

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

L'étude EMPEROR-Preserved Analyses complémentaires et discussion

→ F. DIÉVART

ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Les résultats de l'étude EMPEROR-Preserved sont majeurs pour la pratique clinique, notamment en ce qu'ils permettent enfin de disposer d'un traitement apportant un bénéfice clinique dans une maladie dont la prévalence augmente et qui était jusqu'à présent sans ressource thérapeutique validée : l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (IC-FEP).

Si ces résultats sont majeurs, plusieurs analyses complémentaires de cette étude soulèvent des réflexions, essentiellement sur la garantie d'un bénéfice clinique lorsque la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est supérieure à 60 %.

Un bénéfice concentré sur le risque d'hospitalisation et sur l'amélioration du DFG

1. Résultats principaux de l'étude EMPEROR-Preserved : un traitement spécifique de l'insuffisance cardiaque

Dans l'étude EMPEROR-Preserved, le résultat principal et sur divers critères secondaires montre que le bénéfice clinique de l'empagliflozine en matière cardiovasculaire (CV) chez les patients ayant une IC-FEP s'exerce essentiellement sur le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque (IC), que ce risque soit apprécié par la survenue d'une première hospitalisation pour IC ou par l'ensemble des hospitalisations pour IC

mais aussi par la nécessité d'une consultation en urgence conduisant à débiter un traitement intraveineux.

Il n'y a pas eu de résultat significatif sur l'ensemble des hospitalisations toutes causes (HR:0,93;IC95 %:0,85-1,01), sur la mortalité CV (HR:0,91;IC95 %:0,76-1,09) ni sur la mortalité totale (HR: 1,00; IC95 %: 0,87-1,15) dont l'incidence a pourtant été élevée (14 % par an).

D'une certaine façon, il pourrait être possible d'être déçu par un résultat aussi limité, c'est-à-dire limité à un seul critère CV. Mais pouvait-on s'attendre à mieux dans cette maladie particulière du sujet âgé ayant de nombreuses autres comorbidités cardiovasculaires et non cardiovasculaires ? Ainsi, dans l'étude EMPEROR-Preserved, la mortalité non CV a représenté 43 % des décès totaux, et ce tout en sachant que la mortalité CV ne se résume pas à la mortalité par insuffisance cardiaque.

Par conséquent, plutôt que d'avoir une vision restreinte du résultat de cette étude, du fait d'une éventuelle relative déception de ne pas avoir pu observer de réduction de la mortalité totale ou, à tout le moins de la mortalité CV, il serait plus juste d'envisager que les patients ayant une IC-FEP sont des sujets âgés ayant de nombreuses comorbidités CV et non CV, et qu'il est donc difficile en agissant sur une cause de mortalité, l'insuffisance cardiaque, de prétendre obtenir une diminution de la mortalité CV voire totale.

Pour mémoire, dans EMPEROR-Preserved, en matière de comorbidité CV, la moitié des patients avaient une

fibrillation atriale et 90 % une hypertension artérielle à l'inclusion, et en matière de comorbidités non CV, la moitié avait une insuffisance rénale définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 mL/min/1,73 m². Plus encore, ils avaient un risque de décès toutes causes – notamment de causes non CV – élevé. Or, chez ces patients, l'empagliflozine réduit un événement spécifique, l'aggravation de l'insuffisance cardiaque, événement pour lequel elle a été évaluée. L'empagliflozine est un traitement de l'insuffisance cardiaque : elle la prévient chez les diabétiques de type 2 dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, elle prévient son aggravation lorsque la FEVG est réduite, que les patients soient diabétiques ou non, dans l'étude EMPEROR-Reduced et lorsque la FEVG n'est pas altérée, que les patients soient diabétiques ou non, dans l'étude EMPEROR-Preserved.

Mais à défaut d'autres bénéfices sur certains événements CV, ce traitement a aussi des bénéfices sur la fonction rénale. À ce titre, des analyses complémentaires des trois essais thérapeutiques contrôlés de grande ampleur ayant évalué l'empagliflozine permettent de juger de ses effets sur la fonction rénale.

2. Effets sur la fonction rénale

Une analyse complémentaire de l'étude EMPEROR-Preserved a été publiée en même temps que les résultats principaux de l'étude et concerne les événements rénaux majeurs. Cette analyse a consisté à comparer les résultats de l'étude EMPEROR-Reduced ayant évalué l'empagliflozine contre placebo chez des patients ayant une insuffisance car-

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

diac à fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite (IC-FER) à ceux de l'étude EMPEROR-Preserved.

Cette analyse montre que, dans l'IC-FER, l'empagliflozine réduit significativement les événements rénaux majeurs (diminution importante du DFG et nécessité d'un traitement de remplacement rénal : 2,8 % vs 3,5 % ; HR : 0,51 ; IC95 % : 0,33-0,79) alors que cet effet n'est pas constaté dans l'IC-FEP (HR : 0,95 ; IC95 % : 0,73-1,24). Toutefois, tant dans l'IC-FER que dans l'IC-FEP, l'empagliflozine ralentit l'altération progressive du DFG survenant avec le temps et cet effet est aussi constaté dans l'étude EMPA-REG OUTCOME conduite chez des diabétiques de type 2 (**fig. 1 à 3**).

De leur comparaison entre EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved, les auteurs concluent que l'évolution du DFG sous traitement n'est pas un critère prédictif de l'effet d'un traitement sur les événements rénaux majeurs. Ils soulignent le contraste qui fait que dans l'IC-FER et l'IC-FEP, l'empagliflozine réduit de façon similaire le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque mais pas de la même façon les événements rénaux majeurs. Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées pour rendre compte de ce paradoxe : un effet hasard, un effet particulier de la molécule selon le type de patient ou une sensibilité différente du rein aux gliflozines selon la valeur de la FEVG, faisant de l'IC-FER et de l'IC-FEP deux maladies différentes ou survenant sur des terrains différents.

Grâce aux données complémentaires fournies à partir des études EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved, il est possible de constater que l'empagliflozine exerce un effet similaire et bénéfique sur l'évolution du DFG tant dans le diabète de type 2 que dans l'IC-FER et l'IC-FEP : après une aggravation initiale qui ne doit pas conduire à interrompre le traitement, il y a une diminution nette de l'évolution défavorable du DFG avec le temps (**fig. 1 à 3**).

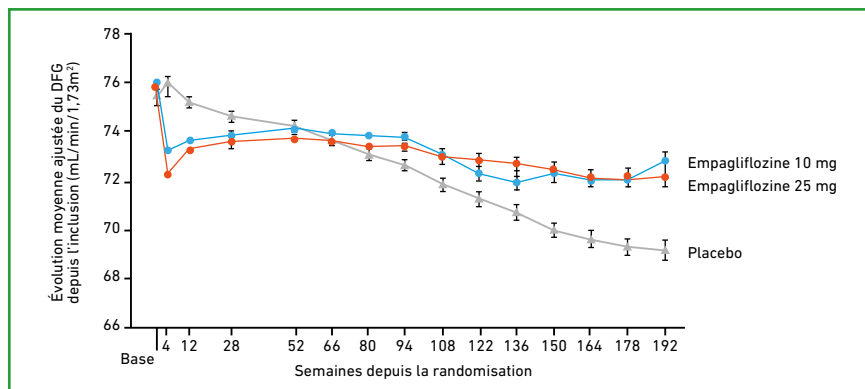


Fig. 1 : Effets de l'empagliflozine sur l'évolution du débit de filtration glomérulaire chez le diabétique de type 2 dans l'étude EMPA-REG OUTCOME.

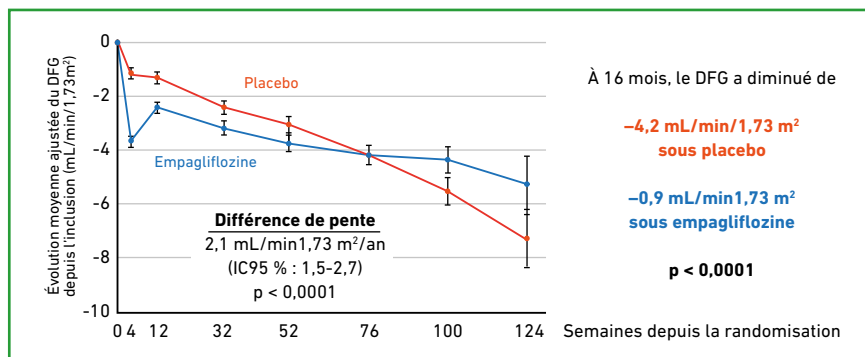


Fig. 2 : Effets de l'empagliflozine sur l'évolution du débit de filtration glomérulaire chez l'insuffisant cardiaque à FEVG réduite dans l'étude EMPEROR-Reduced.

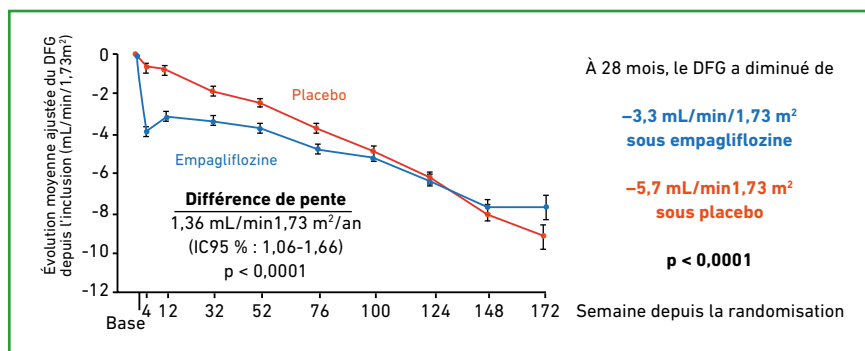


Fig. 3 : Effets de l'empagliflozine sur l'évolution du débit de filtration glomérulaire chez l'insuffisant cardiaque à FEVG préservée dans l'étude EMPEROR-Preserved.

Effets cliniques selon la FEVG

L'effet clinique bénéfique de l'empagliflozine dans l'IC-FEP s'atténue lorsque la FEVG initiale est plus élevée, comme il est possible de le constater dans la figure 4 de l'article précédent. Cela soulève la question de la réalité d'un bénéfice

clinique significatif chez les patients ayant les FEVG les plus élevées.

Au-delà de l'analyse en sous-groupes citée et accompagnant la publication des résultats de l'étude EMPEROR-Preserved, une analyse complémentaire de cette étude, parue en même temps

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

que ses résultats principaux, contribue à renforcer les doutes sur la réalité d'un effet clinique lorsque la FEVG est supérieure à 60 %. Cette analyse a consisté à comparer les résultats de l'étude EMPEROR-Preserved à ceux de l'étude PARAGON-HF.

Pourquoi comparer ces études ? Parce qu'elles sont récentes, PARAGON-HF ayant été publiée en 2019, parce qu'elles ont des similitudes, toutes les deux évaluant un traitement pharmacologique dans l'IC-FEP et parce que l'une n'a pas obtenu de résultat significatif sur le critère primaire alors que l'autre oui.

L'étude PARAGON-HF est un essai thérapeutique contrôlé qui a évalué l'effet clinique du sacubitril/valsartan en double aveugle contre valsartan chez des patients ayant une IC-FEP avec une FEVG supérieure ou égale à 45 %. Ainsi, l'étude PARAGON-HF évaluait l'effet du sacubitril, un inhibiteur de la néprilysine, dans l'IC-FEP. Son résultat n'a pas atteint la significativité (HR : 0,87 ; IC95 % : 0,75-1,01) sur le critère primaire composé des décès CV et de toutes les hospitalisations pour IC.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce résultat : une absence réelle de bénéfice, un critère primaire mal adapté ou une atténuation de l'effet clinique lorsque la FEVG initiale est supérieure à 60 %, et comme les patients inclus avaient une FEVG supérieure à 45 %, il était peut-être plus difficile d'observer un bénéfice clinique qui aurait peut-être atteint la significativité si des patients ayant une FEVG comprise entre 40 et 45 % avaient aussi pu être inclus dans cet essai.

Mais, au-delà d'une FEVG d'inclusion différente entre les deux études (supérieure à 40 % dans EMPEROR-Preserved et au moins égale à 45 % dans PARAGON-HF), dans PARAGON-HF et par rapport à EMPEROR-Preserved, le nombre de patients inclus a été moins important (4 796 vs 5 988), le suivi

médian plus long (35 vs 26 mois), la FEVG en moyenne plus élevée (57,5 % vs 54,3 %), moins de patients avaient une fibrillation atriale (32,5 % vs 50,6 %) et moins de patients recevaient un bêta-bloquant (79,5 % vs 85,9 %) ou un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes (27,1 vs 37,6 %).

Malgré ces différences, les incidences des décès CV et de toutes les hospitalisations pour IC ont été relativement similaires dans ces deux études : 14,6 pour 100 patients-années dans PARAGON-HF et 12,5 pour 100 patients-années dans EMPEROR-Preserved.

Afin de comparer empiriquement l'effet des traitements évalués dans ces deux études en fonction de la valeur de la FEVG de base, les auteurs de l'analyse complémentaire rapportée ici ont utilisé la publication spécifique d'un tel résultat concernant l'étude PARAGON-HF et ont appliqué la même stratification des FEVG aux patients de l'étude EMPEROR-Preserved. Ils ont pris quatre critères d'évaluation différents (décès CV et hospitalisation pour IC ; délai pour la première hospitalisation pour IC ; toutes hospitalisations pour IC ; décès CV) et ils les ont évalués dans trois sous-groupes définis par leur FEVG à l'inclusion dans l'étude (FEVG comprise entre 42,5 et

52,5 %, FEVG comprise entre plus de 52,5 % et moins de 62,6 %, FEVG supérieure à 62,5 %). Ils ont alors constaté que, dans PARAGON-HF, aucun effet significatif n'était enregistré sur un quelconque de ces critères quelle que soit la FEVG (malgré une tendance à un effet s'amplifiant corrélativement à l'abaissement des valeurs de FEVG en matière de toutes hospitalisations pour IC), alors que dans EMPEROR-Preserved un effet significatif était noté sur les trois premiers critères pour des FEVG inférieures à 62,5 % mais aucun effet significatif sur les quatre critères n'était enregistré pour des valeurs de FEVG supérieures à 62,5 % (fig. 4).

Ainsi, tant dans PARAGON-HF que dans EMPEROR-Preserved, sans envisager les problèmes de significativité, l'analyse de la **figure 4** indique qu'il semble y avoir une atténuation de l'effet sur le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque au fur et à mesure que la FEVG initiale est plus élevée. Toutefois, il ne s'agit que d'un aspect visuel d'un résultat pour lequel on peut juste constater que les intervalles de confiance à 95 % sont larges. Or, le résultat d'une analyse en sous-groupe ne devrait être interprété qu'en fonction d'une évaluation de l'hétérogénéité, significative ou non, constatée entre deux groupes séparés par une valeur donnée d'un critère ou, dans le

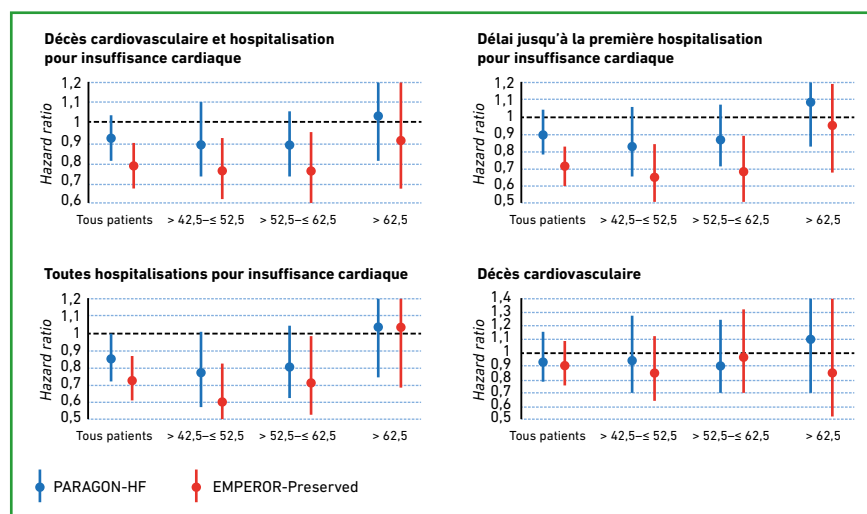


Fig. 4 : Comparaison des résultats des études PARAGON-HF et EMPEROR-Preserved selon la FEVG à l'inclusion.

Étude	Molécule évaluée	Nombre de patients inclus	FEVG pour inclusion	Critère primaire évalué
DELIVER	Dapagliflozine	6 100	Supérieure à 40 %	Décès CV, première hospitalisation pour IC ou visite urgente pour IC
FINEARTS-HF	Finérénone	5 500	Supérieure ou égale à 40 %	Décès CV et toutes hospitalisations pour IC
SPIRRIT-HFpEF	Spironolactone	3 200	Supérieure ou égale à 40 %	Décès CV et première hospitalisation pour IC

Tableau 1 : Études en cours évaluant des traitements pharmacologiques dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. CV : cardiovasculaire ; IC : insuffisance cardiaque.

cas de sous-groupes séparés selon plusieurs valeurs continues d'un critère, en fonction d'une tendance significative de modification de l'effet selon les valeurs de ce paramètre.

Dans l'analyse en sous-groupe publiée avec les résultats principaux de l'étude EMPEROR-Preserved, il est écrit qu'il n'y a pas hétérogénéité selon la FEVG initiale lorsque celle-ci est divisée en trois strates de valeur. Ainsi, cette analyse fait envisager que l'effet non significatif constaté au-delà d'une FEVG supérieure à 60 % est dû au hasard statistique induit par le manque de puissance dès lors que l'analyse ne porte que sur une partie de la population enrôlée. Toutefois, l'analyse publiée se rapportant à la comparaison avec l'étude PARAGON-HF renforce la notion que le traitement pourrait ne plus être efficace au-delà d'une FEVG supérieure à 62,5 % comme cela semble apparaître dans la **figure 4** en considérant le critère "toutes hospitalisations pour insuffisance cardiaque" où l'on semble distinguer une tendance à une diminution de l'effet corrélée à l'augmentation de valeur de la FEVG initiale, et ce même si les intervalles de confiance à 95 % sont larges. Il est d'ailleurs à signaler que, dans leur publication, les auteurs de cette analyse complémentaire n'ont pas fourni les évaluations de l'hétérogénéité potentielle des résultats rapportés. Et donc, pour certains, un doute a été créé et subsistera sur l'utilité du traitement de l'IC-FEP lorsque la FEVG est supérieure à 62,5 voire 60 %.

Il est vraisemblable que cette donnée va alimenter les réflexions et fera l'objet de nombreux commentaires et publications

dans les mois à venir. Dans ce contexte, les résultats disponibles lors des prochains mois de l'étude DELIVER évaluant contre placebo la dapagliflozine chez 6 100 patients ayant une IC-FEP seront d'un apport important, de même que ceux des autres études en cours dans l'IC-FEP (**tableau 1**).

Effets sur l'ensemble des hospitalisations pour IC et délai d'apparition de l'efficacité

Une autre analyse complémentaire importante de l'étude EMPEROR-Preserved a été publiée simultanément à

la publication de ses résultats principaux et prend en compte le critère "toutes hospitalisations pour insuffisance cardiaque". Cette analyse apporte des précisions utiles sur l'effet de l'empagliflozine dans l'IC-FEP en montrant que :

- l'empagliflozine réduit significativement le risque de toutes les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 29 % (HR: 0,71; IC95 % : 0,52-0,96; $p = 0,028$);
- le nombre de patients ambulatoires justifiant une majoration du traitement diurétique est significativement moindre sous empagliflozine que sous placebo (482 vs 610; HR: 0,76; IC95 % : 0,67-0,86; $p < 0,0001$);
- sous empagliflozine, l'amélioration du stade NYHA a été 20 à 50 % plus élevé

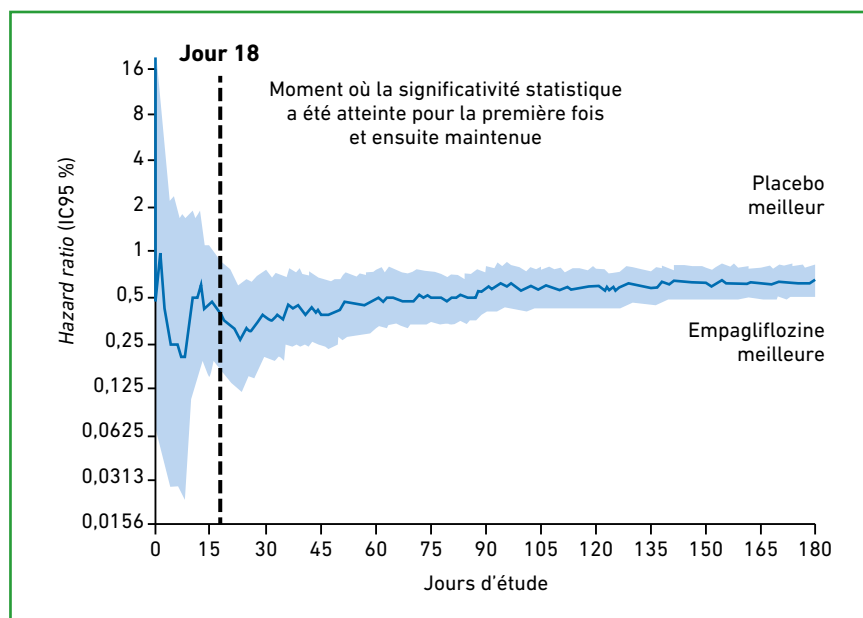


Fig. 5 : Étude EMPEROR-Preserved : évolution du hazard ratio et de son intervalle de confiance à 95 % de l'empagliflozine par rapport au placebo sur le critère décès CV, toutes hospitalisations pour IC ou consultation en urgence conduisant à débuter un traitement intraveineux.

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

que sous placebo et cet effet a été significatif dès 12 semaines de traitement ; – mais surtout, le bénéfice du traitement en matière de décès CV, toutes hospitalisations pour IC ou consultation en urgence conduisant à débuter un traitement intraveineux, a été significatif dès le 18^e jour de traitement et est resté significatif durant toute l'étude ensuite (**fig. 5**).

Ces apports sont donc essentiels mais ne lèvent pas le doute sur l'effet du traitement en fonction de la FEVG puisque, selon le

critère envisagé, l'étude indique que le bénéfice a été similaire, que les patients aient eu à l'inclusion une FEVG comprise entre 40 et 49 % (HR: 0,57 ; IC95 % : 0,42-0,79) ou entre 50 et 60 % (HR: 0,66 ; IC95 % : 0,45-0,91), mais a été atténué chez ceux ayant une FEVG supérieure à 60 % (HR: 1,08 ; IC95 % : 0,76-1,46 ; avec une valeur significative de la tendance, $p=0,008$, pour une modification de l'effet en fonction de la FEVG). Plus encore, les auteurs indiquent de nouveau que, lorsque l'analyse a porté sur l'ensemble

des hospitalisations CV, une interaction est apparue (valeur de p pour la tendance = 0,02) avec une réponse atténuée lorsque la FEVG était supérieure à 60 %.

Un premier succès dans l'IC-FEP, peut-être pas si inattendu...

Il y a eu au moins six essais thérapeutiques contrôlés conduits chez des patients ayant une IC-FEP (**tableau II**) et,

Classe thérapeutique évaluée/ molécule évaluée	Essai	Critère primaire	Résultat sur critère primaire HR (IC95 %)	Décès CV et première hospitalisation pour IC HR (IC95 %)	Première hospitalisation pour IC
IEC Périndopril	PEP-CHF	Décès toutes causes et hospitalisations pour IC	0,91 (0,70-1,20)	0,38 (0,19-0,75)	ND
ARA 2 Candésartan	CHARM-Preserved	Décès toutes causes et hospitalisations pour IC	0,86 (0,74-1,00)	0,76 (0,61-0,96)	0,72 (0,55-0,95)
ARA 2 Irbésartan	I-Preserved	Décès toutes causes et hospitalisations CV	0,95 (0,86-1,05)	0,98 (0,85-1,12)	ND
ARNI Sacubitril/valsartan	PARAGON-HF	Décès CV et toutes hospitalisations pour IC	0,87 (0,75-1,01)	0,78 (0,64-0,95)	ND
ARM Spironolactone	TOPCAT	Décès CV, arrêt cardiaque ressuscité et hospitalisations pour IC	0,89 (0,77-1,04)	0,72 (0,50-1,05)	0,76 (0,46-1,27)
Digoxine	DIG	Décès par IC ou hospitalisation pour IC	0,82 (0,63-1,07)	0,96 (0,79-1,17)	0,80 (0,63-1,03)
Gliflozine Empagliflozine	EMPEROR- Preserved	Décès CV et 1 ^{re} hospitalisation pour IC	0,79 (0,69-0,90)	0,79 (0,69-0,90)	ND

Tableau II : Essais thérapeutiques contrôlés conduits dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. ARNI : inhibiteur du récepteur de l'angiotensine-néprilysine ; HR : hazard ratio ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; IC : insuffisance cardiaque ; ND : non disponible.

Essai	Âge Classe NYHA	FEVG	Peptides natriurétiques	Antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque
TOPCAT	• Au moins égal à 50 ans • II à IV	Au moins égale à 45 %	BNP au moins égal à 100 pg/mL ou NT-proBNP au moins égal à 360 pg/mL	Dans les 12 mois précédents et principalement pour IC
PARAGON-HF	• Au moins égal à 50 ans • II à IV	Au moins égale à 45 % et dilatation de l'oreillette gauche ou HVG	Si rythme sinusal, NT-proBNP supérieur à 200 pg/mL ; si FA, NT-proBNP supérieur à 600 pg/mL et si pas d'antécédent d'hospitalisation, valeurs respectives supérieures à 300 et 900 pg/mL	Dans les 9 mois précédents
EMPEROR-Preserved	• Au moins égal à 18 ans • II à IV	Au moins égale à 40 % sans antécédent de FEVG inférieure à 40 %	Si rythme sinusal, NT-proBNP supérieur à 300 pg/mL, si fibrillation atriale, NT-proBNP supérieur à 900 pg/mL	Dans les 12 mois précédents ou preuve d'une altération cardiaque structurelle (dilatation de l'oreillette gauche ou HVG)
DELIVER	• Au moins égal à 40 ans • II à IV	Supérieure à 40 % et preuve de modification cardiaque structurelle	Élévation des peptides natriurétiques	Antécédents médicaux d'IC au moins 6 semaines avant l'inclusion avec au moins un besoin transitoire de traitement diurétique

Tableau III : Principaux critères d'enrôlement des quatre essais thérapeutiques contrôlés les plus récents conduits dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. FA : fibrillation atriale ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; IC : insuffisance cardiaque.

avant l'essai EMPEROR-Preserved, aucun n'a obtenu un résultat significatif sur son critère primaire, ni sur la mortalité CV ou sur la mortalité totale. Les critères primaires n'étaient pas les mêmes dans ces différents essais, de même que le type de patients inclus, notamment en matière de seuil inférieur de FEVG (**tableau III** pour les quatre essais thérapeutiques les plus récents dont l'un, DELIVER, est en cours).

Toutefois, en prenant en compte le même critère que celui évalué comme critère primaire dans l'étude EMPEROR-Preserved, c'est-à-dire les décès CV et la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque, dans plusieurs de ces essais, un effet significatif bénéfique aurait pu être enregistré si ce critère avait été le critère primaire de ces études. Il en est ainsi dans :

- l'étude PEP-CHF évaluant un IEC (HR : 0,38 ; IC95 % : 0,19-0,75) ;
- l'étude CHARM-Preserved évaluant un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 (HR : 0,76 ; IC95 % : 0,61-0,96) ;
- l'étude PARAGON-HF évaluant le sacubitril/valsartan (HR : 0,78 ; IC95 % : 0,64-0,95).

Ainsi, un choix différent du critère primaire des essais thérapeutiques contrô-

lés (ETC) effectués dans l'IC-FEP aurait pu permettre à trois d'entre eux de démontrer depuis quelques années que certains traitements peuvent être bénéfiques dans l'IC-FEP. Il est donc possible que l'étude EMPEROR-Preserved ait été la première à obtenir un résultat significatif parce que tant le critère primaire que la population incluse (et notamment une inclusion dès la valeur de 40 % de FEVG) ont été adaptés à démontrer un bénéfice clinique.

■ En synthèse

L'empagliflozine diminue le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque chez des patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et cet effet s'exprime sur différentes définitions de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque : première hospitalisation pour insuffisance cardiaque, toutes hospitalisations pour insuffisance cardiaque, justification d'une majoration du traitement diurétique chez des patients ambulatoires.

Dans cette maladie, le bénéfice du traitement en matière de décès CV, toutes hospitalisations pour IC ou consulta-

tion en urgence conduisant à débiter un traitement intraveineux, a été significatif dès le 18^e jour de traitement et est resté significatif durant toute l'étude ensuite.

L'empagliflozine améliore la fonction rénale en matière de débit de filtration glomérulaire tant chez les diabétiques de type 2 sans insuffisance cardiaque que lorsqu'il y a insuffisance cardiaque, quelle que soit la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, qu'il y ait ou non diabète.

Il existe un doute sur l'efficacité du traitement à prévenir l'aggravation de l'insuffisance cardiaque chez les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure à 60 %.

Quoi qu'il en soit, compte tenu d'une part du bénéfice clinique et de la précocité de celui-ci, et d'autre part du fait que les analyses fournies concernant les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure à 60 % ne sont qu'indicatives et non démonstratives, l'empagliflozine justifie d'être prescrite à tous les patients ayant une insuffisance cardiaque, quelle que soit la valeur de leur fraction d'éjection ventriculaire gauche.