

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

Recommandations de l’ESC 2021 pour l’IC

Le cas de l’insuffisance cardiaque à fraction d’éjection moyennement réduite

→ **F. DIÉVART**
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Les grands principes des nouvelles recommandations européennes pour la prise en charge de l’insuffisance cardiaque (IC) ont été présentés fin juin 2021 lors du congrès de la Heart Failure Association (HFA), et l’intégralité des recommandations a été présentée fin août 2021 lors des sessions virtuelles de la Société européenne de cardiologie (ESC) et publiée simultanément dans l’*European Heart Journal* (en ligne sur le site de l’ESC). Les précédentes recommandations de l’ESC sur ce sujet dataient de 2016.

Cet article aborde surtout la terminologie adoptée conduisant à individualiser trois phénotypes d’insuffisance cardiaque en fonction de la valeur de la fraction d’éjection ventriculaire gauche (FEVG),

notamment le problème posé par la notion d’insuffisance cardiaque à fraction d’éjection moyennement réduite (IC-FEMR). La définition de l’insuffisance cardiaque choisie par l’ESC est la définition universelle de l’insuffisance cardiaque publiée en mars 2021.

Trois phénotypes en fonction de la FEVG

En préambule de leur texte, les auteurs des recommandations européennes précisent la terminologie qu’ils ont adoptée concernant les divers types d’insuffisance cardiaque relativement à la valeur de la FEVG. Ils rappellent que l’IC est un syndrome clinique dû à une anomalie structurelle ou fonctionnelle du cœur, avec une élévation des pressions intracardiaques et/ou un débit cardiaque inadapté au repos et/ou à l’exercice. La

terminologie adoptée dans ces recommandations est celle qui a été appelée “définition universelle de l’insuffisance cardiaque” et publiée en mars 2021 sous l’égide de plusieurs sociétés savantes, notamment de l’ESC et de sociétés nord-américaines de cardiologie [1].

Il a donc été choisi de distinguer trois phénotypes d’insuffisance cardiaque selon des valeurs définies de FEVG, et ce, à la place des deux phénotypes usuels utilisés depuis plus de 40 ans et reposant sur une FEVG dont la valeur de séparation est généralement admise comme devant être de 40 %.

Les auteurs rappellent, en substance, que l’insuffisance cardiaque est un syndrome qui ne peut être défini conceptuellement par la valeur de la FEVG, celle-ci, dans ce syndrome, devant être considérée comme une variable continue. Pour

Type d’insuffisance cardiaque		Insuffisance cardiaque à fraction d’éjection réduite (IC-FER)	Insuffisance cardiaque à fraction d’éjection moyennement réduite (IC-FEMR)	Insuffisance cardiaque à fraction d’éjection préservée (IC-FEP)
Critères	1	Symptômes et/ou signes d’insuffisance cardiaque	Symptômes et/ou signes d’insuffisance cardiaque	Symptômes et/ou signes d’insuffisance cardiaque
	2	FEVG < 40 %	FEVG comprise entre 41 et 49 %	FEVG > 50 %
	3			Preuve d’une modification structurelle cardiaque et/ou d’une anomalie fonctionnelle cohérente avec une dysfonction diastolique VG ou une élévation des pressions de remplissage VG, incluant une élévation des peptides natriurétiques

Tableau 1 : Les trois types d’insuffisance cardiaque définis selon la valeur de la fraction d’éjection ventriculaire gauche. FEVG : fraction d’éjection ventriculaire gauche ; VG : ventriculaire gauche.

eux, ce qui avait conduit à distinguer les patients ayant une FEVG inférieure à 40 % des autres est la nécessité d'avoir des critères d'inclusion garants de l'existence d'une IC dans les essais thérapeutiques contrôlés (ETC) destinés à évaluer l'effet de divers traitements dans l'IC. Ils rappellent aussi que l'évaluation de la FEVG en échocardiographie est sujette à une grande variabilité et donc, implicitement, qu'elle ne peut être considérée comme une variable dichotomique orientant de façon stricte la réflexion, la pratique clinique et la thérapeutique.

Les trois phénotypes adoptés (**tableau I**) sont donc :

- **l'IC à FEVG réduite (IC-FER)** définie par une FEVG inférieure ou égale à 40 % et correspondant aux patients ayant une réduction significative de la fonction systolique ;
- **l'IC à FEVG moyennement réduite (IC-FEMR)** définie par une FEVG comprise entre 41 et 49 % ;
- **l'IC à FEVG préservée (IC-FEP)** définie par une FEVG au moins égale à 50 % alors que le patient a des symptômes et des signes d'IC et qu'il y a des preuves d'une anomalie structurelle ou fonctionnelle cardiaque et/ou une élévation des peptides natriurétiques.

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection moyennement réduite

Concernant l'IC-FEMR, les auteurs indiquent que les analyses rétrospectives de divers ETC suggèrent que ce phénotype pourrait tirer bénéfice des traitements validés comme bénéfiques dans l'IC-FER. Ils proposent donc, mais avec un niveau de preuve très faible (niveau C) et une recommandation de faible classe (IIb), que les traitements de l'IC-FER puissent être envisagés dans l'IC-FEMR dans un objectif de réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou de décès. Pour les diurétiques, la classe de recommandation est plus élevée (classe I), mais l'ob-

Recommandations	Classe	Niveau
Les diurétiques sont recommandés chez les patients qui ont une congestion et une IC-FEMR afin de diminuer les symptômes et les signes	I	C
Un IEC peut être envisagé chez les patients ayant une IC-FEMR pour réduire le risque d'hospitalisation et de décès	IIb	C
Un ARA 2 peut être envisagé chez les patients ayant une IC-FEMR pour réduire le risque d'hospitalisation et de décès	IIb	C
Un bêtabloquant peut être envisagé chez les patients ayant une IC-FEMR pour réduire le risque d'hospitalisation et de décès	IIb	C
Un ARM peut être envisagé chez les patients ayant une IC-FEMR pour réduire le risque d'hospitalisation et de décès	IIb	C
Le sacubitril/valsartan peut être envisagé chez les patients ayant une IC-FEMR pour réduire le risque d'hospitalisation et de décès	IIb	C

Tableau II : Traitement pharmacologique pouvant être envisagé chez les patients symptomatiques (classe NYHA II à IV) et ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection moyennement réduite. ARA 2 : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 ; ARM : antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; IC-FEMR : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection moyennement réduite.

jectif est ici de diminuer les symptômes et signes en rapport avec la congestion (**tableau II**).

■ Commentaires

Lorsqu'on interroge des cardiologues sur la valeur seuil de FEVG devant définir une IC-FEP, les réponses sont diverses et tournent généralement autour de 3 valeurs principales, 40, 45 ou 50 % et rarement 60 %. Mais, quelle que soit cette valeur, la réponse correspond à une vision dichotomique de l'IC, vision ancienne mais solidement établie. Cette vision repose sur un schéma classique différenciant une IC systolique d'une IC diastolique, deux formes d'insuffisance cardiaque dont les traitements seraient différents car ayant un substrat physiopathologique différent. Mais une vision dichotomique de l'insuffisance cardiaque est-elle adaptée à la réalité de ce qu'est l'insuffisance cardiaque ? Et quels seuils pertinents retenir pour distinguer des phénotypes différents et en fonction de quoi ? Faut-il augmenter le nombre de phénotypes reposant sur la valeur de FEVG ? Et alors, dans quel objectif ?

Si la vision classique retient qu'il y a une IC-FER lorsque la FEVG est inférieure à 40 % et une IC-FEP lorsqu'elle

est supérieure, le phénotype dit IC à FEVG moyennement réduite (IC-FEMR), défini par une FEVG comprise entre 41 et 49 %, a déjà presque 10 ans puisqu'il est apparu en 2013 dans les recommandations nord-américaines (AHA et ACC) et qu'il avait déjà été utilisé dans les recommandations de l'ESC en 2016. L'objectif d'une telle individualisation était, selon les auteurs de ces diverses recommandations, de *"stimuler la recherche clinique, physiopathologique et thérapeutique dans ce groupe de patients"* [sic].

1. Systole versus diastole : le débat peut-il être dichotomique ?

Premier élément de discussion : dans l'insuffisance cardiaque, si l'on peut affirmer qu'il y a une fonction systolique altérée lorsque la FEVG est inférieure à 40 % et conjointement que de nombreux traitements ont démontré pouvoir améliorer le pronostic de cette forme d'insuffisance cardiaque, on ne peut pas affirmer que, dans cette forme, il n'y a pas de dysfonction diastolique. Au contraire, cela est clairement démontré. De même et corrélativement, on ne peut pas affirmer que les patients ayant des FEVG supérieures à 40 % n'ont pas d'altération de la fonction systolique [2]. Ainsi, plusieurs études évaluant le *strain* global longitudinal ont montré qu'une

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

dysfonction systolique était fréquemment présente en cas de FEVG supérieure à 40 %, voire même supérieure à 60 %. Plus encore, des méta-analyses ont montré que le *strain* global longitudinal était un marqueur pronostic incrémental et indépendant, c'est-à-dire au-delà de la FEVG, de la mortalité, chez les patients ayant une FEVG supérieure à 35 %.

On ne peut pas non plus affirmer que les principaux traitements de l'IC-FER soient inefficaces sur l'IC-FEP ou tout au moins jusqu'à une certaine valeur de FEVG qui pourrait par exemple être de 60 %. Le fait qu'il n'est pas encore démontré que les traitements de l'IC-FER soient efficaces dans l'IC-FEP ne veut pas dire qu'il est prouvé qu'ils sont inefficaces, mais plus objectivement qu'il n'est peut-être pas encore prouvé qu'ils sont efficaces, faute peut-être d'essais pertinents en matière de critères évalués et de patients inclus.

La vision séparant dysfonction systolique et dysfonction diastolique, dichotomisée en fonction d'une valeur donnée de FEVG, est donc imparfaite. Elle a cependant une certaine pertinence si l'on considère l'utilisation d'inotropes positifs non délétères, comme l'omécamtiv mecarbil, qui ne serait cliniquement efficace qu'en cas de diminution très importante de la FEVG, traduisant une dysfonction systolique sévère, et il est vraisemblable que ce type de traitement n'aura pas ou peu d'efficacité en cas de dysfonction systolique peu sévère.

Le fait qu'il soit démontré qu'un traitement comme l'empagliflozine réduit le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque chez des patients ayant diverses valeurs de FEVG de part et d'autre de la valeur de 40 % démontre bien qu'il existe un substrat commun à l'IC-FER et à l'IC-FEP... substrat qui reste à découvrir [3]. En tout état de cause, concernant l'empagliflozine, la FEVG n'est plus un critère discriminant pour dire qu'elle n'est cliniquement efficace qu'en dessous de la valeur de 40 %.

En d'autres termes, aux extrêmes des valeurs de FEVG, il est probable qu'une dysfonction systolique majeure prédomine d'un côté et une dysfonction diastolique majeure à l'autre extrémité. Cela justifierait potentiellement de traitements spécifiquement adaptés aux déterminants de la fonction systolique et à ceux de la fonction diastolique à chaque extrémité de la distribution de la FEVG. Mais, dans les valeurs intermédiaires de FEVG dont les seuils restent à fixer, il est probable que certains traitements soient efficaces indépendamment de la valeur clé de 40 % de FEVG et que d'autres marqueurs soient alors plus pertinents que la FEVG comme, par exemple, les marqueurs de l'inflammation, de la dysfonction endothéliale, de la fibrose...

2. Les traitements de l'IC-FER sont-ils inefficaces au-delà de 40 % de FEVG ?

Deuxième élément de discussion, complémentaire du précédent, si le seuil de 40 % est conceptuellement discutable pour distinguer diverses formes d'insuffisance cardiaque, en l'état actuel des données validées par les essais thérapeutiques contrôlés, il reste opérationnellement pratique.

Ce seuil permet en effet d'affirmer que, dans la forme d'IC dénommée IC-FER, il a été démontré que certains traitements sont bénéfiques pour améliorer le pronostic clinique. Au-dessus de cette valeur, le doute existe sur le bénéfice des traitements déjà validés dans l'IC-FER, comme le montre la classe IIB affectée à chacun de ces traitements pour la prise en charge de l'IC-FEMR des recommandations de l'ESC de 2021. Grande nouveauté, un doute a été levé par les résultats de l'étude EMPEROR-Preserved et, en cela, les résultats de cette étude ont une double portée majeure. La première est pratique car il est désormais possible d'améliorer le pronostic clinique de patients ayant une IC-FEP : les médecins et les patients ne sont plus démunis ou dans le doute. La seconde est conceptuelle : un même traitement

est à la fois bénéfique en dessous et au-dessus d'une FEVG à 40 %, sans que l'on comprenne pourquoi, mais assurément, comme il est dit plus haut, cela évoque que **la dichotomie sur laquelle repose la vision de l'insuffisance cardiaque, relative à la valeur de la FEVG, est conceptuellement dépassée.**

Si EMPEROR-Preserved est le premier ETC à avoir un résultat significatif dans l'IC-FEP, comme il est écrit dans l'article de ce dossier relatif aux analyses complémentaires de cette étude, il n'est pas impossible que divers autres traitements que l'empagliflozine puissent aussi être bénéfiques dans l'IC-FEP et plus vraisemblablement dans l'IC-FEMR. Par conséquent, si les résultats des essais les ayant évalués n'ont pas été significatifs sur les critères évalués, il est possible que cela ait été dû aux types de patients inclus dans ces ETC, notamment en matière de valeur de FEVG, et aux critères d'évaluation choisis. Tout indique qu'en utilisant certains critères comme l'hospitalisation pour IC et en sélectionnant différemment les populations à inclure, par exemple en prenant des patients ayant des FEVG comprises entre 40 et 60 %, il serait possible de démontrer que certains traitements bénéfiques dans l'IC-FER le soient aussi dans l'IC-FEMR/IC-FEP.

Par ailleurs, si dans aucune des études effectuées chez des patients ayant une FEVG supérieure à 40 %, la mortalité CV ou la mortalité totale n'ont été diminuées alors qu'elle l'est régulièrement avec ces mêmes traitements dans l'IC-FER, cela ne remet pas en cause cette hypothèse mais suscite au moins deux réflexions. La première est que cela pourrait constituer une différence notable entre l'IC-FEP et l'IC-FER dont, au-delà d'un substrat commun, certains déterminismes seraient différents [3]. La seconde, qui est actuellement la plus vraisemblable, est que la mortalité CV engendrée par l'insuffisance cardiaque dans l'IC-FEP n'occupe pas une place suffisamment importante parmi les causes de mortalité CV pour qu'il soit possible de

	IC-FER	IC-FEMR	IC-FEP
Phénotype			
Âge	↑	↑↑	↑↑↑
Femmes	↓↓	↓	↑
Ischémique	↑↑↑	↑↑↑	↑
Fibrillation atriale	↑	↑↑	↑↑↑
Hypertension artérielle	↑	↑↑	↑↑↑
Insuffisance rénale chronique	↑	↑↑	↑↑↑
Taux de peptides natriurétiques	↑↑↑	↑	↑
Pronostic			
Cardiovasculaire	↑↑↑	↑	↑
Non cardiovasculaire	↑	↑	↑↑

Tableau III : Principales différences entre les trois phénotypes d'insuffisance cardiaque (adapté de [4]). IC-FER : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite; IC-FEMR : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche moyennement réduite; IC-FEP : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée.

démontrer un effet favorable sur ce critère dans un ETC et donc, plus encore, pour qu'il soit possible de démontrer un effet favorable sur la mortalité totale. Sauf à envisager un essai spécifique de très forte puissance quant à ces critères. Il reste vraisemblable cependant qu'une des grandes différences entre l'IC-FER et l'IC-FEP soit le fait que les patients ayant une IC-FEP ont un plus grand nombre d'autres comorbidités CV et non CV que ceux ayant une IC-FER, les patients ayant une IC-FER étant par ailleurs en général plus jeunes (**tableau III**) [4]. Il sera donc difficile de démontrer qu'un traitement qui agit principalement sur l'insuffisance cardiaque et qui n'influence pas les autres causes de mortalité puisse réduire et la mortalité CV et la mortalité totale dans l'IC-FEP.

Dans le cadre de cette discussion, un élément intéressant concernant la différence entre IC-FER et IC-FEP est constitué par la fonction rénale qui pourrait expliquer certaines différences dans l'effet des traitements dans ces deux formes d'IC. Si l'insuffisance rénale est plus fréquente dans l'IC-FEP que dans l'IC-FER, elle est plus fortement corrélée au pronostic chez les patients ayant une IC-FER qu'une IC-FEP. On peut le comprendre : la fréquence plus élevée d'insuffisance

rénale dans l'IC-FEP tient probablement à des facteurs confondants comme l'âge et à des déterminismes communs aux deux maladies comme l'hypertension artérielle. Dans cette forme d'IC, le pronostic global est plurifactoriel et l'insuffisance rénale n'est que l'un de ces facteurs. Dans l'IC-FER, il semble logique que l'existence d'une insuffisance rénale, devenue une comorbidité majeure chez des patients plus jeunes et traduisant probablement des anomalies hémodynamiques ou fonctionnelles plus sévères, soit fortement corrélée au pronostic.

3. La FEVG moyennement réduite doit-elle commencer en dessous de 50 ou de 60 % ?

Troisième élément de discussion : faut-il individualiser un phénotype d'IC à FEVG moyennement réduite ? C'est une grande question, notamment concernant les valeurs seuils d'une fourchette allant de 40 à 50 %. Et cette question est d'actualité depuis que sont parues les analyses complémentaires de divers ETC semblant indiquer que les traitements évalués chez des patients ayant une FEVG supérieure à 40 voire 45 % pourraient ne plus exercer d'effet bénéfique uniquement au-delà d'une FEVG à 60 %.

La valeur de 60 % pourrait potentiellement avoir une plus grande pertinence que celle de 50 % au terme d'une étude récemment parue [3] et dont le résultat est, à tout le moins, paradoxal. En effet, cette étude conduite chez plus de 400 000 patients montre qu'il semble exister un aspect de courbe en U dans la relation entre FEVG et mortalité : l'incidence de la mortalité étant la plus basse pour une FEVG à 60 % et augmentant de part et d'autre de cette valeur, et ce, quel que soit l'âge et le sexe des patients (**fig. 1**).

Rappelons qu'au sein d'une population, la FEVG a une distribution continue et que les valeurs normales de FEVG ont été définies comme suit : fourchette non pathologique entre 52 et 72 % chez l'homme avec une valeur normale à 62 ± 5 % et entre 54 et 74 % chez la femme avec une valeur normale à 64 ± 5 %. L'étude de registre rapportée ici semble indiquer que tant les valeurs supranormales que les valeurs infranormales de FEVG sont associées à un surcroît de mortalité.

Dès lors, si l'on conserve pour son aspect opérationnel un phénotype dénommé IC-FER défini par une FEVG inférieure à 40 %, le phénotype intermédiaire dénommé IC-FEMR ne devrait-il pas plutôt être défini par une FEVG comprise entre 40 et 60 % ? À l'aune des analyses récentes des ETC, cela pourrait avoir une relative pertinence :

- d'abord parce que cela conduirait à effectuer des ETC chez les patients ayant une FEVG comprise entre 40 et 60 %, fourchette de FEVG dans laquelle un bénéfice clinique semble probable. Ces essais pourraient, s'ils sont positifs, permettre de disposer de traitements bénéfiques pour ce type de patients ;
- ensuite et corrélativement, parce que cela conduirait aussi à effectuer des ETC chez les patients ayant une FEVG supérieure à 60 %, ce qui permettrait de lever le doute sur la perte éventuelle d'efficacité des traitements au-delà de ces valeurs et peut-être d'envisager une meilleure compréhension de l'insuffisance cardiaque.

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

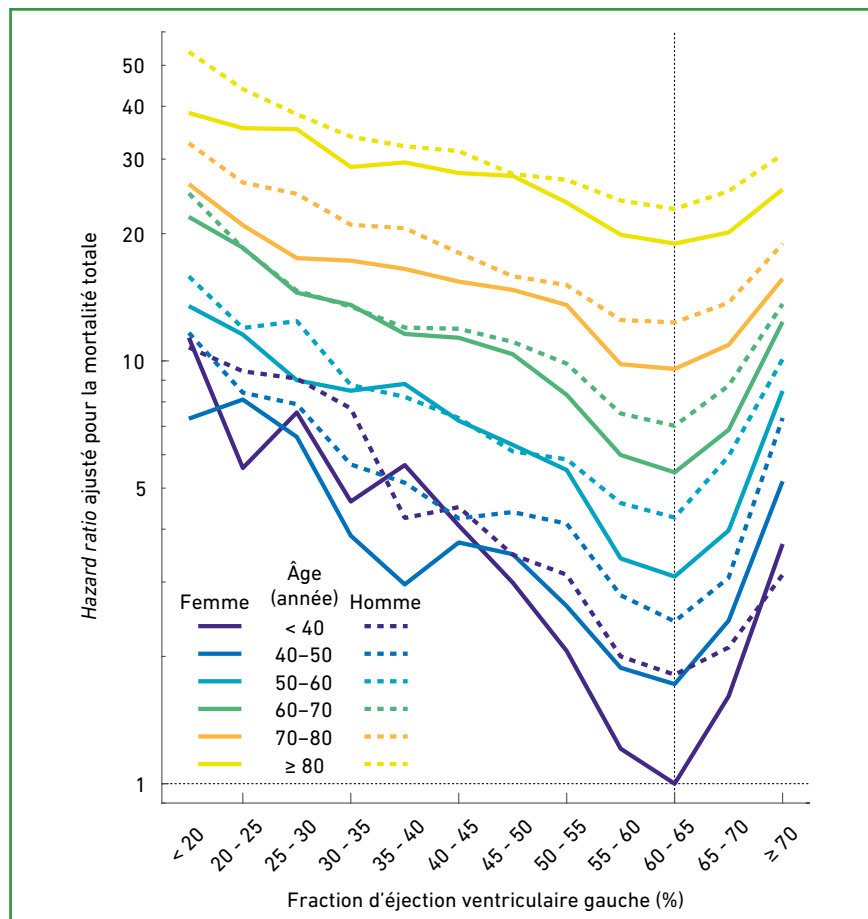


Fig. 1 : Risque relatif ajusté de mortalité totale selon l'âge, le sexe et la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (pour une référence de 1 d'une femme en dessous de 40 ans et pour une FEVG à 60-65 % ; d'après [5]).

Vers l'avenir

Quoi qu'il en soit de ces réflexions, le simple fait d'être passé de deux phénotypes à trois, le simple fait de constater que la vision reposant sur des phénotypes basés sur la FEVG est imparfaite, sinon bientôt dépassée, permet de comprendre ce que pourrait être l'avenir de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. D'abord, la FEVG servira encore pendant plusieurs années de marqueur pour guider les traitements à proposer dans l'IC. Les changements entrevus et les hypothèses soulevées ne seront pas validés avant plusieurs années. Mais tout

indique que divers traitements seront à proposer indépendamment de la FEVG car une cause particulière ou un mécanisme physiopathologique nouveau de cette maladie aura été mis en évidence.

C'est ce que l'on peut envisager au terme de l'évaluation des gliflozines, celle-ci démontrant qu'un même traitement apporte un même bénéfice indépendamment de la FEVG. C'est la voie vers laquelle s'oriente la recherche fondamentale et clinique en tentant d'individualiser des formes différentes d'IC, c'est-à-dire des formes allant au-delà de la simple appréciation de la FEVG par

des analyses protéomiques et de biomarqueurs (comme ceux de l'inflammation par exemple), par des analyses génétiques (individualisant déjà plusieurs formes de cardiomyopathies), par des analyses en imagerie multimodale... Cette démarche connaît une illustration exemplaire avec l'individualisation des amyloses à transthyrétine. Ce cas, en faisant l'objet d'un traitement spécifique de la cause, indépendamment de la FEVG, illustre ce que sera l'avenir de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, maladie qui semble être la voie clinique finale commune de nombreuses et diverses maladies que la seule FEVG ne permet pas d'apprécier dans leur totalité.

BIBLIOGRAPHIE

1. BOZKURT B, COATS AJS, TSUTSUI H *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: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*, 2021;23:352-380.
2. BRUTSAERT DL, DE KEULENAER GW. Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol*, 2006;21:240-248.
3. PAULUS WJ, TSCHÖPE C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62:263-271.
4. SAVARESE G, STOLFO D, SINAGRA G *et al.* Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*, 2021 [online ahead of print].
5. WEHNER GJ, JING L, HAGGERTY CM *et al.* Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J*, 2021;41:1249-1257.