l'examen manuel).
 - **Changer de position lentement** : il faut conseiller aux personnes âgées souffrant d'IC de changer de position lentement, en particulier lorsqu'ils se lèvent d'une position assise ou couchée. Cela peut aider à prévenir les étourdissements et les chutes associés à l'hypotension.
 - **Évitez les environnements chauds** : les personnes âgées souffrant d'IC doivent éviter les environnements chauds, car la chaleur peut provoquer la dilatation des vaisseaux sanguins et entraîner une hypotension.
 - **Évitez l'alcool** : l'alcool peut aggraver l'hypotension chez les personnes âgées souffrant d'IC et doit être évité ou limité.
 - Suspendre certains médicaments en contexte de maladie aiguë (diarrhées, vomissements, apports diminués) : Certains médicaments comme les ARNI, IECA, ARA, iSGLT2 et diurétiques pourraient nuire temporairement au volume intravasculaire circulant. Faire une pause thérapeutique durant cette période et reprendre aux doses habituelles. La reprise peut être graduelle, mais la tolérance à la dose habituelle étant connue, elle devrait être reprise rapidement.

Dans l'ensemble, la prise en charge de l'hypotension chez les personnes âgées prenant des médicaments pour l'IC nécessite une approche globale qui tient compte de l'état de santé individuel de la personne et du régime médicamenteux. Une surveillance régulière et une communication étroite entre la personne, le professionnel de la santé et les autres membres de l'équipe soignante sont essentielles pour assurer une prise en charge optimale de cette affection complexe.

En besoin de simplification de traitements (problème de suivi, prise quotidienne), mais la tension est adéquate

L'IC est une maladie chronique qui touche de nombreuses personnes âgées, et ils doivent souvent prendre plusieurs médicaments pour gérer leurs symptômes. Voici quelques interventions qui peuvent simplifier la gestion des médicaments pour les personnes âgées souffrant d'IC :

- **Simplifier les schémas thérapeutiques** : les médecins doivent simplifier les schémas thérapeutiques en réduisant le nombre de médicaments prescrits en regroupant le plus possible plusieurs médicaments en une seule prise. Cela peut améliorer l'observance et réduire les erreurs de médication. Par contre, l'effet hypotenseur de plusieurs médicaments peut s'amplifier. Dans un tel cas, une répartition des hypotenseurs dans la journée est favorable.
- **Utilisez des piluliers (ou la livraison en Dispill)** : les piluliers peuvent aider les personnes à suivre leurs médicaments et à s'assurer qu'ils prennent les bons comprimés au bon moment. Ils sont particulièrement utiles pour les personnes qui ont de la difficulté à se souvenir de leur horaire de prise de médicaments.
- **Éduquer les personnes âgées et leurs familles** : les professionnels de la santé doivent éduquer les personnes âgées et leurs proches aidants sur l'importance de l'observance thérapeutique, les effets secondaires potentiels et les signes avant-coureurs de décompensation ou d'alerte à surveiller. Ils doivent également fournir des instructions sur la façon d'utiliser les aides médicamenteuses, telles que les piluliers ou les applications de rappel.
- **Fournir des rappels** : les personnes âgées peuvent bénéficier de rappels pour prendre leurs médicaments. Ceux-ci peuvent prendre la forme d'appels téléphoniques, de SMS ou d'applications de rappel. Les soignants peuvent également fournir des rappels et aider à respecter les horaires de prise de médicaments.
- **Impliquer les familles et les aidants soignants** : les familles et les aidants peuvent jouer un rôle important en aidant les personnes âgées à gérer leurs médicaments. Ils peuvent aider à organiser les médicaments, à fournir des rappels et à surveiller les effets indésirables.

Dans l'ensemble, la simplification des régimes médicamenteux, l'utilisation de piluliers, l'éducation, la fourniture de rappels et l'implication des familles et aidants peuvent toutes aider les personnes âgées souffrant d'IC à gérer leurs médicaments plus efficacement. Ces interventions peuvent améliorer l'adhésion aux médicaments, réduire les erreurs de médication et améliorer les résultats.

TRAITEMENTS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE AVEC FRACTION D'ÉJECTION PRÉSERVÉE

Les recherches impliquant le traitement de l'IC à fraction d'éjection préservée n'ont pas été aussi fructueuses que celles pour l'IC à fraction d'éjection réduite. Pendant longtemps, le traitement recommandé s'arrêtait à contrôler l'hypertension artérielle et le diabète en raison de leur rôle étiologique. Les diurétiques de l'anse (furosémide) étaient aussi recommandés pour la gestion des symptômes. Ces recommandations sont toujours d'actualité. Toutefois, comme décrits précédemment, des phénotypes d'ICFEP ont été mis en évidence et permettent d'envisager des avenues thérapeutiques plus ciblées. Aussi, ICFEP du ventricule gauche se distingue de l'IC valvulaire ou de l'IC droit où la fraction d'éjection du ventricule gauche est préservée. Ces entités ont leur propre approche thérapeutique qui dépasse les notions visées par cette fiche. Comme décrit précédemment, l'ICFEP découle d'une dysfonction myocardique induisant l'augmentation des pressions de remplissage du VG et est reconnue comme une manifestation de multiples autres comorbidités cardiovasculaires, pulmonaires, rénales, métaboliques [8]. Dans cette fiche, un algorithme de traitement sera proposé et certains traitements spécifiques seront survolés.

Traitement pharmacologique de première ligne

Les personnes atteintes d'ICFEP doivent recevoir un **traitement pharmacologique** pour améliorer les symptômes et réduire le risque d'hospitalisation. Les choix sont les suivants :

- **iSGLT2** : ces médicaments ont des effets bénéfiques sur les issues cardiovasculaires, y compris l'IC. Le mécanisme derrière cet effet n'est pas entièrement compris.
- **ARM** : ces médicaments réduisent l'accumulation de liquide dans le corps, améliorent les symptômes et réduisent le risque d'hospitalisation.

- **Diurétiques** : ces médicaments aident à réduire l'accumulation de liquide dans le corps, améliorant ainsi les symptômes. Ils sont recommandés à la dose minimale efficace. Une dose trop élevée de diurétique empêche l'introduction/ l'optimisation des autres agents prouvés efficaces (ARM et iSGLT2).

Concernant les iSGLT2 : tout comme en ICFER, des études ont été menées et publiées après 2020, alors que la CCS considérait les bénéfices de leur utilisation incertains. Depuis, les iSGLT2 sont recommandés dans tout le spectre de fractions d'éjection. Les analyses démontrent le maintien du bénéfice au travers des âges, sans davantage de risque d'effets secondaires. [48]

- L'essai *Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction* (EMPEROR-Preserved), publié en 2021, a montré que l'empagliflozine réduisait le risque de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC chez les patients ICFEP, quel que soit leur statut diabétique, pour les classes fonctionnelles NYHA II à IV, incluant pour la strate d'âge des plus des 70 ans. Des critères d'exclusion de l'essai sont à considérer: l'hypotension symptomatique ou la pression systolique <100mmHg [49]. Selon les résultats, le nombre de sujets à traiter (NST) sur 3 ans pour éviter un événement était de 69 pour les moins de 70 ans et de 23 chez les plus de 70 ans. Le nombre nécessaire pour nuire (NNN) étant de 55 (hypotension), 71 (hypotension symptomatique) et 66 (infection génitale) en englobant tous les âges.
- Une analyse post-hoc en sous-groupes d'âges (< 65, 65-74, 74-80, ≥ 80) des mêmes données (n=5988), incluant 22% de personnes âgées de plus de 80 ans, a conclu sur une efficacité similaire sur la réduction des hospitalisations pour IC et des décès cardiovasculaires et sur les effets secondaires. L'âge ne s'est pas révélé une variable d'interaction. [50]
- Une autre analyse post-hoc (n=1514) en sous-groupes de fragilité (Indice de fragilité de 42 items) a mis en évidence l'absence d'interaction de la fragilité sur l'effet entre l'empagliflozine et le délai avant la survenue d'une hospitalisation pour IC ou la mortalité cardiovasculaire. En effet, les 4 sous-catégories de fragilité présentaient une diminution du risque dans le groupe empagliflozine. Les proportions d'événements augmentaient à travers les strates de fragilité, tout comme les proportions d'effets secondaires augmentent selon la fragilité sans atteindre une différence significative entre les groupes. [51]
- L'essai *Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure* (DELIVER), publié en 2022, a montré que la dapagliflozine, un iSGLT2, réduisait le risque de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC chez les patients ICFEP ou ICFMR, quel que soit leur statut diabétique, pour les classes fonctionnelles NYHA II à IV. Dans cet essai aussi, l'âge ne s'est pas révélé une variable d'interaction. Le NST sur 3 ans est de 31 chez les plus de 72 ans, et de 32.4 chez les moins de 72 ans [52]
- Une analyse post-hoc des données de l'essai DELIVER [53] (n=6258) en sous-groupes de fragilité (Indice de fragilité de 42 items [43]) a mis en évidence l'absence d'interaction de la fragilité sur l'effet de la dapagliflozine sur l'issue primaire et l'existence d'interaction de la fragilité sur l'amélioration du score KCCQS, particulièrement chez les plus fragiles (différence de 3.4 (1.7–5.1; p=0.021) .
- L'essai *Effects of Dapagliflozin on Biomarkers, Symptoms and Functional Status in Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure* (PRESERVED-HF), publié en 2021, a montré que la dapagliflozine améliore les symptômes rapportés, les capacités et les performances physiques, tel que rapporté par le score au Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire scores [54] sans que l'âge (<70 vs ≥70 ans) soit une variable d'interaction. L'amélioration moyenne de 5.95 (2.10-9.80) est considérée comme petite, mais cliniquement significative. [55]

Concernant les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) : ces médicaments réduisent l'accumulation de liquide dans le corps, améliorent les symptômes et réduisent le risque d'hospitalisation. Les lignes directrices récentes américaines [10] et européennes [56], en recommandent l'utilisation. Les effets secondaires et les prédispositions à en faire comme une hyperkaliémie, une hypovolémie ou basse tension artérielle peuvent limiter l'introduction d'ARM.

- L'essai *Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial* (TOPCAT)[57], n'a pas démontré d'effet du spironolactone sur l'issue composite de mortalité cardiovasculaire, d'arrêt cardiaque ou d'hospitalisations pour IC. Elle a toutefois suscité un intérêt pour démarquer certains profils phénotypiques. Un des phénotypes répondant à la spironolactone étant les femmes et un autre,

majoritairement masculin avec obésité, diabète, IRC, hypertrophie concentrique du VG, semblent particulièrement réduire les hospitalisations et aider à la gestion de la volémie [58, 59].

- Une analyse post-hoc des données incluant spécifiquement les participants des régions nord-américaines, a montré que l'âge (<75 vs >75 ans) n'est pas une variable d'interaction. Toutefois, la prévalence d'effets secondaires était significativement plus importante dans la strate des plus de 75 ans [60].

MÉDICAMENTS À UTILISER AVEC VIGILANCE OU À ÉVITER DANS LE TRAITEMENT DE L'IC

Les recommandations résumées ci-après ont été prises en compte dans les sections précédentes. Ces recommandations sont présentées en ordre décroissant de parution. Elles démontrent d'ailleurs que les données et l'expérience clinique ont évolué dans les dernières années.

Parmi les critères de Beers 2023:

- **Classe des inhibiteurs SGLT2.** On recommande d'utiliser avec vigilance la classe des inhibiteurs SGLT2. La réflexion étant que les personnes âgées peuvent être plus susceptibles aux infections uro-génitales, particulièrement chez les femmes dans le premier mois d'initiation du traitement. Le risque d'acidocétose diabétique euglycémique est aussi décrit plus élevé. Le bénéfice de cette classe est reconnu par le panel d'experts et il recommande un suivi des potentiels effets secondaires [61].

Parmi les critères STOPP-START 2023 (version 3): on recommande de débiter (START) 4 classes de traitement en ICFER et 2 classes en ICFEP. Il est aussi recommandé de considérer l'arrêt (STOP) de certaines selon des conditions spécifiques [62].

- **Classe des bêta-bloquants :** cardio-sélectifs (CS) et alpha et bêta-bloquants en ICFER stabilisée (bisoprolol, ou carvedilol)
- **Inhibiteur du récepteur de l'angiotensine-néprilysine (ARNI) (sacubitril/valsartan)** en ICFER malgré la présence de doses optimales d'IECA ou ARA. Le sacubitril/valsartan devrait être priorisé.
- **Classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).** Cette recommandation prend forme si l'ARNI n'est pas priorisé et met l'accent sur le choix d'un IECA plutôt qu'un ARA. Toutefois, il est recommandé de cesser (STOP) en présence d'hyperkaliémie de plus de 5.5 mmol/l.
- **Classe des antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM)** en IC sans insuffisance rénale sévère (>30 ml/min/m²). Toutefois, il est recommandé de cesser (STOP) s'il y a co-utilisation d'un ARA ou d'un IECA sans un suivi du potassium sérique au moins q 6 mois.
- **Classe des inhibiteurs SGLT2,** si elle a été omise sans raison clinique valable, est à considérer pour les personnes atteintes d'ICFER ou d'ICFEP, avec ou sans diabète. Toutefois, cette classe est déconseillée et à arrêter en traitement du diabète en présence d'hypotension symptomatique. Elle peut exacerber l'hypotension. Cette précaution n'est pas spécifique à l'algorithme du traitement de l'IC, mais pourrait s'appliquer de façon connexe.
- **Fer intraveineux** en contexte d'ICFER et présence de déficit ferrique.

Parmi la liste US-FORTA (Fit FOR The Aged) 2020 : cette liste ordonne les classes de médicaments et les molécules en classes. Toutes les classes de traitements décrites dans cette fiche sont ordonnées, sauf la classe des iSGLT2 [63].

- **Classe A** (Indispensable, bénéfice clairement démontré): **bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), diurétiques** pour la gestion des symptômes sans bénéfice de survie.
- **Classe B** (Médication démontrée efficace chez les personnes âgées, mais effet d'un degré limité ou considération sur la sécurité) : **antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM).**
- **Classe C** (Médication d'efficacité et de sécurité questionnable pour les personnes âgées. À éviter en présence de multiples médicaments, en absence de bénéfices ou à l'apparition d'effets secondaires) : **inhibiteur du récepteur de l'angiotensine-néprilysine (ARNI) (sacubitril/valsartan).** Le comité d'experts commente que cette classification est basée sur l'arrivée récente de cette molécule.

- Classe D (à éviter) : inhibiteurs SGLT2 n'est pas commentée dans le traitement de l'IC, mais l'est dans le traitement du diabète. Le comité d'experts commente qu'il y a des bénéfices, mais qu'il est nécessaire de suivre la fonction rénale, la volémie, les symptômes urinaires (risque d'infections génito-urinaires fongiques).

CAS CLINIQUE 1

Madame X, 86 ans, vit en résidence pour personnes âgées autonomes et utilise parfois les services de la salle à manger. Elle s'est présentée à l'urgence à la suite d'une chute. Elle est connue pour un diabète de type 2 traité avec des hypoglycémifiants oraux, une hypertension artérielle et une insuffisance veineuse. Sur le plan fonctionnel, elle est autonome à l'hygiène et à l'habillement. Elle commande maintenant son épicerie par téléphone et la fait livrer. Elle entretient son appartement avec difficulté et songe à utiliser le service d'entretien offert par la résidence.

Approche initiale

Une consultation en gériatrie est demandée par l'urgentologue. L'évolution du profil fonctionnel et des symptômes est documentée : jusqu'à il y a 6 mois, Madame assurait toutes ses activités de la vie domestique selon son rythme. Elle participait occasionnellement à des marches extérieures avec des amies. Elle a délaissé l'activité : parler et marcher concomitamment était devenu essoufflant (symptômes de classe NYHA 2). Elle préfère maintenant réduire ses distances de déplacement et s'en tient à l'intérieur de la résidence, voire souvent de son logement. Elle a fait une chute sur le chemin du retour de la salle à manger, il y a 2 semaines, et s'est infligé une plaie pré-tibiale qui guérit mal. Elle a légèrement diminué ses apports à cause d'une perte d'énergie et d'appétit qui se poursuit. Elle n'a pas changé la taille de ses pantalons, mais certains souliers fermés lui laissent une marque sur les pieds.

Elle sature bien à l'air ambiant, a un IMC de 27kg/m². Les résultats des investigations faites à l'urgence indiquent la présence de vasculopathie cérébrale modérée avec quelques anciennes lacunes. Un bilan sanguin, incluant une formule sanguine complète, un dosage de créatinine, d'électrolytes élargis, de TSH, et une hémoglobine glyquée, est dans les limites de la normale sauf pour une anémie légère. Les peptides natriurétiques (NT-proBNP) n'ont pas été testés. L'électrocardiogramme montre des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche et des anomalies de la repolarisation secondaires, sans arythmie. La radiographie pulmonaire montre des épanchements pleuraux légers bilatéraux, sans signe de surcharge. La plaie est suspecte de surinfection sans cellulite. Les chutes et quasi chute n'ont pas d'étiologies franches, mais sont possiblement multiples : insuffisance veineuse, doute sur une IC décompensée, et une atteinte vasculaire cérébrale sous-corticale. L'investigation sera faite en UCDG. L'équipe interprofessionnelle est sollicitée.

Mi-séjour

Le début du séjour a permis d'investiguer l'anémie normocytaire marginale qui est de type non ferriprive. La tension artérielle systolique est maintenue autour de 145 mmHg sans hypotension orthostatique. L'insuffisance artérielle comme facteur contributif à la lente guérison de la plaie pré-tibiale a été exclue par un doppler artériel sans sténose significative, et l'ajout d'une compression a favorisé sa résolution. L'endurance à l'effort étant le symptôme limitant l'évolution en physiothérapie, madame et sa fille ne reconnaissant pas une amélioration significative, et les apports alimentaires demeurant limités, une nouvelle exploration des étiologies possibles est faite. L'auscultation pulmonaire révèle de légers crépitations aux bases et un œdème périmalloleaire avec des stigmata d'insuffisance veineuse gardant le godet. Une nouvelle radiographie pulmonaire et un bilan cardiaque sont demandés. Les pro-BNP sont élevés à 1500, les troponines sont stables à 40. Un diagnostic présomptif d'IC de novo est reconsidéré et la prise d'un diurétique (furosémide) est instaurée. Une échographie cardiaque est demandée.

Planification au congé / suivi

L'endurance à l'effort s'est améliorée progressivement en physiothérapie et les apports se sont graduellement améliorés. L'**échographie cardiaque** montre une fraction d'éjection du ventricule gauche réduite à 35-40% avec des anomalies de la contractilité et une sténose aortique légère. Le cardiologue consultant a instauré une quadrithérapie graduellement en initiant bisoprolol 1.25 mg po die (HS) et sacubitril/valsartan 24/26 ½ co BID, tout en réduisant les doses de furosémide.

Comme l'appétit et les apports ne sont pas complètement rétablis, les liquides caloriques sont favorisés à l'eau et la diète est enrichie, sans sel ajouté dans le cabaret. La pression artérielle s'est abaissée jusqu'à 120/60. La créatinine s'est majorée d'environ 10% et le potassium est demeuré dans les valeurs normales (5.1 mmol/L). En quelques jours, le furosémide est cessé et remplacé par une dose de 12.5 mg de spironolactone. Une tension artérielle moyenne abaissée à 100/60 et une fréquence cardiaque à 60 battements/minute limitent la progression des doses des molécules en place.

Madame poursuit sa réadaptation dans un établissement de soins post aigus avant de retourner à domicile. Un suivi est prévu 1 mois après l'hospitalisation à la clinique d'IC. À ce suivi, la tension artérielle est maintenue à 115/70, un léger œdème à godet périmaléolaire persiste, sans autres signes de surcharge. Les valeurs de laboratoire sont restées stables avec un dosage de pro-BNP à 600 pg/ml. Une majoration du sacubitril/valsartan est tentée 24mg/26mg 1 co BID avec un suivi rapproché des tensions artérielles et des dosages de créatinine et électrolytes.

CAS CLINIQUE 2

Monsieur Y, 87 ans, vit seul en appartement accessible par ascenseur. Il est bien entouré de ses deux enfants qui le visitent régulièrement et aident pour quelques tâches comme les courses et les finances. Il peut se préparer un petit-déjeuner et réchauffe des plats préparés pour les autres repas. Le CLSC assure une aide à l'hygiène 2x/semaine en raison d'une incontinence par impériosité. Il est suivi en gériatrie pour un trouble neurocognitif majeur léger vasculaire avec un antécédent de delirium.

Il est connu pour une maladie coronarienne athérosclérotique ayant subi deux pontages aorto-coronariens, il y a 20 ans, un diabète sous hypoglycémiant oraux, compliqués d'une polyneuropathie, une hypertension artérielle, une néoplasie de la prostate et une fibrillation auriculaire. Il est suivi en clinique d'insuffisance cardiaque suite à sa deuxième hospitalisation pour insuffisance cardiaque décompensée sur une fibrillation auriculaire avec réponse ventriculaire rapide. Sa dernière échographie cardiaque date de cette dernière hospitalisation l'an dernier et rapportait une fraction d'éjection à 55% avec des anomalies de la contractilité régionales sans valvulopathie significative. Sa médication se compose d'apixaban 5mg bid, bisoprolol 3.75mg die, amlodipine 7.5mg die, isosorbide mononitrate 30mg die, furosémide 20mg die, metformin 850mg bid, glyburide 5mg die, et pregabalin 50 mg bid.

Il se présente en clinique externe pour un suivi cognitif et fonctionnel. Il se décrit plus fatigué, moins intéressé à faire ses tâches quotidiennes, il rapporte une nycturie qui lui est gênante. Il est plus lent pour s'habiller et doit prendre des pauses lorsqu'il monte les escaliers (NHYA 3). À son dernier rendez-vous en CLIC, il y a 3 mois, il était décrit cliniquement stable et la médication était restée la même.

Approche initiale

Devant ces symptômes non spécifiques, l'examen cognitif est complété comme prévu, la médication est revue et un examen physique est complété. Monsieur présente un ralentissement psychomoteur. Globalement, les tests cognitifs concluent sur des résultats stables, mais plus laborieux à obtenir. La pression artérielle est à 105/65. L'examen cardiopulmonaire est par ailleurs sans grande particularité sauf un œdème périmaléolaire stable. L'électrocardiogramme révèle des ondes Q connues en inférieur et en antérieur et une fibrillation auriculaire avec une réponse ventriculaire à 50 battements par minutes.

Prise en charge / suivi

Les changements cognitifs et fonctionnels ne pointent pas vers une IC décompensée typique, mais elle n'est pas exclue. Un bilan est demandé à la clinique. Une radiographie pulmonaire montre un émoussement des culs-de-sac et un flou péri hilaire. La créatinine est majorée de 20%, le potassium est à 4.9 mmol/L et le sodium à 135 mmol/L. Les pro-BNP sont majorés à 6000 pg/ml (les dosages en situation clinique stable étaient à 3000 pg/ml). Les troponines sont à 16. La formule sanguine est normale. L'hémoglobine glyquée est à 9.5%, la glycémie à 9 mmol/L. La CRP est normale.

Un doute sur un delirium subclinique est évoqué. Le fils est rejoint et pourra assurer un suivi téléphonique étroit. Le bisoprolol est réduit à 2.5 mg po die, l'amlodipine est suspendue, et le furosémide est majoré à 40mg le matin à 9h et 20mg à 15h pour 5 jours. Un suivi est planifié dans 7 jours avec l'infirmière de la clinique avec un redosage des électrolytes, créatinine, NTpro-BNP. Celle-ci révisé les restrictions sodées (éliminer la salière à la table, favoriser les repas préparés faible en sel). Elle demande à Monsieur de se peser die et d'appeler si prise de plus d'1 kg par 24heures. La CLIC est avisée et devance le suivi. La pression artérielle s'est majorée à 140/70, les pro-BNP sont à 3800 pg/ml, il n'y a plus de signes de ralentissement psychomoteur et Monsieur est euvoémique. Une échographie cardiaque transthoracique est demandée et s'avérera stable. Une discussion sur les risques et bénéfices attendus de l'initiation d'un iSGLT2 est faite avec Monsieur et son fils. Elle sera faite à petite dose, sans reprise de l'amlodipine et en suspendant le furosémide. Le suivi est maintenu serré avec la CLIC pour un suivi de la tolérance et de la glycémie.

CAS CLINIQUE 3

Madame O, 85 ans, est connue pour une fibrillation auriculaire depuis 6 ans (sous atenolol 25mg po die, apixaban 5mg po bid), un diabète sous hypoglycémiant oraux (sous metformin 850mg po bid et gliclazide MR 60mg po die) et une hypertension artérielle sous amlodipine 5mg po HS. L'échographie cardiaque transthoracique faite lors du diagnostic de fibrillation auriculaire date d'il y a 6 ans. La fraction d'éjection était évaluée à 55% et une dilatation auriculaire a été mise en évidence sans autre anomalie.

*Madame est aussi connue pour un trouble neurocognitif léger vasculaire et une ostéoporose. Une hypotension orthostatique objectivée est notée au dossier. Elle se **présente à l'urgence** avec son fils parce qu'elle a fait plusieurs chutes dans les derniers jours. Elle a développé une douleur costale et une augmentation de la dyspnée depuis ces chutes. Elle habite seule au rez-de-chaussée d'un duplex. Son fils habite au 1er étage. Jusqu'ici, elle était autonome pour se laver au lavabo, lisait son journal quotidiennement et mangeait des repas simples (soupes, sandwich et plats préparés).*

Approche initiale

Une consultation en gériatrie est demandée par l'urgentologue qui a débuté du furosémide intraveineux avec prudence en raison d'œdème interstitiel détecté à la radiographie pulmonaire, et une analgésie pour une fracture costale. La formule sanguine est normale et la créatinine est majorée de 20% (85 à 100) par rapport à sa base. La TSH est normale et l'ECG ne présente pas de particularité, sauf la fibrillation auriculaire connue. Les troponines sont négatives et les NT proBNP sont à 6000. Une nouvelle entrevue permet de documenter qu'elle est de plus en plus fatiguée depuis la dernière année, qu'elle se sent moins bien depuis 2-3 mois, mange moins et paraît çà et là un peu plus mêlée selon son fils qui la visite au moins 3 fois par semaine. Ses jambes ont enflé dans les 2 dernières semaines. À l'examen, son attention n'est pas soutenue et la famille valide qu'elle est fluctuante tout comme d'autres capacités cognitives. Elle est admise à l'UCDG. Une échographie transthoracique est demandée, mais la clinique est assez suggestive d'IC décompensée pour poursuivre le furosémide à 20mg IV die.

Mi-séjour

À l'étage, l'attention est fluctuante d'un jour à l'autre. L'alimentation est possible uniquement avec stimulation. L'évolution en physio stagne et est limitée par plusieurs refus, et une endurance très limitée. Une petite plaie est apparue au siège. Les besoins en oxygène sont diminués, l'œdème déclive est amélioré bien que toujours présent, la perte de poids est de moins d'un kilogramme par jour. Le furosémide est augmenté à 40mg iv die. La créatinine fluctue autour de valeurs majorées de 20-30% de sa base, et la natrémie monte tranquillement jusqu'à un sommet à 147. Le potassium est parfois sous la norme et une dose de 12.5mg die de spironolactone est ajoutée. Une consultation en nutrition est faite pour optimiser les apports nutritifs, une stimulation à l'alimentation et l'hydratation est prescrite, et aucune restriction liquidienne n'est maintenue. La volémie se normalise, le furosémide IV est cessé et la dose per os est maintenue à 20 mg po bid. Une consultation en ergothérapie permet de revoir le positionnement au lit et au fauteuil en regard du traitement de la plaie.

Planification au congé / suivi

Les fluctuations de l'attention ne sont plus perceptibles et l'échographie transthoracique rapporte une fraction d'éjection à 50% et une dysfonction diastolique modérée (grade 2/4). L'HbA1c est à 7.3%. Après quelques jours d'évolution favorable, le traitement de l'hypertension est bonifié par le spironolactone (l'amlodipine est cessée), et on débute un SGLT2 (empaglifozin 10 mg EN #148, en combinaison avec le metformin).

La créatinine reste majorée et revient à sa base graduellement. La natrémie s'est corrigée par une prise d'eau per os. La pression artérielle moyenne est de 130/70. L'hypotension orthostatique n'est plus objectivée. Madame se mobilise davantage en physiothérapie. Le congé au domicile est envisagé. Le furosémide est nouvellement prescrit au domicile avec le spironolactone et l'inhibiteur SGLT2. Les électrolytes et la créatinine seront dosés dans 10 jours. Elle reverra les teneurs en sel des aliments préparés achetés. Le CLSC assurera le suivi de la plaie. Un suivi infirmier est aussi demandé pour un mois pour le contrôle du poids et des signes et symptômes d'IC en raison des changements pharmacologiques. Comme la situation cardiologique est stable au congé, que c'est une première décompensation, qu'il n'y a pas beaucoup de suivis et ajustements à faire, le médecin de famille est avisé au congé, et Madame est transférée transitoirement à la CLIC.

ANNEXE 1 – RÉFÉRENCES

1. Kergoat MJ, al.: **Guide de gestion médicamenteuse en UCDG - 3ième édition.** Montréal (Québec, Canada): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ); 2022, https://rushgq.org/wp-content/uploads/2022/09/RUSHGQ_Guide_gestion_medicamenteuse_3ieme_edition_28sept2022.pdf.
2. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Böhm M, Butler J *et al*: **Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure.** *J Card Fail* 2021.
3. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, Jackson R, Rahneva T, Wage R, Smith G *et al*: **Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial.** *Lancet* 2019, **393**(10166):61-73.
4. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, Zuithoff NP, Rutten FH, Hoes AW: **Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests.** *Eur J Heart Fail* 2011, **13**(5):518-527.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O *et al*: **2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.** *Eur Heart J* 2021, **42**(36):3599-3726.
6. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Cheng S, Delling FN *et al*: **Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association.** *Circulation* 2021, **143**(8):e254-e743.
7. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, Kizer JR, Shah SJ, Psaty BM, Bartz TM, Santhanakrishnan R, Lee DS, Chan C *et al*: **Predicting Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction: The International Collaboration on Heart Failure Subtypes.** *Circ Heart Fail* 2016, **9**(6).
8. Anker SD, Usman MS, Anker MS, Butler J, Böhm M, Abraham WT, Adamo M, Chopra VK, Ciccoira M, Cosentino F *et al*: **Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension.** *European Journal of Heart Failure* 2023, **25**(7):936-955.
9. Flaatten H, Skaar E, Joynt GM: **Understanding cardiovascular physiology of ageing.** *Intensive Care Med* 2018, **44**(6):932-935.
10. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR *et al*: **2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.** *Circulation* 2022, **145**(18):e895-e1032.
11. New York Heart Association CC: **Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels:** Little, Brown; 1994.
12. Public Health Agency of Canada: **Report from the Canadian Chronic Disease Surveillance System: Heart Disease in Canada, 2018.** Ottawa (Quebec, Canada): Public Health Agency of Canada; 2018, <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/diseases-conditions/report-heart-disease-Canada-2018.html>.
13. Bruno F, Marengo G, De Filippo O, Wanha W, Leonardi S, Raposeiras Roubin S, Fabris E, Popovic M, Giannino G, Truffa A *et al*: **Impact of Complete Revascularization on Development of Heart Failure in Patients With Acute Coronary Syndrome and Multivessel Disease: A Subanalysis of the CORALYS Registry.** *Journal of the American Heart Association* 2023, **12**(15):e028475.
14. van Ommen A, Canto ED, Cramer MJ, Rutten FH, Onland-Moret NC, Ruijter HMD: **Diastolic dysfunction and sex-specific progression to HFpEF: current gaps in knowledge and future directions.** *BMC Med* 2022, **20**(1):496.

15. Upadhyaya B, Pisani B, Kitzman DW: **Evolution of a Geriatric Syndrome: Pathophysiology and Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction.** *J Am Geriatr Soc* 2017, **65**(11):2431-2440.
16. Andronic AA, Mihaila S, Cinteza M: **Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction - a New Category of Heart Failure or Still a Gray Zone.** *Maedica (Bucur)* 2016, **11**(4):320-324.
17. Januzzi JL, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD, Nagurney JT, Nowak RM, Pang PS, Patel D *et al*: **N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study.** *Journal of the American College of Cardiology* 2018, **71**(11):1191-1200.
18. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F *et al*: **Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations.** *Eur J Heart Fail* 2019, **21**(6):715-731.
19. Matsue Y, Damman K, Voors AA, Kagiya N, Yamaguchi T, Kuroda S, Okumura T, Kida K, Mizuno A, Oishi S *et al*: **Time-to-Furosemide Treatment and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure.** *Journal of the American College of Cardiology* 2017, **69**(25):3042-3051.
20. ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA: **Diuretic response in acute heart failure-pathophysiology, evaluation, and therapy.** *Nat Rev Cardiol* 2015, **12**(3):184-192.
21. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO *et al*: **Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure.** *N Engl J Med* 2011, **364**(9):797-805.
22. Kergoat M-J, Dupras A, Juneau L, Bourque M, Boyer D, *et al*: **Approche adaptée à la personne âgée en milieu hospitalier: cadre de référence.** Québec (province), Canada: Ministère de la santé et des services sociaux, Direction des communications 2011.
23. Emmens JE, Ter Maaten JM, Matsue Y, Figarska SM, Sama IE, Cotter G, Cleland JGF, Davison BA, Felker GM, Givertz MM *et al*: **Worsening renal function in acute heart failure in the context of diuretic response.** *Eur J Heart Fail* 2022, **24**(2):365-374.
24. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, Piovanelli B, Carubelli V, Bugatti S, Lombardi C *et al*: **Is Worsening Renal Function an Ominous Prognostic Sign in Patients With Acute Heart Failure?** *Circulation: Heart Failure* 2012, **5**(1):54-62.
25. Kahlaee HR, Latt MD, Schneider CR: **Association Between Chronic or Acute Use of Antihypertensive Class of Medications and Falls in Older Adults. A Systematic Review and Meta-Analysis.** *American Journal of Hypertension* 2017, **31**(4):467-479.
26. Garred CH, Zahir D, Butt JH, Ravn PB, Bruhn J, Gislason GH, Fosbol EL, Torp-Pedersen C, Petrie MC, McMurray JJV *et al*: **Adherence and Discontinuation of Optimal Heart Failure Therapies According to Age: A Danish Nationwide Study.** *J Am Heart Assoc* 2022, **11**(19):e026187.
27. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S *et al*: **CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction.** *Can J Cardiol* 2021, **37**(4):531-546.
28. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M *et al*: **Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure.** *N Engl J Med* 2020, **383**(15):1413-1424.
29. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, Investigators S: **Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study.** *Lancet* 2010, **376**(9744):875-885.
30. Packer M, Metra M: **Guideline-directed medical therapy for heart failure does not exist: a non-judgmental framework for describing the level of adherence to evidence-based drug treatments for patients with a reduced ejection fraction.** *Eur J Heart Fail* 2020, **22**(10):1759-1767.
31. Colin-Ramirez E, Sepehrvand N, Rathwell S, Ross H, Escobedo J, Macdonald P, Troughton R, Saldarriaga C, Lanis F, Doughty R *et al*: **Sodium Restriction in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials.** *Circulation: Heart Failure* 2023, **16**(1):e009879.
32. Ezekowitz JA, Colin-Ramirez E, Ross H, Escobedo J, Macdonald P, Troughton R, Saldarriaga C, Alemayehu W, McAlister FA, Arcand J *et al*: **Reduction of dietary sodium to less than 100 mmol in heart failure (SODIUM-HF): an international, open-label, randomised, controlled trial.** *Lancet* 2022, **399**(10333):1391-1400.

33. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, Giannetti N, Grzeslo A, Hamilton PG, Heckman GA *et al*: **2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure.** *Can J Cardiol* 2017, **33**(11):1342-1433.
34. McMurray JJ, Packer M, Solomon SD: **Neprilysin inhibition for heart failure.** *N Engl J Med* 2014, **371**(24):2336-2337.
35. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, *et al*: **Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II.** *Lancet* 2000, **May** **6**(355(9215)):1582-1587.
36. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M *et al*: **Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure.** *N Engl J Med* 2020, **383**(15):1413-1424.
37. Felker GM, Ahmad T, Anstrom KJ, Adams KF, Cooper LS, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, Januzzi JL, Leifer ES *et al*: **Rationale and design of the GUIDE-IT study: Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure.** *JACC Heart Fail* 2014, **2**(5):457-465.
38. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, Petrie MC, Chiang C-E, Tereshchenko S, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN *et al*: **Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age.** *Circulation* 2020, **141**(2):100-111.
39. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M *et al*: **Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure.** *New England Journal of Medicine* 2004, **351**(20):2049-2057.
40. Savarese G, von Haehling S, Butler J, Cleland JGF, Ponikowski P, Anker SD: **Iron deficiency and cardiovascular disease.** *Eur Heart J* 2023, **44**(1):14-27.
41. Ducharme A, Zieroth S, Ahojja V, Anderson K, Andrade J, Boivin-Proulx L-A, Ezekowitz JA, Howlett JG, Lepage S, Leong D *et al*: **Canadian Cardiovascular Society-Canadian Heart Failure Society Focused Clinical Practice Update of Patients With Differing Heart Failure Phenotypes.** *Canadian Journal of Cardiology* 2023, **39**(8):1030-1040.
42. Digitalis Investigation Group: **The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure.** *New England Journal of Medicine* 1997, **336**(8):525-533.
43. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K *et al*: **Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure.** *New England Journal of Medicine* 2014, **371**(11):993-1004.
44. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF: **Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure.** *ATLAS Study Group. Circulation* 1999, **100**(23):2312-2318.
45. Wiviott SD, Raz I, Sabatine MS: **Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Reply.** *N Engl J Med* 2019, **380**(19):1881-1882.
46. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA *et al*: **Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.** *N Engl J Med* 2019, **380**(4):347-357.
47. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J: **The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators.** *N Engl J Med* 1999, **341**(10):709-717.
48. Tong D: **SGLT2 inhibitors in patients with HFpEF: how old is too old?** *J Cardiovasc Aging* 2022, **2**.
49. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E *et al*: **Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction.** *N Engl J Med* 2021, **385**(16):1451-1461.
50. Böhm M, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Abidin A, Mahfoud F, Brueckmann M, Gollop ND, Iwata T *et al*: **Empagliflozin Improves Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction Irrespective of Age.** *J Am Coll Cardiol* 2022, **80**(1):1-18.
51. Coats AJS, Butler J, Tsutsui H, Doehner W, Filippatos G, Ferreira JP, Böhm M, Chopra VK, Verma S, Nordaby M *et al*: **Efficacy of empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction according to frailty status in EMPEROR-Preserved.** *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2024, **15**(1):412-424.
52. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE,

- Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F *et al*: **Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction.** *N Engl J Med* 2022, **387**(12):1089-1098.
53. Butt JH, Dewan P, Merkely B, Belohlávek J, Drożdż J, Kitakaze M, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Martinez FA, Tereshchenko S *et al*: **Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction.** *Annals of Internal Medicine* 2022, **175**(6):820-830.
54. Nassif ME, Windsor SL, Gosch K, Borlaug BA, Husain M, Inzucchi SE, Kitzman DW, McGuire DK, Pitt B, Scirica BM *et al*: **Dapagliflozin Improves Heart Failure Symptoms and Physical Limitations Across the Full Range of Ejection Fraction: Pooled Patient-Level Analysis From DEFINE-HF and PRESERVED-HF Trials.** *Circ Heart Fail* 2023, **16**(7):e009837.
55. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold SV: **Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review.** *Journal of the American College of Cardiology* 2020, **76**(20):2379-2390.
56. Kittleson MM, Panjrath GS, Amancherla K, Davis LL, Deswal A, Dixon DL, Januzzi JL, Jr., Yancy CW: **2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee.** *J Am Coll Cardiol* 2023, **81**(18):1835-1878.
57. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL *et al*: **Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction.** *N Engl J Med* 2014, **370**(15):1383-1392.
58. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME, Li Z, Yarde M, Wang Z, Bhattacharya PT, Chirinos DA *et al*: **Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone.** *JACC Heart Fail* 2020, **8**(3):172-184.
59. Merrill M, Sweitzer NK, Lindenfeld J, Kao DP: **Sex Differences in Outcomes and Responses to Spironolactone in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of TOPCAT Trial.** *JACC: Heart Failure* 2019, **7**(3):228-238.
60. Vardeny O, Claggett B, Vaduganathan M, Beldhuis I, Rouleau J, O'Meara E, Anand IS, Shah SJ, Sweitzer NK, Fang JC *et al*: **Influence of Age on Efficacy and Safety of Spironolactone in Heart Failure.** *JACC Heart Fail* 2019, **7**(12):1022-1028.
61. The 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel: **American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults.** *J Am Geriatr Soc* 2023, **71**(7):2052-2081.
62. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denkinger M, Beuscart JB, Onder G, Gudmundsson A, Cruz-Jentoft AJ, Knol W, Bahat G *et al*: **STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3.** *Eur Geriatr Med* 2023, **14**(4):625-632.
63. Pazan F, Gercke Y, Weiss C, Wehling M: **The U.S.-FORTA (Fit FOR The Aged) List: Consensus Validation of a Clinical Tool to Improve Drug Therapy in Older Adults.** *J Am Med Dir Assoc* 2020, **21**(3):439.e439-439.e413.