

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

L'apport des gliflozines à la médecine

→ F. DIÉVART

ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Pour conclure ce dossier, il paraît utile de développer trois réflexions sur ce qu'a déjà amené le développement clinique des gliflozines à la médecine cardiovasculaire car, comme il est dit en introduction, l'histoire des gliflozines sort de l'ordinaire à plus d'un titre.

Diabète de type 2 : un changement de paradigme

La première réflexion concerne la prise en charge du diabète de type 2.

L'étude EMPA-REG OUTCOME, parue en septembre 2015, a été la première à démontrer qu'il est possible d'apporter un bénéfice clinique chez les diabétiques de type 2 et, plus encore, en diminuant la mortalité totale (de 32 % en valeur relative) de façon précoce (en 3,1 ans) et pour une diminution modique de l'HbA1c (0,54 à 0,6 point de diminution). Cet effet bénéfique a été d'autant plus remarquable que les essais thérapeutiques préalables conduits dans le diabète de type 2 avaient montré soit un effet neutre, soit un effet délétère des stratégies thérapeutiques évaluées, et ce pour des diminutions similaires d'HbA1c.

Accessoirement, l'étude EMPA-REG OUTCOME a montré qu'il est possible de diminuer significativement un critère composite constitué des infarctus du myocarde, des AVC et des décès cardiovasculaires sans influencer l'évolution de la maladie athérotrombotique et cela

parce que la molécule évaluée diminue la mortalité par insuffisance cardiaque, contribuant à diminuer la mortalité cardiovasculaire.

Ce premier résultat, suivi par divers autres avec d'autres gliflozines mais aussi avec des agonistes des récepteurs au GLP-1, a contribué à modifier radicalement la façon d'envisager le traitement du diabète de type 2 en orientant la stratégie vers l'utilisation de traitements au bénéfice validé et à s'éloigner de la démarche gluco-centrée. Dans cette nouvelle démarche, le combat destiné à maintenir la metformine comme traitement de première intention du diabète de type 2 est un combat dépassé.

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite : un nouveau traitement majeur

La deuxième réflexion concerne l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.

Dans les études conduites chez les diabétiques de type 2, l'effet des gliflozines en matière de prévention de l'insuffisance cardiaque a fait envisager que ces molécules pourraient apporter un bénéfice spécifique dans l'insuffisance cardiaque, c'est-à-dire un bénéfice qui serait indépendant de l'effet sur la glycémie. Et deux études, DAPA-HF et EMPEROR-Preserved, ont démontré que les gliflozines améliorent le pronostic de patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, que ces patients aient ou non un diabète. L'effet des gliflozines est apparu comme étant un effet classe, comme étant précoce et comme pouvant réduire la mortalité totale.

Et tout cela, sans que l'on comprenne le mécanisme d'action de ces molécules, c'est-à-dire le mécanisme par lequel elles améliorent le pronostic de l'insuffisance cardiaque.

Mais peu importe pour la pratique, cette classe thérapeutique est devenue un traitement de référence de l'insuffisance cardiaque et peut prétendre à une place privilégiée, d'autant plus que son schéma d'utilisation est simple. Les cardiologues, qu'ils le veuillent ou non, vont devoir apprendre à prescrire cette classe thérapeutique, qu'il y ait ou non un diabète.

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : une avancée pratique et conceptuelle majeure

La troisième réflexion concerne l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et donc les résultats de l'étude EMPEROR-Preserved, arrivés trop tardivement pour être pris en compte dans les recommandations mais ayant des implications majeures.

La première implication est d'ordre pratique : l'empagliflozine est le premier traitement apportant un bénéfice clinique, qui plus est précoce dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Dès lors, ce traitement doit être prescrit très largement aux patients ayant cette maladie. Cela va justifier de corrélérer des symptômes non sensibles et non spécifiques à une maladie cardiaque avant de prescrire des gliflozines chez un patient dyspnéique ou ayant des œdèmes des membres inférieurs.

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

La deuxième implication est conceptuelle. Dès lors qu'un même traitement peut améliorer le pronostic de patients ayant une insuffisance cardiaque que la fraction d'éjection ventriculaire gauche soit inférieure ou supérieure à 40 %, c'est qu'il y a un substrat commun, en d'autres termes un mécanisme physiopathologique commun à l'insuffisance cardiaque, quelle que soit la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Cela rend compte de l'imperfection d'une classification de cette maladie selon la valeur de la FEVG et du fait qu'il

convient dorénavant d'explorer des voies innovantes pour le traitement de ce syndrome passant au-delà des effets attendus sur la fonction systolique ou la fonction diastolique, voire au-delà d'un effet sur les systèmes neuro-humoraux. À cet égard, comprendre par quel mécanisme les gliflozines améliorent le pronostic de l'insuffisance cardiaque paraît un enjeu majeur.

Enfin, mais ce n'est pas l'objet de ce dossier, les gliflozines ont aussi contribué à une autre avancée majeure dans la maladie rénale chronique en permettant de

diminuer la mortalité totale de patients en étant atteints.

Comme les IEC et les statines en leur temps, mais aussi comme quelques rares autres classes thérapeutiques dans le domaine cardiovasculaire, les gliflozines contribuent à faire avancer de façon importante l'histoire de la cardiologie, ce qui autorise à penser que ces médicaments initialement développés pour le traitement du diabète sont des médicaments de l'insuffisance cardiaque et de l'insuffisance rénale qui, accessoirement, diminuent la glycémie.