

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

L'étude EMPEROR-Preserved Objectif et résultats principaux

→ F. DIÉVART

ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Indiscutablement, les résultats de l'étude EMPEROR-Preserved sont une des données importantes présentées lors du congrès 2021 de l'ESC et cette étude restera un événement important en cardiologie comme en gériatrie. Ses résultats démontrent en effet qu'il est possible d'améliorer le pronostic clinique de patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée (IC-FEP), domaine dans lequel il n'y avait aucune solution thérapeutique validée comme bénéfique.

Objectif et méthode

L'objectif de l'étude EMPEROR-Preserved était d'évaluer si, par rapport au placebo, un traitement par de l'empagliflozine, médicament initialement destiné au traitement du diabète de type 2, peut réduire le risque de décès cardio-

vasculaire (CV) et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC) chez des patients ayant une insuffisance cardiaque et une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) supérieure à 40 %.

Pour évaluer cette hypothèse, la méthode utilisée a été celle d'un essai thérapeutique contrôlé, randomisé et conduit en double aveugle contre placebo (**fig. 1**).

Pour être inclus, les patients devaient avoir :

- une IC de stade NYHA II à IV ;
- une élévation du NT-proBNP : supérieure à 300 pg/mL en l'absence de fibrillation atriale ou supérieure à 900 pg/mL en présence de fibrillation atriale ;
- une FEVG supérieure à 40 % sans antécédent documenté de FEVG inférieure à 40 % ;
- une preuve d'une modification structurale cardiaque (dilatation de l'oreillette gauche ou hypertrophie ventriculaire gauche) ou une hospitalisation pour une IC dans les 12 mois précédents ;
- un traitement par une dose stable de

diurétiques depuis au moins 1 semaine ; – un débit de filtration glomérulaire (DFG) supérieur ou égal à 20 mL/min/1,73 m².

Ils pouvaient être inclus qu'ils aient ou non un diabète de type 2.

Le traitement évalué a été l'empagliflozine à 10 mg en une prise par jour, contre placebo.

Le critère primaire était composé des décès CV et des hospitalisations pour IC. Concernant les hospitalisations pour IC, il devait s'agir du premier événement de ce type depuis l'inclusion et non de toutes les hospitalisations pour IC.

Deux critères secondaires étaient évalués en analyse hiérarchisée : toutes les hospitalisations pour IC puis la pente de changement du DFG au fil du temps.

L'hypothèse était qu'il pourrait être possible de démontrer une réduction de 20 % des événements du critère primaire avec une puissance de 90 % et un risque alpha à 0,0497 (du fait d'une analyse intermédiaire), conduisant à enrôler 6000 patients en faisant une étude conduite par les événements, l'étude devant être arrêtée lorsque 841 événements du critère primaire seraient survenus, et ce dans une analyse en intention de traiter.

Résultats

À l'inclusion et en moyenne, les 5 988 patients étaient âgés de 72 ans (déviations standard $\pm$ 9,5), 45 % étaient des femmes, 49 % étaient diabétiques, le DFG était à 60 mL/min/1,73 m², 51 % avaient une fibrillation atriale, 82 %

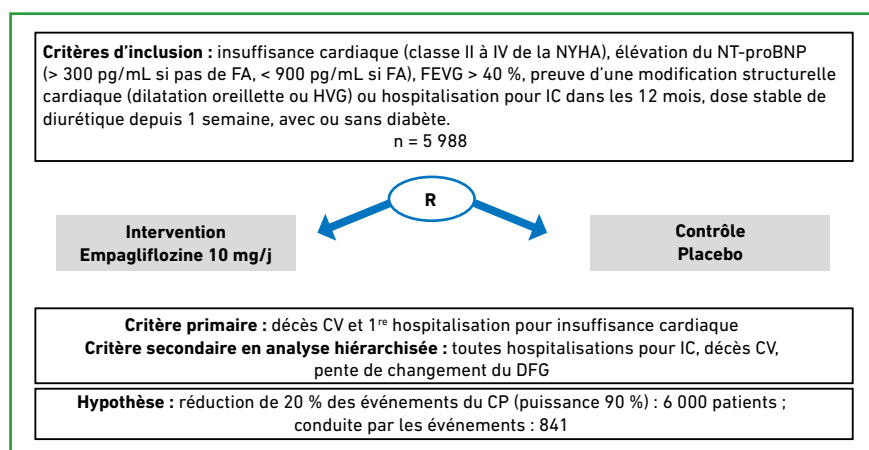


Fig. 1 : Étude EMPEROR-Preserved : schéma.

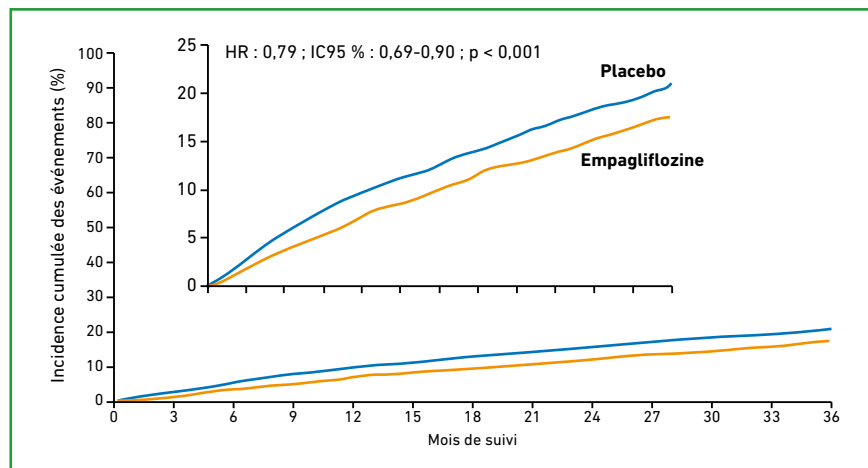


Fig. 2 : Résultat sur le critère primaire (décès CV et hospitalisation pour IC).

	Critère primaire Décès cardiovasculaire et 1 ^{re} hospitalisation pour insuffisance cardiaque	Diminution du risque de 21 % p = 0,0003
	Premier critère secondaire Toutes hospitalisations (première et récurrences) pour insuffisance cardiaque	Diminution du risque de 27 % p = 0,0009
	Deuxième critère secondaire Pente de diminution du débit de filtration glomérulaire	p < 0,0001 Différence : 1,36 mL/min/1,73 m ² par an

Fig. 3 : Résultats sur le critère primaire et les 2 critères secondaires en analyse hiérarchisée.

étaient en classe II de la NYHA et la FEVG était à 54 %.

Au terme d'un suivi moyen de 26 mois, un événement du critère primaire est survenu chez 415 patients (13,8 %) sous empagliflozine et chez 511 patients (17,1 %) sous placebo, conduisant à une réduction significative du risque de 21 % en valeur relative (HR : 0,79 ; IC95 % : 0,69-0,90 ; p = 0,0003 [fig. 2]).

L'effet significatif sur le critère primaire est essentiellement dû à une réduction significative et de 27 % en valeur relative des hospitalisations pour IC (407 vs 541 événements ; HR : 0,73 ; IC95 % : 0,61-0,88 ; p < 0,001, premier critère secondaire en analyse hiérarchisée [fig. 3]), sans effet significatif sur les décès CV (219 vs 244 événements ; R : 0,91 ; IC95 % : 0,76-1,09) et sur la mortalité totale (422 vs 427 événements ; R : 1,00 ; IC95 % : 0,87-1,15).

Il y a eu une différence significative entre les groupes en faveur de celui sous empagliflozine concernant le deuxième critère secondaire en analyse hiérarchisée, la pente de diminution du DFG avec le temps (différence entre les groupes : 1,36 mL/min/1,73 m² ; p < 0,0001 pour la différence entre les groupes [fig. 3]).

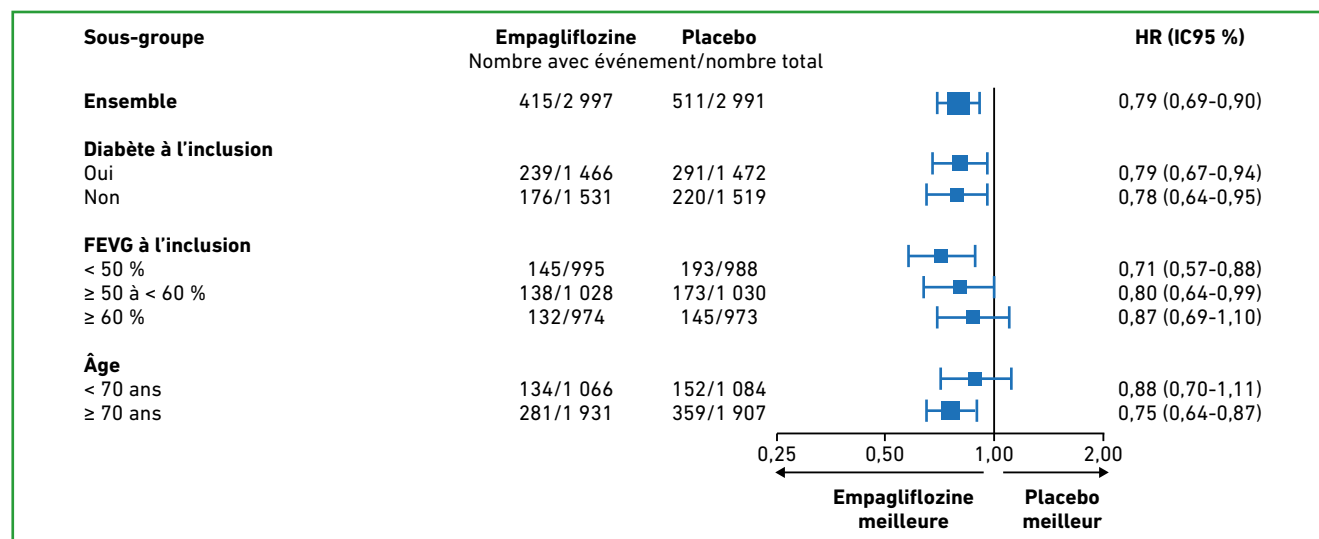


Fig. 4 : Étude EMPEROR-Preserved : résultat sur le critère primaire dans 3 sous-groupes présélectionnés.

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

	Empagliflozine (n = 2 996) n (%)	Placebo (n = 2 989) n (%)
Événements indésirables sérieux	1 436 (47,9)	1 543 (51,6)
Événements indésirables sélectionnés comme intérêt spécial		
Hypotension	311 (10,4)	257 (8,6)
Hypotension symptomatique	197 (6,6)	156 (5,2)
Hypoglycémie	73 (2,4)	78 (2,6)
Acidocétose	4 (0,1)	5 (0,2)
Fractures osseuses	134 (4,5)	126 (4,2)
Amputations des membres inférieurs	12 (0,4)	17 (0,6)
Infections urinaires	297 (9,9)	243 (8,1)
Infections génitales	67 (2,2)	22 (0,7)

Tableau 1 : Principaux effets indésirables.

Les analyses complémentaires ont montré que l'effet sur le critère primaire était homogène dans tous les sous-groupes (**fig. 4**), notamment qu'il y ait un diabète ou non, que le DFG soit supérieur ou inférieur à 60 mL/min/1,73 m², que les patients soient âgés de plus ou de moins de 70 ans à l'inclusion et quelle que soit la valeur de la FEVG (inférieure à 50 %, comprise entre 50 et 59 % ou au moins égale à 60 %).

Il y a eu plus d'infections urinaires et génitales non compliquées et d'hypotension dans le groupe sous empagliflozine que dans le groupe sous placebo (**tableau 1**).

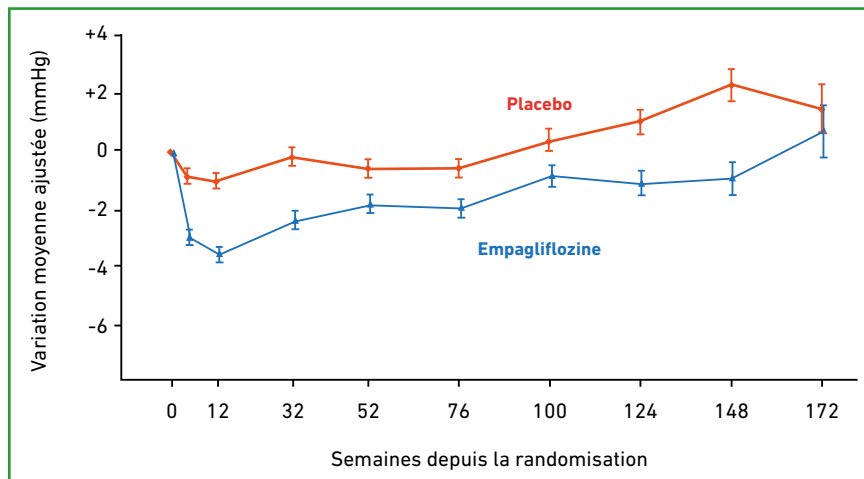


Fig. 5 : Variation de la pression artérielle systolique par rapport à l'état de base durant l'étude.

Résultats sur les critères intermédiaires

Les résultats de l'étude sur les critères intermédiaires peuvent paraître subalternes compte tenu du bénéfice global enregistré dans cette étude, mais ils sont importants pour le maniement du traitement dans la pratique.

Ainsi, ont été significativement mais modérément diminués sous empagliflozine (par rapport au placebo) :

- la pression artérielle systolique (–1,2 mmHg). Cette diminution a été précoce et s'est maintenue au fil de l'étude (**fig. 5**);
- le poids (–1,28 kg);
- le NT-proBNP (différence absolue : –20 pg/mL).

À l'inverse, l'hématocrite a été significativement augmenté (+2,36 %).

En synthèse

Chez des patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, l'empagliflozine réduit significativement le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque lorsque cette aggravation est définie par une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Ce bénéfice s'exprime tant chez les diabétiques que chez les non-diabétiques et le traitement est globalement bien toléré.

Au terme des études EMPA-REG OUTCOME conduite chez des diabétiques de type 2, EMPEROR-Reduced conduite chez des patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite et EMPEROR-Preserved, l'empagliflozine devient un traitement majeur de l'insuffisance cardiaque, tant en prévention qu'en traitement de fond, quelle que soit la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Les cardiologues vont devoir prescrire ce traitement dans l'insuffisance cardiaque et notamment apprendre à le prescrire chez les diabétiques de type 2 le justifiant.