

■ Le dossier – Les gliflozines : traitement de l'insuffisance cardiaque

Éditorial



F. DIÉVERT

ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Les sessions scientifiques de la Société européenne de cardiologie (ESC) ont été marquées par deux événements importants en matière d'insuffisance cardiaque. Le premier a été la présentation de nouvelles recommandations pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Le second a été la présentation des résultats de l'étude EMPEROR-Preserved démontrant, pour la première fois, qu'un traitement pharmacologique peut améliorer le pronostic de patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée (IC-FEP). Le dossier de ce numéro de *Réalités Cardiológicas* est principalement consacré à ces deux actualités et justifie un article spécifique sur les modalités de prescription d'une gliflozine par les cardiologues.

■ De nouvelles recommandations

1. La forme

Les recommandations de 2021 de l'ESC concernant l'insuffisance cardiaque comprennent deux textes : un texte principal de 128 pages comportant 1001 références bibliographiques et un supplément de 42 pages comportant 198 références bibliographiques.

Le texte principal comporte plusieurs sections notamment sur l'insuffisance cardiaque chronique, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite (IC-FER), l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) modérément réduite, l'IC-FEP, l'insuffisance cardiaque avancée, l'insuffisance cardiaque aiguë, la prise en charge des comorbidités cardiovasculaires (CV) et non CV, et certaines situations particulières telles que la grossesse, l'amylose et les myocardites.

Le texte supplémentaire est très utile car il comporte de nombreuses données pratiques et synthétiques, notamment sur les modalités d'utilisation des principales classes thérapeutiques à utiliser en première ligne et sur les grands essais thérapeutiques conduits dans le domaine de l'insuffisance cardiaque, quelle que soit la valeur de la FEVG.

Dans ce dossier de *Réalités Cardiológicas*, la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë ne sera pas abordée.

■ Le dossier – Les gliflozines : traitement de l'insuffisance cardiaque

2. Le fond

L'élément majeur de ces recommandations concerne le traitement de l'IC-FER pour laquelle il est proposé d'utiliser simultanément et, en première ligne, quatre classes thérapeutiques aux doses validées par les essais thérapeutiques contrôlés. Ces quatre classes sont :

- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), avec comme alternative les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA 2) ou l'association sacubitril/valsartan, seule représentante de la classe des ARNI (angiotensine récepteurs-néprilysine inhibiteurs);
- les bêtabloquants;
- les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM);
- les gliflozines ou inhibiteurs du cotransporteur 2 sodium-glucose.

Ce traitement de première ligne a les particularités innovantes suivantes :

- l'arrivée des gliflozines comme traitement de première ligne au même titre que les trois autres classes thérapeutiques, notamment les IEC et les bêtabloquants;
- la reconnaissance des ARM comme traitement de première ligne;
- le fait que ces quatre traitements doivent être débutés aussi vite que possible, selon les modalités et dans l'ordre que le médecin préfère ou selon les modalités imposées par la situation clinique;
- au sein de chaque classe thérapeutique, seules les molécules évaluées dans les essais thérapeutiques contrôlés pertinents doivent être utilisées et à la dose cible de ces essais ou sinon à la dose maximale tolérée. En cela, le texte de supplément des recommandations est un guide pour la prescription;
- les quatre traitements doivent être présents aux doses cibles dès les premières semaines de prise en charge et donc, comme les IEC et les bêtabloquants justifient d'une titration (début par de faibles doses progressivement augmentées) à plusieurs paliers et les ARM une titration à deux paliers, la logistique doit être organisée pour que la dose cible soit

atteinte rapidement. Ainsi, un patient chez lequel ces traitements ont été débutés, que ce soit à l'hôpital ou en ville, doit être revu dans les 8 à 15 jours qui suivent par un cardiologue.

Il s'agit donc d'une évolution importante pour la pratique du traitement de l'insuffisance cardiaque et un article spécifique est dédié, entre autres, à la justification de cette nouvelle pratique.

Mais une fois les quatre piliers présents aux doses cibles, le patient doit être réévalué et, le cas échéant, la stratégie thérapeutique adaptée : c'est la démarche "4 piliers, 3 étapes" (débuter le traitement, le titrer, réévaluer). Cette dernière étape ne sera pas prise en compte dans ce dossier et fera l'objet d'un article ultérieur.

■ L'étude EMPEROR-Preserved

1. L'étude

Les résultats de l'étude EMPEROR-Preserved constituent une avancée majeure en cardiologie car il s'agit de la première démonstration du bénéfice clinique d'un traitement pharmacologique chez des patients ayant une IC-FEP.

Dans cette étude, conduite en double aveugle contre placebo, l'empagliflozine à la dose de 10 mg par jour en une prise réduit significativement le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque et notamment les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de patients ayant une IC-FEP caractérisée par une FEVG supérieure à 40 %

2. Une histoire extraordinaire

Ce succès est une histoire extraordinaire, au sens propre du terme et pour plusieurs raisons. En effet, qui aurait pu prédire il y a moins de 10 ans qu'un traitement pharmacologique destiné essentiellement au diabète de type 2, et plus encore, dont le mécanisme d'action est d'augmenter l'excrétion urinaire du

glucose, puisse devenir un traitement de référence de l'insuffisance cardiaque à tous ses stades, qu'il y ait ou non diabète ?

Ce traitement appartient à la classe des inhibiteurs du cotransporteur 2 sodium-glucose ou i-SGLT2, plus communément dénommés gliflozines. Leur mécanisme d'action, en matière de prise en charge du diabète, est de réduire l'hyperglycémie par une diminution de la réabsorption rénale du glucose passant dans les urines, et donc finalement de faire uriner le glucose en excès. Ce sont des antihyperglycémiants et non des hypoglycémiants. À noter que l'action sur le cotransporteur sodium-glucose induit aussi une augmentation de l'excrétion urinaire de sodium mais qui retourne dans les valeurs normales quelques jours après le début d'un traitement par gliflozine alors que l'augmentation d'excrétion urinaire de glucose perdure.

Et c'est parce que les traitements du diabète sont obligatoirement évalués contre placebo depuis 2008 que l'on a enfin compris que l'effet qu'exerce une molécule sur la glycémie n'est qu'un de ses effets, mais qu'en aucun cas cet effet glycémique spécifique n'est garant de l'effet sur le pronostic du diabète. Si, en 2021, on ne sait toujours pas s'il existe un bénéfice clinique à diminuer une glycémie modérément à moyennement augmentée, on sait dorénavant et indiscutablement qu'il est préférable d'utiliser certains traitements plutôt que d'autres si l'on veut diminuer la glycémie. En cela, la glycémie, et donc l'HbA1c, perd sa valeur de potentiel critère intermédiaire dans la prise en charge du diabète.

Pour s'en convaincre, il n'est qu'à rappeler que dans les essais thérapeutiques conduits en double aveugle contre placebo, à diminution similaire de glycémie :

- la pioglitazone (étude PROACTIVE) et la saxagliptine (étude SAVOR), un inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase de type 4 (ou i-DPP4), augmentent signi-

ficativement le risque d'insuffisance cardiaque ;

– les autres i-DPP4 que la saxagliptine ont un effet neutre sur le risque d'insuffisance cardiaque ;

– les agonistes des récepteurs au GLP-1 diminuent modestement mais significativement et de 9 % en valeur relative le risque d'insuffisance cardiaque (cf. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, published online August 20, [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5)) ;

– les gliflozines réduisent significativement le risque d'insuffisance cardiaque et en moyenne de 32 % (cf. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18:112. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0916-z>).

C'est parce que les gliflozines ont été évaluées dans des essais thérapeutiques contre placebo chez des patients ayant

un diabète de type 2 qu'il a pu être démontré qu'elles exercent un bénéfice clinique de forte ampleur en matière de prévention de l'insuffisance cardiaque. Il a donc pu être envisagé que ces molécules pourraient réduire ce risque indépendamment de l'existence d'un diabète. Et c'est ainsi qu'ont été conduits des essais thérapeutiques contrôlés évaluant ces molécules contre placebo chez des patients ayant soit une IC-FER soit une IC-FEP, que les patients aient ou non un diabète. Et ces études ont consacré la place de cette classe pharmacologique dans la prévention de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque, avec de plus un effet bénéfique très précoce, significatif dès 30 jours de traitement.

Les gliflozines doivent donc être envisagées comme des traitements cardio-

protecteurs mais aussi, comme l'ont démontré diverses études, néphroprotecteurs, qui accessoirement permettent de limiter l'hyperglycémie des diabétiques. En cela, cette classe thérapeutique échappe au seul cadre de la prise en charge du diabète de type 2, et tant les cardiologues que les néphrologues et les médecins généralistes vont devoir apprendre à les prescrire, qu'il y ait ou non un diabète de type 2.

Bonne lecture !

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants :
Laboratoires pharmaceutiques : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, AstraZeneca, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, BMS, Bouchara-Recordati, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Organon, Pfizer, Sanofi, Servier.
Agences de communication en santé : Axis, CCC, DDB Healthcare, IDEAS, LEN Médical, Nex et Com, Re-Imagine, TBWA, Vivactis.