

EMPEROR-Preserved: l'empagliflozine, premier traitement efficace de l'IC à FEVG préservée

Aude Lecrubier

31 août 2021

Les nouvelles recommandations de l'**European Society of Cardiology (ESC)** sur le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique et aiguë étaient très attendues ; les dernières datant de 2016. Elles ont été présentées lors de l'édition virtuelle du congrès de l'ESC 2021. Particulièrement exhaustives, elles sont résumées par le groupe de travail en 20 messages clés (voir encadré en fin de texte). Le **Pr Thibaud Damy**, (cardiologue, CHU Henri Mondor, Créteil ; Président du programme institutionnel Optim'IC) apporte ici son éclairage sur les principaux points à retenir.

« Il y a eu de nombreux changements sur le plan thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque ces 5 dernières années. Nous attendions vraiment ces recommandations. Les deux points les plus importants de ce nouveau texte sont l'évolution des traitements et la place du bilan étiologique, dont l'importance est fortement rappelée », commente le Pr Damy.

Les deux points les plus importants de ce nouveau texte sont l'évolution des traitements et la place du bilan étiologique, dont l'importance est fortement rappelée. Pr Thibaud Damy

Traitements et prise en charge : des changements majeurs

Le point clé des recommandations sur le plan thérapeutique est l'algorithme simplifié de traitement et de prise en charge de l'IC à fraction d'éjection réduite avec la possibilité de mettre 4 classes de médicaments immédiatement avant la sortie de l'hôpital pour lutter contre l'inertie thérapeutique.

Les IEC/ARA2, bêtabloquant et antialdostérone (ARM) associés au traitement diurétique chez les patients symptomatiques NYHA II-IV restent des indications de classe I. Les inhibiteurs du co-transporteur du glucose de type II (SGLT2), dapagliflozine et empagliflozine, deviennent un traitement de première ligne en association aux précédents (indication de classe IA), indépendamment de la présence d'un diabète ou non.

Aussi, il est possible de prescrire le sacubitril/Valsartan (ARNi) d'emblée en alternative à l'IEC (recommandation de classe IB).

« Auparavant, les traitements étaient très séquentiels. Désormais, il est recommandé de mettre les traitements en même temps et le plus rapidement possible, avant la sortie de l'hôpital. C'est une logique du « sooner is better ». Il y a eu une prise de conscience que la raison pour laquelle les patients ne seront pas correctement traités, c'est l'inertie thérapeutique. Il faut prescrire de façon optimale dès le départ pour que le maximum de patients bénéficie des traitements. Nous n'avons pas d'étude ayant validé les 4 traitements en même temps mais

nous n'allons pas attendre car nous nous doutons que leur combinaison est bénéfique », explique le Pr Damy.

Vers un nouveau seuil de FEVG « normale »?

Ils amènent, en effet, à s'interroger sur le seuil caractérisant une fraction d'éjection normale. Dans EMPEROR-Reduced, un tiers des patients ont une FEVG comprise entre 41 et 49%, qui définit désormais une IC à fraction d'éjection « légèrement réduite » (HFmrEF), pour laquelle un traitement standard peut être envisagé, selon les nouvelles recommandations de l'ESC sur l'insuffisance cardiaque, également révélées lors de ce congrès.

Le bénéfice de l'empagliflozine étant majeur jusqu'à une FEVG de 60% à 65%, le seuil d'une FEVG diminuée pourrait passer de 40% à 60%, a suggéré le Pr Ruschitzka. Dans les nouvelles recommandations, la fraction d'éjection est considérée comme préservée pour une $FEVG \geq 50\%$. « Il est peut-être temps de considérer la fraction d'éjection comme normale au-delà du seuil de 60% », estime le cardiologue.

« Cette étude est remarquable. On ne s'attendait pas forcément à un tel résultat », a commenté le **Pr Damien Logeart** (hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris), auprès de *Medscape édition française*. « Jusqu'à présent, tous les essais menés depuis plus de 15 ans étaient incapables de démontrer un quelconque bénéfice avec un traitement chez ces patients insuffisants cardiaques avec $FEVG > 40\%$. On a enfin un médicament dans cette indication ».

En revanche, « chez les patients présentant une FEVG réellement normale, on ne dispose pas de traitement efficace », poursuit le cardiologue. Il reste désormais à définir le seuil d'une FEVG normale, « qui pourrait être de 55% chez les hommes et 60% chez les femmes », des seuils en dessous desquels les autres traitements utilisés dans l'IC à fraction réduite ont pu montrer encore une efficacité dans certaines études, a-t-il précisé.

Cette étude est remarquable. On ne s'attendait pas forcément à un tel résultat Pr Damien Logeart

Pas encore dans les recommandations

« Ces résultats remettent clairement en question le dogme du seuil de FEVG à 40% », séparant fraction d'éjection réduite et préservée. « Le prescripteur est désormais amené à donner une gliflozine chez pratiquement tous les insuffisants cardiaques », estime le Pr Logeart. Même ceux avec FEVG normale, ajoute-t-il, puisque beaucoup d'entre eux ont également un diabète de type 2, indication initiale de cette classe de médicaments.

On attend désormais les résultats du traitement par dapagliflozine, un autre inhibiteur de SGLT2 également évalué dans l'IC à fraction préservée (essai **DELIVER**). Il est probable qu'ils soient similaires à l'empagliflozine, comme ils l'ont été chez les patients à fraction d'éjection réduite (essai DAPA-HF). Les résultats de DELIVER sont prévus pour 2022.

Au cours de l'échange en ligne qui a suivi la présentation des résultats, le **Pr Theresa McDonagh** (King's College, London, Royaume-Uni), qui a participé à la rédaction des nouvelles recommandations sur l'insuffisance cardiaque, a précisé que la molécule devrait dans un avenir proche y avoir sa place, compte tenu de l'absence de traitement dans cette indication, même s'il n'y a pas d'effet sur la mortalité cardiovasculaire.

Si la dapagliflozine montre un effet similaire dans l'essai DELIVER, le niveau de recommandation pourrait être renforcé, a-t-elle ajouté.

Ces résultats remettent clairement en question le dogme du seuil de FEVG à 40% Pr Logeart

Pas d'effet sur la mortalité CV, ni sur la qualité de vie

L'essai EMPEROR-Preserved a inclus 5 988 insuffisants cardiaques symptomatique (Classe NYHA II à IV) avec fraction d'éjection préservée (FEVG >40%), avec ou sans diabète. Ils devaient avoir un niveau élevé en peptide natriurétique NT-proBNP (>300 pg/mL sans fibrillation atriale ou > 900 pg/mL avec fibrillation atriale) et présenter des modifications structurelles au niveau du coeur ou avoir été hospitalisé pour insuffisance cardiaque dans les 12 derniers mois.

Les patients (45% de femmes) étaient âgés en moyenne de 72 ans et présentaient une FEVG moyenne de 54%. Les deux-tiers avaient une FEVG > 50%. La moitié était diabétique. Ils ont été randomisés pour recevoir de l'empagliflozine (10 mg/jour) ou un placebo en plus de leur traitement standard.

Après un suivi médian de 26 mois, les résultats montrent que le critère primaire d'évaluation (mortalité cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque) a concerné 415 des 2 997 patients (13,8%) ayant reçu l'empagliflozine et 511 des 2 991 patients (17,1%) du groupe placebo, soit 21% d'évènements en moins chez les patients sous inhibiteur (HR= 0,79; IC à 95%, [0.69–0.90], p=0.0003).

Les chercheurs précisent qu'il faut traiter 31 patients pendant la période de l'essai pour éviter un décès cardiovasculaire ou une hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Les résultats montrent que l'effet de l'empagliflozine sur le critère primaire est essentiellement lié à la baisse des hospitalisations. En comparaison avec le groupe placebo, le traitement a permis de réduire les hospitalisations (première admission ou réhospitalisation) pour insuffisance cardiaque de 27% (HR=0.73, IC 95%, [0.61–0.88], p<0.001). Le risque de décès cardio-vasculaire n'est, en revanche, pas différent entre les deux groupes (HR=0,91, IC 95%, [0,75-1,09], NS).

A noter également que la réduction des hospitalisations toutes causes n'est pas significative (HR=0,93; IC 95% [0,85 – 1,01] NS). Aussi, pratiquement aucune différence n'a été observée en termes de qualité de vie mesurée par le questionnaire de cardiomyopathie de Kansas City.

Les mécanismes en jeu encore inconnus

Concernant la fonction rénale, le débit de filtration glomérulaire (eGFR) diminue moins rapidement sous l'inhibiteur de SGLT2 pendant la période de suivi (-1,25 vs -2,62 ml/min/1,73 m²/an dans le groupe placebo). Sous empagliflozine, il apparaît d'abord une dégradation soudaine et transitoire de la fonction rénale, qui diminue ensuite lentement. On note toutefois, l'absence d'amélioration des résultats rénaux chez les patients avec une FEVG supérieure à 40 %.

Le bénéfice de l'empagliflozine a été observé dans tous les sous-groupes (âge, IMC...) y compris chez les patients avec ou sans diabète. L'essai EMPEROR-pooled, qui a permis l'analyse des données des deux essais EMPEROR (n= 9 718 patients), montre toutefois que la baisse des hospitalisations est la même chez les patients avec une FEVG<65%, puis s'atténue au-delà. Le bénéfice sur la fonction rénale s'estompe également après ce seuil.

En ce qui concerne la tolérance, des effets secondaires notables sont apparus chez la moitié des patients dans les deux groupes. L'hypotension est légèrement plus fréquente chez les patients sous empagliflozine, en comparaison avec le placebo (10,4% vs 8,6%). En revanche, il n'y a pas de différence entre les groupes pour les fractures osseuses (4,5% vs 4,2%) ou les acidocétoses (0,1% vs 0,2%).

L'impact positif des gliflozines sur la fonction cardiaque n'est pas encore bien compris. La baisse de la volémie consécutive à l'effet diurétique de ces médicaments est l'une des raisons avancées. « L'hypothèse d'une amélioration du métabolisme énergétique et d'un meilleur équilibre de l'homéostasie est également évoquée. Pour l'instant, on ne connaît pas vraiment les mécanismes en jeu », a précisé le Pr Logeart.

Selon les laboratoires Boehringer Ingelheim et Eli Lilly, des recherches sont également menées pour évaluer l'effet de l'empagliflozine sur l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et la mortalité après infarctus du myocarde, chez des patients à risque élevé d'insuffisance cardiaque. La molécule est également testée dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique.

L'éditorialiste et cardiologue, **John Mandrola**, souligne que suite à ces résultats « les organismes de réglementation approuveront sûrement l'empagliflozine pour les patients au profil similaire à ceux d'EMPEROR-Preserved ». Il tempère cependant la portée de ces données : « l'absence d'améliorations significatives sur la mortalité CV, la mortalité globale, les résultats rénaux, la qualité de vie et le nombre total d'hospitalisations (toutes causes) dans EMPEROR-Preserved obligeront les cliniciens à être très sélectifs dans l'utilisation de ce médicament coûteux ».

L'absence d'améliorations significatives sur la mortalité CV, la mortalité globale, les résultats rénaux, la qualité de vie et le nombre total d'hospitalisations (toutes causes) obligeront les cliniciens à être très sélectifs dans l'utilisation de ce médicament coûteux : Dr John Mandrola